

## 3ª Sesión

Viernes, 21 de mayo

## 22. CAPACIDAD FUNCIONAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS PRECOSES. EL PROGRAMA ESPERANZA

C. Fernández Carballido<sup>1</sup>, M. Gobbo Montoya<sup>2</sup>, M.J. García de Yébenes<sup>2</sup> y Grupo de Estudio ESPERANZA<sup>1</sup>Hospital General de Elda. <sup>2</sup>Fundación Española de Reumatología.

**Objetivo:** El Programa Esperanza es una vía clínica para facilitar el diagnóstico precoz en pacientes con síntomas sugerentes de Espondiloartritis (EspA) y la asistencia necesaria y coordinada para un tratamiento integral, con la finalidad de mejorar la situación funcional y calidad de vida y evitar la progresión de las EspA. Desde abril de 2008 hasta mayo 2009, se remitieron 609 pacientes a las Unidades de EspA precoz (UESP) con unos criterios preestablecidos, incluyendo una duración de los síntomas entre 3 y 24 meses. De 512 que cumplían los requisitos prefijados, 211 han sido diagnosticados de algún tipo de EspA. Hemos analizado la relación entre la capacidad funcional, la calidad de vida y otras características clínicas en éstos pacientes.

**Métodos:** La metodología de la vía clínica, evaluación y seguimiento de los pacientes se han descrito previamente en otras comunicaciones del Programa. Análisis descriptivo. Las diferencias en la calidad de vida y la capacidad funcional se estudiaron mediante los tests de Wilcoxon o Kruskal Wallis y se empleó la Rho de Spearman para explorar la relación entre ambos.

**Resultados:** La capacidad funcional se relacionó con la calidad de vida ( $r = 0,757$ ;  $p < 0,001$ ) y la actividad de la enfermedad, medida con BASDAI ( $r = 0,675$ ;  $p < 0,001$ ), EVA global del paciente ( $r = 0,561$ ;  $p < 0,001$ ) y EVA del médico ( $r = 0,513$ ;  $p < 0,001$ ). Además, se observó una pequeña correlación con la VSG ( $r = 0,163$ ;  $p = 0,039$ ), pero no con la PCR, así como tampoco con la valoración radiológica. Las mujeres tenían peor capacidad funcional (BASFI 3,1 vs 2,1;  $p = 0,004$ ). Los tipos de EspA con peor y mejor capacidad funcional fueron la forma psoriásica (BASDAI = 3,4), EA (BASDAI = 3,1) y la artritis reactiva (BASDAI = 0,8), respectivamente ( $p = 0,020$ ). La calidad de vida se relacionó también con la actividad de la enfermedad: BASDAI ( $r = 0,698$ ;

$p < 0,001$ ), EVA global paciente ( $r = 0,520$ ;  $p < 0,001$ ) y EVA global médico ( $r = 0,413$ ;  $p < 0,001$ ). Por el contrario, no se observó correlación con los reactantes de fase aguda. Como con la capacidad funcional, el BASRI no se correlacionó con la capacidad funcional. Las mujeres presentaron peor calidad de vida (ASQoL 8,5 vs 5,4;  $p < 0,001$ ) así como los pacientes con entesitis que los pacientes sin ella (9,4 vs 6,4;  $p = 0,020$ ). Las subescalas del BASDAI con mejor correlación fueron el dolor axial (BASDAI 2;  $r = 0,613$ ,  $p < 0,001$  con BASFI y  $r = 0,602$ ,  $p < 0,001$  con ASQoL) y la de fatiga (BASDAI 1;  $r = 0,526$ ,  $p < 0,001$  con BASFI y  $r = 0,649$  con ASQoL).

**Conclusiones:** Los pacientes con EspA de reciente comienzo presentan limitación de la capacidad funcional y la calidad de vida. Ambas están relacionadas con la actividad de la enfermedad pero no con la valoración radiológica. Las mujeres presentan peor capacidad funcional y calidad de vida.

