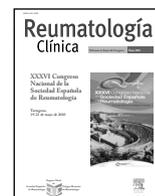




Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Comunicaciones orales

XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Tarragona, 19-21 de mayo de 2010

1.ª Sesión

Miércoles, 19 de mayo

1. ESTUDIO DE GENOMA COMPLETO (GWAS) EN ARTRITIS REUMATOIDE

J. Tornero, J. Ballina, F. Blanco, J. Cañete, B. Fernández, A. Fernández-Nebro, I. González, A. Julià, S. Marsal, J. Maymó, A. Olivé, I. Rotés, C. Tomàs y R. Tortosa

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.

Objetivo: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia de ~ 0,5% en la población española. Aunque se desconoce el origen de la enfermedad, se acepta la existencia de un componente genético de susceptibilidad. Junto a la fuerte asociación con la región HLA, las estrategias de clonaje posicional permitieron la caracterización de dos loci -PTPN22 y STAT4- asociados de forma reproducible al riesgo de AR. Sin embargo, la reciente introducción de las tecnologías de análisis genómico ha permitido identificar en los últimos 2 años más de 15 loci nuevos asociados a la enfermedad. En el presente estudio se va a utilizar esta tecnología de análisis genómico para identificar nuevos loci asociados a la susceptibilidad a la AR.

Métodos: Se ha implementado la estrategia de análisis de asociación de genoma completo (Genomewide Association Study o GWAS). Para este objetivo se utilizó el microarray de genotipado Illumina Quad610, con la capacidad de caracterizar 550.000 polimorfismos tipo SNP y con más de 60.000 sondas para Copy Number Variants. Se genotiparon 1.233 pacientes con artritis reumatoide (diagnosticados según los criterios del ACR) y 956 controles sanos de la población española.

Resultados: Se excluyeron aquellos individuos cuyo genotipado fue ineficiente ($n = 9$) o cuyo ancestro genético se consideró demasiado diferenciado de la mayoría de individuos ($n = 55$). El impacto de la estratificación genética en la población española fue prácticamente nula ($\lambda \sim 1$) por lo que no se aplicó la corrección por componentes principales. El análisis de asociación alélica permitió identificar 11 loci con una fuerte significación ($P < 1e-5$) en los cromosomas 1, 2, 4, 5, 7, 8, 15, 17 y X, y que no han sido asociados previamente a la susceptibilidad a la AR.

Conclusiones: El presente estudio de genoma completo ha permitido identificar un nuevo conjunto de loci candidatos para la AR. La validación en una muestra independiente va a permitir confirmar la asociación de estos nuevos loci con la AR.

2. LA AUSENCIA DE LA METALOPROTEASA 8 (MMP-8) AUMENTA LA SEVERIDAD DE LA ARTRITIS EXPERIMENTAL

S. García¹, J.J. Gómez-Reino^{1,2} y C. Conde¹

¹Laboratorio de Investigación 8 y Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ²Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

Introducción y objetivos: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica en la que la destrucción progresiva del cartílago y hueso de las articulaciones inflamadas conduce a graves deformidades e incapacidad severa. La MMP-8 (colagenasa-2) es una metaloproteasa de matriz implicada en la hidrólisis del colágeno tipo I y II. Estudios recientes han sugerido que esta metaloproteasa puede tener un papel importante tanto en el proceso de destrucción del cartílago como en los fenómenos inflamatorios de la artritis. El objetivo de este trabajo es analizar el efecto de la ausencia de MMP-8 en un modelo murino de artritis.

Métodos: Se indujo artritis mediante la inyección intraperitoneal de 100 μ l de suero procedente de ratones artríticos K/BxN, a días 0 y 2, en 17 ratones deficientes en MMP-8 (MMP-8^{0/0}) y 17 ratones control (MMP-8⁺) de 7-8 semanas de edad. Se analizó la evolución de la artritis hasta el día 9, se sacrificaron los ratones y se obtuvieron las articulaciones para análisis histológico. Otros 3 ratones MMP-8^{0/0} y 3 ratones MMP-8⁺ se inyectaron con 150 μ l de suero y se sacrificaron a día 7 para extracción del ARN de las articulaciones afectas. Se utilizaron 300 μ g de ARN de cada muestra para la síntesis de ADNC usando el WT cDNA synthesis and amplification kit de Affymetrix. Posteriormente, se analizó la expresión génica diferencial entre los ratones artríticos control y MMP-8 deficientes mediante el Mouse Gene 1.0 ST array de Affimatrix.

Resultados: La incidencia de la artritis fue similar en los ratones controles y deficientes en MMP-8. Sin embargo, la severidad de la artritis fue significativamente mayor en los ratones MMP-8^{0/0} que en los ratones control ($p = 0,04$). El análisis histológico de las articulaciones mostró un aumento significativo de la inflamación sinovial ($p = 0,031$) y en la erosión ósea ($p = 0,006$) en los ratones MMP-8^{0/0} comparado con los ratones control. No se observaron diferencias significativas en el análisis del daño del cartílago entre ambos grupos de ratones. Con el fin de determinar los mecanismos implicados en la mayor severidad de la artritis en los ratones MMP-8^{0/0}, se realizó un array de expresión génica. Los resultados obtenidos mostraron una expresión significativamente mayor de IL-1 β , del receptor de prokineticina 2 (Pkr2) y de Pentraxina 3 W en ratones MMP-8^{0/0} comparado con ratones control. Por el contrario, en los ratones MMP-8^{0/0} se observó una

expresión significativamente menor de MMP-3, Calpaína-6, Tenascina W y C1qtnf3 (cartonectina) respecto a los ratones control.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la deficiencia de MMP-8 aumenta la severidad clínica e histológica de la artritis y sugieren algunas moléculas implicadas que deberán confirmarse en experimentos posteriores.

3. LA EXPRESIÓN DE BAFF EN LA SUPERFICIE DE LOS FIBROBLASTOS SINOVIALES DE ARTRITIS REUMATOIDE (FSAR) MEDIA LA RESPUESTA DE LOS LINFOCITOS B A LA IL-15

Y. García-Carmona, M. Benito Miguel, A. Balsa, E. Martín Mola y M.E. Miranda Carús

Hospital La Paz. Madrid.