Tabla Resumen 22

	BASFI			ASQoL		
	N	Rho Spearman	p valor	N	Rho Spearman	p valor
EVA global paciente	180	0,561	< 0,001	166	0,520	< 0,001
EVA dolor nocturno	180	0,422	< 0,001	166	0,437	< 0,001
EVA médico	178	0,513	< 0,001	164	0,413	< 0,001
VSG	160	0,163	0,039	148	0,067	0,416
PCR	161	0,094	0,238	149	0,006	0,940
BASDAI	177	0,0675	< 0,001	165	0,698	< 0,001
Basdai 1	180	0,526	< 0,001	166	0,649	< 0,001
Basdai 2	180	0,613	< 0,001	166	0,602	< 0,001
Basdai 3	180	0,354	< 0,001	166	0,318	< 0,001
Basdai 4	180	0,502	< 0,001	166	0,574	< 0,001
Basdai 5	179	0,523	< 0,001	165	0,473	< 0,001
Basdai 6	178	0,511	< 0,001	166	0,391	< 0,001
BASRI total	106	0,120	0,222	98	-0,105	0,302
ASQoL	155	0,757	< 0,001			

## 23. ¿SON LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EFICACES EN EL CONTROL CLÍNICO Y DEL DAÑO ESTRUCTURAL DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE? REVISIÓN SISTEMÁTICA

A.M. Ortiz García<sup>1</sup>, M.A. Abad Hernández<sup>2</sup>, E. Loza Santamaría<sup>3</sup>, J.A. Martínez López<sup>3</sup>, M.P. Rosario<sup>3</sup> y L. Carmona<sup>3</sup><sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Sección de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres. <sup>3</sup>Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

**Introducción:** Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) se emplean de forma habitual en la práctica clínica diaria para el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Sin embargo, existe controversia en cuanto a su eficacia, tanto desde el punto de vista clínico como de control del daño estructural, en dicha enfermedad.

**Objetivo:** Revisar sistemáticamente la evidencia científica publicada hasta el momento actual sobre la eficacia del tratamiento con FAMES (sulfasalazina [SSZ], metotrexate [MTX] y leflunomida [LEF]) en el control, tanto de los síntomas como de la progresión radiológica, de la EA.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda sensible de todos los estudios publicados hasta enero de 2009 sobre la eficacia de SSZ, MTX y LEF en el tratamiento de la EA en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Central. Los criterios empleados para la selección de los estudios fueron: a) tipo de estudio: ensayos clínicos, aunque con cualquier grado de calidad (según escala de Jadad); b) participantes: pacientes con EA; c) intervención: tratamiento con SSZ, MTX o LEF, y d) medidas de desenlace: medición del efecto del tratamiento sobre los síntomas axiales (BASDAI, BASFI, medidas antropométricas o escalas analógico visuales) o sobre el daño estructural. Tras la selección inicial por lectura de títulos, dos revisores independientes lleva-

ron a cabo una selección de los estudios por consenso tras la lectura de los resúmenes. A continuación se hizo una valoración de la calidad metodológica de los estudios seleccionados mediante los niveles de Evidencia del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia (actualización de 2001). Se llevó a cabo, además, una búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos.

**Resultados:** Se identificaron un total de 1.866 citas sobre el tratamiento con FAMES de la EA (1.179 sobre eficacia clínica y 687 sobre progresión radiológica), que se redujeron a 13 (8 sobre SSZ, 4 sobre MTX y 1 sobre LEF) y 6 respectivamente tras la selección por lectura de resúmenes. De los 13 artículos relacionados con la eficacia clínica sólo se incluyeron finalmente 3, dos revisiones sistemáticas de la Cochrane, una sobre SSZ y otra sobre MTX, las cuales incluían algunos de los artículos y otro de LEF. De los 6 artículos sobre eficacia en el control de la progresión radiológica sólo se incluyeron 2 en la revisión, uno sobre SSZ y un estudio abierto de MTX.