Introducción: Describimos previamente que la expresión constitutiva de IL-15 en la superficie de los FSAR contribuye, de modo contacto-dependiente, a disminuir la tendencia espontánea a la apoptosis de los linfocitos B (LB). Además, la IL-15 recombinante (IL-15r) no aumenta la supervivencia de los LB aislados, pero sí potencia el efecto anti-apoptótico de los FSAR sobre los LB. Ello es debido al aumento de expresión de las tres cadenas del receptor de la IL-15 experimentada por los LB en cocultivo con FSAR.

Objetivo: Estudiar si el BAFF, un factor de supervivencia para LB presente en la superficie de los FSAR, interviene en el aumento de expresión de IL-15R a, b y g inducido en LB por los FSAR.

Métodos: LB de memoria aislados magnéticamente de sangre periférica de 15 sujetos sanos (CD19+CD20+CD27+, pureza > 96%) fueron cultivados en presencia o ausencia de IL-15r, BAFF recombinante (BAFFr) o ambos. Además, los LB fueron cocultivados con FSAR procedentes de sinovectomías o artroplastias (n = 10), en presencia o ausencia de IL-15r, con o sin agentes neutralizantes de BAFF.

Resultados: La supervivencia de los LB cultivados durante 6 días en placas de 96 pocillos con fondo plano (1×10^5 LB/pocillo) fue inferior al 1% (determinado mediante tinción con anexina V/7AAD y con JC-1). La IL-15r ejerció un efecto mínimo sobre la supervivencia. Sin embargo, el BAFFr dio lugar a un aumento de la supervivencia ($22,3 \pm 3,2\%$ LB viables al 6.º día, $p < 0,001$) y al mismo tiempo aumentó la expresión de las tres cadenas del receptor de IL-15 en LB. La IL-15r potenció el efecto anti-apoptótico de BAFF ($32,7 \pm 4,4\%$ LB viables, $p < 0,05$). El análisis por citometría de flujo de FSAR recogidos con PBS/EDTA demostró la expresión tanto de BAFF como de IL-15 en superficie. El cocultivo con FSAR prolongó la supervivencia de LB ($55,3 \pm 8,1\%$ LB viables al 6.º día, $p < 0,01$) y aumentó la expresión de las cadenas a, b y g del receptor de la IL-15. La IL-15r potenció el efecto anti-apoptótico de los FSAR ($75,1 \pm 5,2\%$ LB viables, $p < 0,05$). En presencia de agentes neutralizantes de BAFF (un anticuerpo monoclonal anti-BAFF o un receptor soluble), el efecto de los FSAR tanto sobre la supervivencia de los LB como sobre la expresión de las tres cadenas del receptor de IL-15 se vio atenuado ($28,1 \pm 4,5$ o $27,3 \pm 3,8$ LB viables, respectivamente, $p < 0,05$). En paralelo, la IL-15r ejerció un efecto menor sobre la supervivencia de LB cocultivados con FSAR en presencia de agentes neutralizantes de BAFF ($62,3 \pm 8,2\%$ LB viables, $p < 0,05$ vs condiciones sin neutralización de BAFF). En cocultivos LB/FSAR, los agentes bloqueantes de IL-15 no tuvieron un efecto aditivo con la neutralización de BAFF ($28,3 \pm 4,2\%$ LB viables). Sin embargo, en ausencia de antagonistas de BAFF, la neutralización de IL-15 (mediante un anticuerpo monoclonal o una proteína de fusión mutante IL15-Fcg2a) disminuyó el efecto anti-apoptótico de los FSAR sobre los LB ($35,5 \pm 6,2\%$ o $32,8 \pm 5,7\%$ LB viables, respectivamente, $p < 0,01$). Ello indica que la expresión constitutiva de IL-15 de superficie en FSAR contribuye a prolongar la supervivencia de los LB cuando se encuentra intacta la actividad del BAFF de superficie.

Conclusiones: El efecto anti-apoptótico sobre LB de la IL-15 expresada constitutivamente en la superficie de FSAR es mediado por la presencia de BAFF de membrana en FSAR, el cual induce un aumento de expresión de las tres cadenas del receptor de IL-15.

4. IMPLICACIÓN DEL RECEPTOR GAMMA ACTIVADO POR UN PROLIFERADOR DE PEROXISOMA EN EL DESARROLLO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET DE LA PROVINCIA DE SALAMANCA

J. García-Aparicio¹, L. Corral-Gudino¹, M. Alonso-Garrido², J. del Pino-Montes³, R. González-Sarmiento², R. López-González³, C. Montilla-Morales³, M.D. Sánchez-González³ y S. Gómez-Castro³

¹Servicio de Medicina Interna-Los Montalvos. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. ³Servicio de Enfermedades Sistémicas, Autoinmunes y Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Introducción: La enfermedad ósea de Paget (EOP) se caracteriza por el aumento del recambio óseo originando un hueso de estructura anárquica, que puede generar dolor y deformidades óseas. El Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma (PPAR-Gamma) es un miembro de la superfamilia de "receptores activados por ligando nuclear" que interviene en la fisiopatología de la arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes y obesidad. La activación del PPAR-Gamma está directamente relacionada con la osteoclastogénesis.

Objetivo: Estudiar el polimorfismo P12A del PPAR-Gamma, determinar los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) y cálculo del Riesgo Cardiovascular (RCV) total en los pacientes con EOP y compararlo con la población control.

Pacientes y método: Se reclutaron 113 pacientes procedentes de la cohorte salmantina de EOP y dos grupos control de 226 y 151 individuos para los estudios clínicos y genéticos, respectivamente. Se realizaron entrevistas clínicas y se recogieron muestras de sangre para estudiar el polimorfismo del gen del PPAR-Gamma.

Resultados: Se comprobó menor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol total, colesterol LDL y hábito de fumar, que en la población control. Según las escalas (SCORE, Framingham y REGICOR) sólo 2 pacientes fueron clasificados como de alto RCV y el RCV total calculado fue menor que en la población control. El estudio del polimorfismo P12A del gen PPAR-Gamma mostró el doble de pacientes heterocigotos (CG) que en la población general.

Conclusiones: Los pacientes con EOP de Salamanca tienen menor prevalencia de los FRCV y un RCV total calculado menor que la población general. La mayor prevalencia del genotipo CG del polimorfismo P12A del PPAR-Gamma, puede contribuir a la reducción de los factores de RCV y a su vez estar vinculado con la patogénesis de la enfermedad.

5. RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA: ESTUDIO PERFILO

J. del Pino Montes¹, J. Blanch², J.R. Caeiro³, A. García Vadillo⁴, J. Jódar⁵ y M. Sosa Henríquez⁶, en representación del Grupo de Trabajo del Estudio PERFILO

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca.

²Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. ³Servicio de Traumatología. Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital de La Princesa. Madrid. ⁵Servicio de Endocrinología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ⁶Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Las Palmas. Canarias.

Introducción: La herramienta FRAX™ permite, calcular el riesgo absoluto a 10 años de fractura de cadera y de fractura osteoporótica

mayor: clínica vertebral, de antebrazo, cadera u hombro. La estimación del riesgo se ha calculado para España en base a estudios epidemiológicos del riesgo de fractura de cadera. Sin embargo, algunos autores señalan que este riesgo no es homogéneo ya que existen diferencias regionales.

Objetivo: Primario: determinar un “mapa de riesgo de fractura” en nuestro medio asistencial mediante la herramienta FRAX™ en población mayor de 50 años que consulta por osteoporosis, por primera vez o como control. Secundarios: correlacionar la indicación de tratamiento farmacológico basado en criterios médicos frente al valor de riesgo de fractura por FRAX™; determinar el riesgo por grupos de edad; verificar la asociación entre riesgo de fractura y tratamiento/indicación de tratamiento, determinar la utilidad de la densitometría sobre los factores clínicos para valorar el riesgo de fractura.

Diseño y métodos: Estudio observacional, transversal, multicéntrico y multidisciplinar de ámbito nacional en pacientes > 50 años que acuden a una consulta especializada de osteoporosis, con o sin diagnóstico previo. Aprobado por el CEIC del Hospital Universitario de Salamanca, y con el aval científico de SEIOMM, SER y SECOT-Grupo GEIOS. La recogida de datos se realizó en el momento de la visita del paciente, previa firma del consentimiento informado. Para ello se utilizó una hoja de recogida de datos con los parámetros recogidos en la herramienta FRAX™; y adicionalmente otros parámetros relacionados también con el riesgo de fractura osteoporótica (número de caídas en el último año, valoración médica sobre el riesgo de fractura, concomitancia con otros tratamientos farmacológicos). La inclusión de pacientes se llevó a cabo entre los meses de febrero y mayo de 2009.

Resultados: Se incluyeron un total de 621 investigadores de todo el territorio español: traumatólogos (40%), reumatólogos (29%), rehabilitadores (14%), ginecólogos (8%), internistas (4%), geriatras (3%), endocrinólogos (1%). El total de centros participantes fue de 226. El número de pacientes reclutados fue de 5.858 de los cuales se incluyeron para el análisis 5.382. El mayor porcentaje de pacientes incluidos (52%) están entre los 60 y los 75 años. El mayor porcentaje de riesgo de fractura osteoporótica mayor y de cadera corresponden a las edades superiores a 80 años, predominio de mujeres (91%). El riesgo medio de fractura cadera fue de 5,3% y el de fractura mayores 11,04%. El antecedente de fractura previa que más participa en el riesgo de fractura, globalmente, es la fractura de cadera. El “mapa de riesgo de fractura” obtenido por la herramienta FRAX™ muestra una distribución geográfica irregular, especialmente para el riesgo de fractura de cadera, que es mayor en la mitad sur de España. En el subgrupo de pacientes sin datos de DMO, el riesgo por FRAX™ es superior significativamente.

Conclusiones: Existen diferencias regionales en el riesgo de fractura absoluto a 10 años calculado mediante la herramienta FRAX™ de los pacientes atendidos en consultas especializadas en osteoporosis, que pueden reflejar la heterogeneidad del riesgo de fractura de la población española.

6. MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS TRATADAS CON DOSIS TERAPÉUTICAS HABITUALES DE VITAMINA D

J. Ivorra, N. Fernández-Llanio, E. Valls, J.J. Alegre, I. Chalmeta, J.A. Román-Ivorra, E. Beltrán, C. Alcañiz, I. Martínez Cordellat y M. Fernández Matilla

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario. Dr. Peset. Valencia.

Introducción: La concentración óptima de vitamina D para normalizar los niveles de PTH y conseguir una máxima absorción del calcio es de 30 ng/ml, si bien en algunas guías el objetivo mínimo se sitúa en alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHvitD) de 20 ng/ml. Otros autores consideran que niveles entre 40 ng/ml y 70 ng/ml tienen influencia positiva en otros aspectos de la salud. La dosis diaria de suplementos de vitamina D recomendada para mujeres posmenopáusicas es de al menos 800 UI-1.000 UI diarias.

Objetivo: Valorar la efectividad en la práctica clínica habitual de la dosis recomendada de suplementos de vitamina D, para alcanzar niveles séricos de vitamina D superiores a 20, 30 y 40 ng/ml en mujeres tratadas por osteoporosis posmenopáusica.

Pacientes y métodos: Se recogieron de forma consecutiva los niveles de 25OHvitD de 114 mujeres posmenopáusicas (edad > 48 años y 12 meses de amenorrea) con osteoporosis, que recibían cualquier tipo de suplemento de vitamina D oral durante al menos 3 meses, con una dosis estable mínima de 800 UI diarias y manifestaban una cumplimentación superior al 80%. Se compararon los porcentajes de pacientes (Chi cuadrado) que alcanzaban niveles de 25OHvitD \geq 20, 30 y 40 ng/ml según su ingesta de suplementos de vitamina D (< 1.000 UI vs \geq 1.000 UI y también entre 1.000-1.600 UI vs > 1.600 UI). Se analizó la correlación de los niveles de vitamina D (r de Spearman) con la edad, Ca, P, f. alcalina, albúmina, proteínas totales, creatinina, calciuria, fosfatúria, suplementos de calcio (g), osteocalcina, propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (PN1P), y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX) y PTH.

Resultados: Las pacientes tenían una edad de 69,8 \pm 20 años, vitamina D de 32,5 (7-81) ng/ml, Ca 9,6 (8,7-10,6) mg/dl, P 3,5 (2-5) mg/dl, FA 75 (38-185) UI/l, calciuria 142 (16-299) mg/24/h, fosfatúria 495 (107-1.208) mg/24 h, suplementos de vitamina D 1.167 (800-2.685) UI/día, suplementos de Ca 786 (0-2.000) mg/día. 51 pacientes (45%) y 31 (27,2%) tenían niveles de vitamina D > 30 y 40 ng/ml respectivamente. En la tabla se comparan los porcentajes de pacientes que alcanzan los niveles adecuados con < 1.000 UI/día vitamina D (71) vs \geq 1.000 UI/día (43) y dentro de este grupo entre 1.000-1.600 (23) UI/día vs > 1.600 (20) UI/día. Presentaron hipercalcemia (> 10,2 mg/dl) 3 pacientes con dosis de 1866 UI/día, 2286 UI/día y 2685 UI/día y un paciente con 800 UI/día de vitamina D. En todos los casos fue leve (< 10,7 mg/dl) y asintomática. Los niveles de 25OHvitD se correlacionaron de forma estadísticamente significativa (p < 0,05) con la albúmina (r = 0,286), F. alcalina (r = 0,220), suplementos de vitamina D (r = 0,637) y suplementos de calcio (r = -0,259).