**Conclusiones:** En la EA: – SSZ resulta eficaz en el control de la rigidez matutina y la VSG con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1a y no detiene el daño radiológico con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1b. – No hay pruebas que apoyen el uso de MTX con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1a, aunque podría detener el daño radiológico con un grado de recomendación B y un nivel de evidencia 2b. – LEF no es más eficaz que placebo con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1b.

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Española de Reumatología.

#### 24. RAZONES PARA LOS DIFERENTES TIEMPOS DE SUPERVIVENCIA DE INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILOARTRITIS

D. Gerona, C.M. González, E. Calvo, E. Becerra, C.M. Martínez-Porras, F. Aramburu, C. Marín, L.P. Martínez-Estupiñán, J.C. Nieto-González, I. Díez-Merchán, M. Montoro, L. Cebrián, I. Monteagudo, F.J. López-Longo y L. Carreño

*Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

**Introducción:** Es conocido que los pacientes con espondiloartritis (EspA) permanecen más tiempo en tratamiento con infliximab que los pacientes con artritis reumatoide (AR).

**Objetivo:** Conocer las razones de los diferentes tiempos de supervivencia de infliximab en los pacientes con AR y EspA.

**Métodos:** En este estudio prospectivo y observacional se incluyeron todos los pacientes tratados con infliximab en nuestro hospital. Se recogieron los datos relativos a la demografía del paciente y la eficacia del fármaco, la tolerancia, la medicación concomitante, los eventos adversos, y la interrupción del tratamiento. Se estudió la supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se analizaron las variables con el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 183 pacientes con artritis reumatoide y 170 con EspA (63,5% espondilitis anquilosante, 18,2% artritis psoriásica, 10% espondiloartritis indiferenciada y 8,2% artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal) siguiéndose un total de 874,1 paciente-años (p-a). Infliximab fue el primer anti-TNF utilizado en 335/353 (95%) pacientes. El tiempo de supervivencia de infliximab en pacientes con EspA fue significativamente superior al de pacientes con AR. Tiempo medio de supervivencia (en meses): EspA 26,1; AR 19,1. La razón de riesgos ajustada (HR) para la interrupción de infliximab en EspA en comparación con AR fue de 0,45 (intervalo de confianza 95% [IC]: 0,32-0,63). 138/353 (39,1%) pacientes con infliximab interrumpieron el tratamiento debido a falta de eficacia, reacción infusional o eventos adversos. Falta de eficacia: 3,64/100 p-a

EspA vs. 7,80/100 p-a AR (HR 0,46, IC 5%: 0,25-0,83). Reacción infusional: 3,87/100 p-a EspA vs. 7,12/100 p-a AR (HR 0,54, IC95%: 0,30-0,98) Eventos adversos: 2,05/100 p-a EspA vs. 7,12/100 p-a AR (HR: 0,29, IC95%: 0,14-0,61) (todos los HR sin ajustar). Cuando la interrupción por eventos adversos se ajustó por diagnóstico, edad al inicio de infliximab, género y tratamiento concomitante, la única variable significativa fue la edad al inicio del tratamiento con infliximab: HR 1,07, IC95%: 1,04-1,1 por año. El diagnóstico de EspA o AR no fue significativo en la interrupción por eventos adversos. Cuando se comparó la interrupción por reacción infusional en todos los pacientes con EspA y AR con metotrexato (MTX) como tratamiento concomitante no hubo diferencias significativas entre ambos grupos: 3,87/100 p-a vs. 4,60/100 p-a (NS).

**Conclusiones:** El tratamiento a largo plazo con Infliximab es una opción terapéutica eficiente y segura para pacientes con AR o EspA. El tiempo de supervivencia de infliximab es mejor en los pacientes con EspA. La interrupción por eventos adversos está relacionada con la edad al inicio de infliximab, pero no con el diagnóstico. Los pacientes con AR tuvieron mayor proporción de reacciones infusionales que aquellos con EspA. Cuando se consideraron los pacientes con AR tratados con MTX, se observó una proporción de reacciones infusionales similar a la de los pacientes con EspA.