Tabla Resumen 6

| Suplementos vitamina D | 800-999 UI/día | \geq 1.000 UI/día | 1.000-1.600 UI/día | > 1.600 UI/día |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| media (DE) | 802 (17)UI/día | 1.744 (550) UI/día | 1.350 (216) UI/día | 2.278 (373) UI/día |
| mediana | 800 UI/día | 1.600 UI/día | 1.400 UI/día | 2.285 UI/día |
| mínimo-máximo | 800 UI/día-880 UI/día n = 71 | 1.066 UI/día-2.685 UI/día n = 43 | 1.066 UI/día-1.600 UI/día n = 23 | 1.700 UI/día-2.685 UI/día n = 20 |
| 25OHvitD \geq 20 | 80% (71%-87%) | 93% (79%-100%) | 91% (76%-97%) | 95% (80%-100%) |
| 25OHvit D \geq 30 | 29% (18%-40%)* | 70% (56%-84%) | 52% (34%-66%)** | 90% (76%-97%) |
| 25OHvit D \geq 40 | 7% (2%-12%)* | 60% (45%-75%) | 39% (25-57%)** | 85% (70%-94%) |

*p < 0,0001, 800-999 UI/día vs \geq 1.000 UI/día. **p 1.600 UI/día.

Conclusiones: Con la dosis habitual de suplementos de vitamina D (800-1.000 UI/día) la mayoría de nuestras pacientes alcanzan los niveles mínimos de vitamina D (20 ng/ml), pero menos de 1/3 consiguen niveles óptimos (30 ng/ml). El 90% de las pacientes alcanzan niveles óptimos con dosis superiores a 1.600 UI diarias.

7. ESTUDIO DE GENOMA COMPLETO (GWAS) EN ARTRITIS PSORIÁSICA

J. Cañete, A. Fernández-Nebro, J.L. Fernández-Sueiro, C. González, J. Gratacós, A. Julià, S. Marsal, C. Montilla, S. Muñoz, J.J. Pérez, R. Queiro, J. Rodríguez, I. Rotés, R. Santmartí, J.C. Torre-Alonso, R. Tortosa y P. Zarco

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Objetivo: La Artritis Psoriásica (AP) es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia de ~ 0,25% en la población general y de ~11% en pacientes con psoriasis. Aunque se desconoce el origen de la enfermedad, se acepta la existencia de un componente genético de susceptibilidad. De forma similar a la psoriasis, junto a la fuerte asociación de la región HLA, se ha identificado la asociación con los loci IL23R y IL12B. Hasta la fecha, tan sólo se ha publicado un único análisis de genoma completo (GWAS) en AP. En el presente estudio se van a utilizar la tecnología de análisis genómico para identificar nuevos loci asociados a la susceptibilidad a la AP.

Métodos: Se ha implementado la estrategia de análisis de asociación de genoma completo (Genomewide Association Study o GWAS). Para este objetivo se utilizó el microarray de genotipado Illumina Quad610, con la capacidad de caracterizar 550.000 polimorfismos tipo SNP y con más de 60.000 sondas para Copy Number Variants. Se genotiparon 416 pacientes con artritis psoriásica y 956 controles sanos de la población española.

Resultados: Se excluyeron aquellos individuos cuyo genotipado fue ineficiente (n = 3) o cuyo ancestro genético se consideró demasiado diferenciado de la mayoría de individuos (n = 25). El impacto de la estratificación genética en la población española fue prácticamente nula ($\lambda \sim 1$) por lo que no se aplicó la corrección por componentes principales. El análisis de asociación alélico permitió identificar 13 loci con una fuerte significación ($P < 10^{-5}$) en los cromosomas 1, 2, 3, 5, 6, 8, 11, 15, 20 y X, y que no han sido asociados previamente a la susceptibilidad a la AP.

Conclusiones: El presente estudio de genoma completo ha permitido identificar un nuevo conjunto de loci candidatos para la AP. La validación en una muestra independiente va a permitir confirmar la asociación de estos nuevos loci con la AP.

8. CONCORDANCIA ENTRE LA EVALUACIÓN ARTICULAR MEDIANTE EL RECUENTO ARTICULAR TOTAL Y EL RECUENTO ARTICULAR MEDIANTE EL DAS 28 EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA

J.L. Fernández Sueiro, E. González Díaz de Rábago, J.A. Pinto Tasende, S. Pértega, J.C. Fernández López, N. Oreiro Villar, J.M. Lema Gontad, F. Galdo y F.J. Blanco

Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña.

Introducción: Una de las características clínicas de la artritis psoriásica (APs), es la afectación de las articulaciones interfalángicas distales por lo que podrían considerarse para su evaluación 78 articulaciones dolorosas y 76 inflamadas. El DAS 28 es una medida de actividad y respuesta terapéutica en la que tan solo se evalúan 28 articulaciones, por lo tanto no está claro si en la APs el recuento de 28 articulaciones sería suficiente para evaluar a los pacientes desde el punto de vista articular.

Objetivo: Evaluar la concordancia entre el recuento articular total y el recuento con el DAS28 en los pacientes con APs.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de 135 pacientes con el diagnóstico de APs de la cohorte observacional longitudinal del CHU de La Coruña. En todos los pacientes se realizó un recuento articular de 78 articulaciones dolorosas y 76 tumefactas. Se analizó la concordancia entre el recuento articular total y el recuento con el DAS28 mediante la metodología de Bland-Altman y el índice Kappa.

Resultados: El recuento de la media de las articulaciones dolorosas fue: total $3,9 \pm 6,7$ vs DAS28: $2,5 \pm 5,0$ (p1 articulación, el índice de kappa para la concordancia entre el recuento total y el DAS28 fue de 0,764 para las articulaciones dolorosas y de 0,811 para el recuento de articulaciones inflamadas. Utilizando el DAS28, un 51,9% de los pacientes cumplirían criterios de mínima actividad de la enfermedad. Este porcentaje sería del 48,1% utilizando el recuento total (Kappa = 0,923).

Conclusiones: Aunque existe una diferencia entre el recuento articular de articulaciones dolorosas y tumefactas teniendo en cuenta el recuento total y el DAS 28, la concordancia entre el recuento total de articulaciones dolorosas y tumefactas es alta. Por otro lado la concordancia para clasificar los pacientes como mínima actividad de la enfermedad es buena. Estos datos sugieren que el recuento articular mediante el DAS28 es una medida útil en la APs.

9. ASOCIACIÓN DE LA DELECCIÓN DE DOS GENES DE LA CAPA CÔRNEA, LCE3C Y LCE3B, CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN POBLACIONES ESPAÑOLA E ITALIANA

E. Docampo¹, E. Giardina², E. Riveira¹, R. Rabionet¹, J. Maymó³, J. Martín⁴, M.A. González-Gay⁵, F.J. Blanco⁶, J.L. Fernández-Sueiro⁶, A. Carracedo⁷, G. Novelli² y X. Estivill¹

¹Programa Genes y Enfermedad. Centro de Regulación Genómica (CRG-UPF) y CIBERESP. Barcelona. ²Sezione di Genetica. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università degli Studi di Roma "Tor Vergata". Italia. ³Servicio de Reumatología. Hospital del Mar y de la Esperanza IMAS. Barcelona. ⁴Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra. CSIC. Granada. ⁵Servicio de Reumatología. Hospital Xeral-Calde. Lugo. ⁶Servicio de Reumatología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. ⁷Unidad de Medicina Legal. Universidad de Santiago de Compostela y Unidad de Medicina Molecular Hospital Clínico Universitario. A Coruña.

Objetivo: La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad compleja donde intervienen factores genéticos y ambientales. Recientemente, la delección LCE3C_LCE3Bdel ha sido identificada como un factor de susceptibilidad genética para psoriasis y artritis reumatoide, constituyendo un buen candidato para APs, aunque en un estudio de una cohorte alemana de APs no se ha observado dicha asociación. El propósito de este estudio es valorar la asociación de esta variante y APs en las poblaciones española e italiana.

Material y métodos: Evaluamos la asociación entre LCE3C_LCE3Bdel y el SNP rs4112788, en gran desequilibrio de ligamiento con esa variante ($r^2 = 0,928$, $D' = 0,98$), y APs en tres cohortes independientes de casos-contróles (n = 50/411 [Barcelona], 178/124 [Galicia] y 424/450 [Italia]). Las muestras de las cohortes Barcelona e Italia fueron genotipadas para la delección por PCR y para el SNP por Taqman, mientras que la cohorte Galicia fue únicamente tipada para el SNP. El estudio de asociación fue realizado con el paquete de R SNPAssoc, teniendo en cuenta la población de origen.

Resultados: Se estableció una asociación estadísticamente significativa de la delección en homocigosis ($p = 0,0075$; OR = 2,27 [1,25-4]) y rs4112788 ($p = 0,03$; OR 1,92 [1,06-3,44]) con APs en la cohorte Barcelona. La asociación de rs4112788 fue confirmada en la cohorte Galicia ($p = 0,004$; OR 2,22 [1,26-3,84]). Finalmente, el genotipado de la amplia cohorte Italia confirmó ambas asociaciones (LCE3C_LCE3Bdel $p = 0,006$; OR 1,63 (1,15-2,38); rs4112788 ($p = 0,008$; OR 1,61

[1,44-2,32]). El análisis conjunto de las cohortes mostró a nivel del SNP una p-valor global de $p = 0,00019$; OR 1,35 (1,19-1,59). El análisis de los diferentes grupos clínicos mostró una mayor asociación en enfermedad oligoarticular versus poliarticular (p -interacción = 0,03).

Conclusiones: La delección de los genes LCE3C y LCE3B está asociada con artritis psoriásica en poblaciones española e italiana, siendo más fuerte en casos de enfermedad oligoarticular. Al no detectarse esta asociación en población alemana, es posible que la implicación de los genes LCE3C y LCE3B en artritis psoriásica sea específica de poblaciones mediterráneas.

10. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA (AIJS). ¿DÓNDE NOS ENCONTRAMOS?

B. Varas de Dios, A. Román Pascual, I. Amil Casas y M. Gámir Gámir

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: La AIJ es un grupo heterogéneo de artropatías crónicas entre las que la categoría sistémica representa el 10-20% de todos los casos. La AIJS, por sus manifestaciones clínicas (fiebre, rash, serositis, linfadenopatía y poliartritis), ausencia de autoinmunidad y perfil citocímico en el que la IL1 e IL6 juegan un papel determinante, representa una categoría clínica muy diferente al resto de los subtipos de AIJ. La estrategia terapéutica deberá intentar tanto controlar las manifestaciones articulares como extraarticulares. Debido a las peculiaridades de esta forma sistémica, las pautas difieren de forma significativa con las utilizadas en el resto de pacientes con AIJ. Existen nuevos tratamientos biológicos, aún sin uso aprobado por la EMEA para esta entidad que están demostrando altas tasas de eficacia.

Objetivo: Evaluar las pautas terapéuticas administradas a los pacientes diagnosticados de AIJS en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Ramón y Cajal y la respuesta a los mismos.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal de pacientes con diagnóstico de AIJS de nuestra Unidad de Reumatología Pediátrica.

Resultados: 22 pacientes se encuentran en actual seguimiento en nuestra unidad. Con una edad media de 18 años y 5 meses (2-32 años). 14/22 pacientes procedentes de ámbito nacional. El tiempo medio de seguimiento en nuestra Unidad es de 6,4 años (0,5-22 años). La tabla muestra los tratamientos utilizados. De los pacientes a los que se han administrado AntiTNF, sólo 1 mantiene remisión con Adalimumab. El resto ha requerido sustitución del anti TNF por Anakinra con una tasa histórica de respuesta al tratamiento de 66,6% (6/9). De los pacientes en tratamiento con Anakinra, 3 requirieron cambio a otras terapias: 2 a Tocilizumab (1 por desarrollo de Amiloidosis Renal y otro por reacciones locales en el punto de inyección), y 1 a Canakinumab manteniendo el resto una excelente respuesta clínica (ACRp 70). Uno de los pacientes que recibió antagonista de IL6 (8 infusiones) se mantiene en remisión durante 6 meses tras su retirada. El otro paciente se encuentra inactivo con tratamiento. Los dos pacientes con anti IL1 β (Canakinumab) tras 3 y 4 meses de tratamiento han presentado una buena respuesta clínica, lográndose suspender los corticoides orales en uno de ellos. Tratamientos quirúrgicos: 2 pacientes con larga evolución de la enfermedad han precisado prótesis de caderas bilaterales; 2 prótesis de rodillas bilaterales; 1 sinovectomía de carpos; 1 sinoviortesis de rodilla y 1 cirugía reparadora con tenotomía de abductores y alargamiento de bíceps a nivel de la rodilla.