#### 25. ESTRÉS OXIDATIVO Y POTENCIAL DE MEMBRANA MITOCONDRIAL EN LEUCOCITOS CIRCULANTES DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: MECANISMOS MOLECULARES CLAVE EN EL DESARROLLO DE TROMBOSIS

P. Ruiz Limón<sup>1</sup>, M.A. Aguirre<sup>1</sup>, N. Barbarroja<sup>2</sup>, C. Pérez-Sánchez<sup>1</sup>, A. Rodríguez-Ariza<sup>1</sup>, E. Collantes-Estévez<sup>1</sup>, J.M. Villalba<sup>3</sup>, F. Velasco<sup>1</sup>, M. Khamashta<sup>4</sup>, M.J. Cuadrado<sup>4</sup> y C. López-Pedrerá<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación. Hospital Reina Sofía-IMIBIC. Córdoba. <sup>2</sup>Fundación IMABIS. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>3</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. <sup>4</sup>Lupus Research Unit. Hospital St Thomas. Londres. Reino Unido.

**Introducción:** Aunque es ampliamente conocido el papel de los anticuerpos antifosfolípido (AAF) en el desarrollo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), los mecanismos intracelulares que regulan dicho proceso aún se desconocen. Se ha demostrado la existencia de un daño oxidativo a nivel plasmático; no obstante, aún existen pocos datos que establezcan una correlación clara entre la extensión del mismo y la trombosis. Asimismo, los marcadores de estrés oxidativo, así como la integridad de la membrana mitocondrial en leucocitos circulantes de pacientes SAF aún no han sido estudiados.

**Objetivo:** Investigar los parámetros de estrés oxidativo y el estatus antioxidante de leucocitos procedentes de pacientes con SAF, el potencial de membrana mitocondrial (PMM) y su posible asociación con el estado procoagulante característico de estos pacientes.

**Métodos:** El estudio se llevó a cabo en 20 pacientes SAF y 10 donantes sanos. La expresión de TF en monocitos se analizó por citometría de flujo. Los biomarcadores de estrés oxidativo se analizaron en linfocitos, monocitos y neutrófilos. La producción de peróxidos, generación de anión superóxido, PMM y niveles de glutathion intracelular (GSH) –como medida del estatus antioxidante celular– se analizaron por citometría de flujo, previa incubación de las células con sondas específicas: 2',7'-dichlorodihidrofluorescein diacetate (DCFH-DA), Dihydroetidium (DHE), Rhodamine-123 (R-123), y 5-chloromethylfluorescein diacetate (CMF-DA), respectivamente. Para evaluar el efecto de los AAF sobre los parámetros del estatus oxidativo/antioxidativo analizados, monocitos y neutrófilos de individuos sanos fueron tratados con AAF de isotipo IgG (200 µg/ml) purificados a partir de plasma de pacientes con SAF o procedente de donantes sanos. Los

niveles plasmáticos de óxido nítrico (ON), así como la capacidad antioxidante total (CAT) plasmática fueron evaluados utilizando kits comerciales. La expresión de Nitro-tyrosina plasmática se estudió mediante western blot. Analizamos finalmente las posibles correlaciones existentes entre la producción de ROS, TF y PMM.

**Resultados:** El estatus oxidativo celular, en términos de producción de peróxidos y anión superóxido, se halló significativamente incrementado en monocitos y neutrófilos de pacientes SAF frente a donantes sanos ( $p = 0,032$  y  $p = 0,042$  respectivamente). Por el contrario, observamos una reducción significativa en los niveles de GSH intracelular ( $p = 0,021$ ). El PMM se observó asimismo reducido significativamente en monocitos y neutrófilos circulantes ( $p = 0,004$ ). Los niveles de peróxido y el PMM mostraron una correlación significativa con la expresión de TF en la superficie celular ( $r = 0,988$ ,  $p = 0,0015$  y  $r = 0,814$ ,  $p = 0,094$ , respectivamente, análisis de Pearson). A nivel plasmático los análisis de la CAT mostraron una tendencia hacia un estatus pro-oxidante. De igual modo se observó una reducción en los niveles plasmáticos de NO y N-Tyr. Los estudios in vitro mostraron resultados paralelos a los observados in vivo.