Conclusiones: 1. El tratamiento de la AIJ sistémica es complejo, y precisa de un profundo conocimiento etiopatogénico de la enfermedad y de las posibilidades terapéuticas actuales. 2. Los nuevos agen-

tes biológicos han mejorado considerablemente el pronóstico de la AIJS y ofrecen la posibilidad de alcanzar como objetivo la remisión completa sin secuelas. 3. Queremos resaltar la importancia de los registros de terapias biológicas en las artritis infantiles para el control de la eficacia y seguridad a medio y largo plazo.

Tabla Resumen 10

| Fármaco | Nº tratamientos iniciados | Nº tratamientos suspendidos |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Corticoides v.o. | 22 | 21 |
| Corticoides intraarticular | 8 | |
| Corticoides i.v. | 5 | 5 |
| Metotrexate | 21 | 15 |
| Gammaglobulina | 1 | 1 |
| Azatioprina | 2 | 2 |
| Ciclosporina | 2 | 1 |
| Terapia biológica | | |
| Etanercept (aTNFa) | 7 | 7 |
| Infliximab (aTNFa) | 3 | 3 |
| Adalimumab (aTNFa) | 2 | 1 |
| Anakinra (a IL-1) | 11 | 3 |
| Tocilizumab (aIL6) | 2 | 1 |
| Canakinumab (a IL1 β) | 2 | 0 |

11. EFICACIA Y SEGURIDAD DE ABATACEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL QUE NO HABÍAN RECIBIDO TRATAMIENTO BIOLÓGICO PREVIO

I. Calvo¹, N. Ruperto¹, E.H. Giannini¹, R. Mouy¹, E. Paz¹, N. Rubio-Pérez¹, C.A. Silva¹, C. Abud-Mendoza¹, R. Burgos-Vargas¹, V. Gerloni¹, J.A. Melo-Gomes¹, C. Saad-Magalhaes¹, M. Alessio¹, E. Cortis¹, A. Eberhart¹, G. Simonini¹, I. Lemelle¹, N. Olson¹, L.H. Sigal², C. Gaillez³, M. Nys⁴, A. Martini¹ y D.J. Lovell¹

¹PRINTO-IRCCS G Gaslini. Genova. Italia y PRCSG. Cincinnati. EE.UU.

²Bristol-Myers Squibb. Princeton, NJ. EE.UU.

³Bristol-Myers Squibb. Rueil-Malmaison. Francia.

⁴Bristol-Myers Squibb. Braine Lalleud. Bélgica.

Introducción: Abatacept (ABA) ha demostrado eficacia y seguridad en la artritis idiopática juvenil poliarticular en un ensayo clínico de retirada doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Se analizaron los datos en fase de extensión a largo plazo (31 meses) y posibilidad de interrumpir y reintroducir el fármaco. Presentamos resultados de ABA en una subpoblación de pacientes AIJ sin tratamiento biológico previo desde el periodo doble ciego (DC) a la extensión abierta (EA).

Métodos: Análisis post-hoc de pacientes con AIJ activa y respuesta inadecuada o intolerancia a = 1 FAME-no-biológico, tratados en un principio con Abatacept en un periodo abierto de 4 meses (Periodo-A). Los pacientes con terapia biológica previa fueron excluidos del análisis. Los respondedores a ACR-Pedi-30 en el 4 mes se aleatorizaron 1:1, ABA o placebo (PBO) durante 6 meses o hasta el brote (Periodo-B). Los pacientes que no alcanzaron ACR-Pedi-30 en Periodo-A (NRI), completaron el Periodo-B-DC, o tuvieron brotes se incluyeron en el Periodo-C-EA. Se evaluó la proporción de pacientes con brotes, respuesta ACR-Pedi y enfermedad inactiva a 6 meses durante el periodo DC. Se realizaron subanálisis de seguridad en periodos B y C.

Resultados: De 190 sujetos, 133 eran naïve a terapia biológica. 101/133 alcanzaron ACR-Pedi-30 en mes 4 y fueron aleatorizados (52^a BA, 49 PBO). Durante Periodo-B-DC: 30,1% interrumpieron el estudio (23 PBO, 8 ABA) y 51% PBO-19%ABA presentaron brotes. En Periodo-C-EA: entraron 121 sujetos (51 ABA, 46 PBO, 24 NRI), 19,8% interrumpieron el estudio, la proporción de sujetos que alcanzaron ACR-Pedi o estado de enfermedad inactiva se mantuvo o aumentó y 65% de NRI alcanzaron respuesta ACR-Pedi-50.

12. COMPARACIÓN DEL INCREMENTO DE LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS MENORES ENTRE POBLACIÓN INFANTIL SANA Y PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS INFANTILES

M.A. Blázquez Cañamero, C. Guillén Astete, C. Macía Villa, M. Prieto Morales, A. Lois Iglesias, A. Boteanu y M.L. Gámir Gámir

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: El uso de terapias biológicas (aTNF, anti CD20, inhibidores de receptores de IL-1, IL-1beta e IL-6) representa un importante progreso en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) reumatológicas. Su actividad farmacológica, no obstante, induce un estado de inmunosupresión que supone incremento de padecer enfermedades infecciosas. Si bien este efecto se encuentra en estudio en distintos centros donde se administran estas terapias, los registros en población pediátrica son muy escasos. El propósito del presente estudio es comparar la incidencia de infecciones menores con el de la población general pediátrica.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de 79 pacientes diagnosticados de EAS infantiles (AIJ, LES, vasculitis, autoinflamatorias, dermatomiositis) y que recibieron terapias biológicas antes de cumplir 25 años de edad. Se comparó la incidencia de acontecimientos adversos (AA) menores (entendidos como aquellos que motivaron una consulta médica no urgente y que no requirieron tratamiento hospitalario ni cursaron con fiebre por más de 3 días) con la incidencia de consultas mensuales en población del mismo grupo de edad disponible en el portal de epidemiología del MSC excluyendo urgencias, revisiones, revisión del niño sano y consultas administrativas y vacunaciones.

Resultados: En total se aplicaron 78 tratamientos biológicos entre abril 2002 y diciembre 2009. Los pacientes con más de un biológico, para efectos de necesidad de consulta por AA menores, contaron como pacientes distintos. Los tratamientos seguidos fueron Etanercept (32), Infliximab (15), Adalimumab (15), Anakinra (10), Rituximab (3), Canakinumab (2) y Tocilizumab (1). El tiempo total de seguimiento fue de 2.104,2 meses. Se extrajeron datos de población general de la Encuesta Nacional de España disponibles en www.msc.es. El incremento del riesgo de incidencia de un AA menor mensual por cada 100 niños tratados fue del 63,2%. Los resultados de la comparación de medias de incidencias según los grupos de edad estratificados se muestran en la tabla a continuación.

Tabla Resumen 12

| Grupo de edad | Media AA menores al mes en pacientes con terapias biológica (eventos/mes/100 niños) | Media de consultas generadas en pacientes de la población general en un mes (eventos/mes/100 niños) | OR | t de Student |
|---------------|---|---|-------|--------------|
| 0-4 años | 0,198 | 0,306 | 0,648 | < 0,05 |
| 5-14 años | 0,648 | 0,210 | 3,072 | < 0,005 |
| 15-24 años | 0,206 | 0,127 | 1,616 | < 0,05 |
| Total | 1,053 | 0,645 | 1,632 | < 0,05 |

Conclusiones: Existe un incremento de la media de AA menores en pacientes con EAS en edad pediátrica que reciben tratamientos biológicos, comparado con la población general. No podemos atribuir dicho incremento exclusivamente a los tratamientos por tratarse de pacientes con enfermedades crónicas con perjuicio de su inmunidad propia. Sería apreciable realizar estas comparaciones con población pediátrica con EAS que no recibe tratamientos biológicos.

13. PREVALENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS RECEPTORES TOLL-LIKE 2, 4 Y 5 EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

M. Gandía¹, P. Brito-Zerón¹, M.J. Soto-Cardenas¹, C. Díaz-Lagares¹, B. Suárez², F. Lozano² y M. Ramos-Casals¹

¹Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font. IDIBAPS.

²Immunology Department. Hospital Clínic. Barcelona.

Objetivo: Determinar si los polimorfismos de los receptores toll-like 2, 4 y 5 (TLR-2, TLR-4 y TLR-5) están asociados con las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SS).

Método: Se analizaron 210 pacientes con SS primario (194 mujeres y 16 hombres, con una edad media al momento del diagnóstico de la enfermedad de 57 años). Los polimorfismos de TLR2, TLR4 y TLR5 (TLR2Arg677/Trp, TLR2Arg753/Gln, TLR4Asp299/Gly, TLRThr399/Ile y TLRArg392Stop) fueron analizados y secuenciados usando una técnica de tipificación de bases (SBT). Se incluyeron 102 pacientes sanos como grupo control.

Resultados: Ocho (4%) pacientes con SS fueron portadores del polimorfismo TLR-2, 29 (14%) del polimorfismo TLR-4 y 21 (10%) del polimorfismo TLR-5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SS primario y el grupo control. Respecto a las manifestaciones extraglandulares, los pacientes portadores del polimorfismo TLR-4 tuvieron una mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud (41% vs 18%, p = 0,013) y aquellos portadores de TLR-5 una mayor frecuencia de enfermedad intersticial pulmonar (24% vs 7%, p = 0,030) en comparación con los pacientes que no eran portadores de estos polimorfismos. En lo referente a la enfermedad cardiovascular, se encontró una mayor frecuencia de lesiones asintomáticas de sustancia blanca del SNC en pacientes portadores del polimorfismo TLR-2 (100% vs 32%, p = 0,02) y en portadores del polimorfismo TLR-5 (14% vs 3% p = 0,036). Los pacientes portadores del polimorfismo TLR-2 presentaron también una mayor frecuencia de síndrome metabólico asociado (50% vs 18%, p = 0,043) y los portadores del polimorfismo TLR-4 mayores niveles de LDL (172,6 ± 17,8 vs 137,0 ± 3,9, p = 0,004) en comparación con pacientes no portadores. En cuanto a las infecciones, los pacientes portadores del polimorfismo TLR-2 tuvieron una mayor frecuencia de candidiasis oral (25% vs 4%, p = 0,05) en comparación con los pacientes no portadores.

Conclusiones: En la etiopatogenia del síndrome de Sjögren primario, los polimorfismos de los receptores TLR-2, TLR-4 y TLR-5 se asocian con la presencia de determinadas manifestaciones extraglandulares (fenómeno de Raynaud y afectación pulmonar), afectación cardiovascular (síndrome metabólico y lesiones de sustancia blanca) e infecciones (candidiasis).

14. MANIFESTACIONES CLÍNICAS LARÍNGEAS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

E. Cuende Quintana¹, L. Sanz², A. Lara², T. Rivera² y M.J. León Cabezas¹

¹Servicio de Reumatología. ²Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción: Los pacientes con enfermedades autoinmunes pueden presentar disfonía y alteraciones en la voz, sin embargo no son frecuentes las manifestaciones laríngeas de estas patologías. Están descritas entidades específicas como la artritis de la articulación cricoaritenoides y lesiones en las cuerdas vocales como los nódulos reumatoides y nódulos de bambú.

Objetivo: 1) Evaluar si la disfonía es más frecuente en pacientes reumatológicos que en la población general. 2) Analizar y cuantificar si existe una mayor asociación (OR) en pacientes con AR (artritis reumatoide), LES (lupus eritematoso sistémico) y SS (síndrome de Sjögren).

gren). 3) Determinar la prevalencia de disfonía y su repercusión en la calidad de vida.

Material y métodos: Durante febrero-diciembre de 2009 se seleccionaron 73 pacientes de las consultas externas de Reumatología y Otorrinolaringología (ORL). Se reclutaron 51 pacientes que tenían un diagnóstico establecido de AR, LES y SS (casos); junto con 22 pacientes sin enfermedades reumatológicas (grupo control). Se incluyeron pacientes de la consulta ORL que no refirieran alteraciones en la voz y que no hubieran precisado una microcirugía laríngea previamente. Se diseñó un estudio observacional transversal analítico, donde todos los pacientes eran evaluados mediante dos test de calidad de vida, Vox Handicap Index (VHI) y three items outcome scale (TIOS). Ambos test están validados, se acepta que valores > 15 y > 5 respectivamente son indicadores de trastornos en la voz. Los test valoran distintos aspectos de la voz (funcionales, físicos y emocionales).

Resultados: La edad media de los casos es de 52,2 años (28-73) 43 mujeres/8 varones; y de los controles es 48,3 años (22-62) 12 mujeres/10 varones. Según el cuestionario utilizado los pacientes presentaban disfonía con una prevalencia de 32 a 38%, frente al 5-8% en el grupo control. Se estableció una asociación estadísticamente significativa con una $p < 0,05\%$, los pacientes cuando se evaluaban de forma global, presentaban una OR de 3,83 y 3,41 de padecer disfonía comparado con los pacientes sanos. VHI: OR 3,41 (1,01-11,53); TIOS: OR 3,83 (1,22-11,94). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada una de las subescalas funcionales, físicas, ocupacional, emocional de VHI y TIOS. No se encontró ninguna relación entre la presencia de disfonía con la edad y el sexo. Se comprobó que los enfermos con LES, presentaban con mayor frecuencia alteraciones en la voz (OR = 7,50 IC95%) seguidos de los pacientes con SS (OR = 6,75 IC95%) y AR (OR = 3, 97 IC95%).

Conclusiones: 1. Los pacientes con enfermedades reumatológicas presentan un riesgo mayor de padecer disfonía que la población sana. 2. Las enfermedades sistémicas autoinmunes pueden causar trastornos en la voz. Los pacientes con LES desarrollan alteraciones en la voz con mayor frecuencia. 3. La disfonía influye en la calidad de vida de los pacientes y repercute en aspectos ocupacionales y psicosociales.

Tabla Resumen 14

Tabla de contingencia y medida de asociación (*odd ratio*) específica de pacientes con AR, LES, SS.

| | | VHI < 15 | VHI > 15 | TIOS < 5 | TIOS > 5 | OR | IC 5% |
|----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|
| AR | Casos | 24 | 15 | 18 | 21 | VHI 2,81 | 0,80-9,92 |
| | Controles | 18 | 4 | 17 | 5 | TIOS 3,97 | 1,22-12,9 |
| LES | Casos | 3 | 5 | 4 | 4 | VHI 7,50 | 1,25-45,15 |
| | Controles | 18 | 4 | 17 | 5 | TIOS 3,40 | 0,62-18,75 |
| SS | Casos | 2 | 3 | 2 | 3 | VHI 6,75 | 0,83-54,67 |
| | Controles | 18 | 4 | 17 | 5 | TIOS 5,10 | 0,66-39,55 |
| LES + SS | Casos | 5 | 8 | 5 | 8 | VHI 7,20 | 1,52-34,14 |
| | Controles | 18 | 4 | 17 | 5 | TIOS 3,97 | 0,91-17,38 |

15. CASI LA MITAD DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR GRAVE ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA NO CUMPLE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ACR DE 1980 PARA LA ENFERMEDAD

B.E. Joven¹, M.J. Ruiz-Cano², R. Almodóvar¹, P. Escribano², M.A. Gómez-Sánchez² y P.E. Carreira¹

¹Servicio de Reumatología. ²Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo: Investigar el grado de cumplimiento de los Criterios Preliminares de Clasificación para Esclerosis Sistémica (ES) de ACR de 1980 (Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee.

Arthritis Rheum 1980;23:581-90) en un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar (HP) grave asociada a ES, seguidos en el mismo hospital universitario.

Pacientes y métodos: Todos los pacientes con ES, que cumplían los criterios preliminares de clasificación de ACR de 1980 o los criterios de clasificación para ES precoz propuestos en 2001 (LeRoy et al. J Rheumatol 2001;28:1573-6) se incluyeron prospectivamente en una base de datos creada en 1989, que contiene información demográfica y clínica. En la base de datos, se define HP grave como una presión media en la arteria pulmonar (mPAP), obtenida durante cateterismo cardíaco derecho, mayor de 50 mmHg, en ausencia de fibrosis pulmonar, enfermedad tromboembólica u otra causa conocida de HP. Se seleccionaron los pacientes con HP grave de la base de datos, y se analizó el grado de cumplimiento de los criterios preliminares de clasificación de ACR de 1980. Se utilizó Odds ratio con IC95%, para medir la fuerza de asociación entre variables cualitativas, y la prueba t para muestras independientes para analizar las diferencias entre variables cuantitativas.

Resultados: De los 298 pacientes incluidos en la base de datos, 24 (8%, 1v, 23m) presentaban HP grave. Sólo 13 (54%) cumplían los criterios ACR 1980 para clasificación de ES. Cuatro tenían afectación cutánea difusa y 20 afectación cutánea limitada. Los ANA eran positivos en 22 (92%) y los anti-centrómero (ACA) en 17/22 (77%). Uno de los pacientes ACA positivo también presentaba antiScl70. La capilaroscopia mostraba imágenes características de ES en los 11 pacientes a los que se les realizó. Todos los pacientes que no cumplían los criterios de clasificación de ACR de 1980 presentaban Raynaud, esclerodactilia y ANA positivos. Además, 7/9 tenían ACA y 5/5 capilaroscopia patológica. La única diferencia entre los pacientes que cumplían o no los criterios ACR de 1980 era la presencia de lesiones isquémicas, que aparecían solamente en los pacientes que cumplían criterios ($p = 0,002$). Después de $3,3 \pm 4,6$ años tras el diagnóstico de HP, 13 pacientes fallecieron, incluyendo 4 que no cumplían los criterios de clasificación. De ellos, 11 fallecieron como consecuencia directa de la HP.

Conclusiones: Casi la mitad de los pacientes con HP asociada a ES no cumplen los criterios preliminares de clasificación de ACR de 1980 para la enfermedad. Todos los pacientes con HP-ES que no cumplen estos criterios presentan síntomas clínicos de ES (Raynaud, esclerodactilia, cambios típicos en capilaroscopia) y además presentan ANA (principalmente ACA) en el suero. Para poder incluir a estos pacientes en ensayos clínicos de acuerdo a las guías internacionales, sería necesario revisar los criterios de clasificación actuales. Según nuestra serie, la inclusión de la presencia de ANA o de cambios típicos en la capilaroscopia como criterios menores, como lo sugirieron LeRoy y Medsger en 2001, sería suficiente para permitir la clasificación de todos nuestros pacientes con HP grave como ES.