**Conclusiones:** El elevado estatus oxidativo presente en pacientes SAF, probablemente inducido por efecto de los AAF circulantes, podría jugar un papel central en el desarrollo de trombosis. El aumento del daño oxidativo celular representa pues un nuevo mecanismo molecular de inducción de trombosis en este síndrome, proporcionando así nuevas dianas moleculares en la búsqueda de alternativas terapéuticas.

Financiado por JA0042/2007, JA0246/2010, P08-CVI-04234 y PS09/01809.

## 26. FOTOGRAFÍA DE UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DERMATOLOGÍA-REUMATOLOGÍA

T. Cobo Ibáñez<sup>1</sup>, I. Prats Caelles<sup>2</sup>, P. Richi<sup>1</sup>, O. López Barrantes<sup>2</sup>, M. Steiner<sup>1</sup>, C. Garrido Gutiérrez<sup>2</sup>, O. Illera<sup>1</sup>, R.M. Díaz Díaz<sup>2</sup> y S. Muñoz Fernández<sup>1</sup>

Sección de Reumatología<sup>1</sup>. Servicio de Dermatología<sup>2</sup>. Hospital Infanta Sofía. Madrid.

**Introducción:** Existen numerosas enfermedades reumáticas con expresión cutánea y enfermedades cutáneas que pueden progresar a sistémicas o asociar patología articular. Un abordaje multidisciplinar tiene como finalidad la detección precoz y la valoración más completa y eficiente.

**Objetivo:** Analizar la frecuencia, los diagnósticos y las características clínicas de los pacientes derivados a una consulta multidisciplinar asistida por dermatólogos y reumatólogos. Estudiar si la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en el subgrupo de pacientes con Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) influye en la severidad de la enfermedad.

**Material y métodos:** Se incluyó a los pacientes remitidos a una consulta multidisciplinar durante el periodo 10-06-2008 al 31-12-2009 con el criterio de derivación: sospecha de afectación cutánea autoinmune o afectación cutánea asociada a enfermedad sistémica autoinmune o asociada a afectación articular. La derivación se realizaba a nivel intrahospitalario desde cualquier servicio. Se valoró a cada paciente conjuntamente por un reumatólogo y dermatólogo aplicándose un protocolo diagnóstico específico, según la sospecha clínica. Se registraron datos demográficos, anatomopatológicos, de duración de la enfermedad, presencia de anticuerpos, y tratamientos utilizados. Se determinó la distribución por servicios en la derivación, el porcentaje de pacientes correctamente derivados, la frecuencia de las enfermedades diagnosticadas y la distribución de los tratamientos. En el subgrupo de pacientes con LECS se analizaron las diferencias en el tipo de tratamiento y en el número de inmunomoduladores sistémicos utilizados, según la presencia o no de ANA. Para las comparaciones se realizó el test de chi cuadrado.

**Resultados:** 111 pacientes fueron derivados desde los siguientes servicios: dermatología (61,2%), reumatología (31,53%), medicina interna (3,6%), traumatología (1,8%), nefrología (0,9%) y alergología (0,9%). De los 111 pacientes, 73(65,76%) estaban correctamente derivados, siendo el 79,7% mujeres y la edad de  $46,42 \pm 16,5$  años. La duración de la afectación cutánea fue de  $50,31 \pm 92,09$  meses. En la tabla se muestran los diagnósticos. En 28 pacientes (38,35%) la afectación cutánea formaba parte de una enfermedad sistémica y/o estaba asociada a una afectación articular. En el 30,13% de los pacientes se detectó al menos uno de los siguientes anticuerpos: ANA, RO, LA, RNP, centrómero, FR, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti B2 glicoproteína. La frecuencia de los tratamientos fue de: 6,8% AINES, 2,7% AAS, 48,6% corticoides orales, 54,1% hidroxicloroquina, 10,8% metotrexato, 12,2% azatioprina, 4,1% ciclosporina, 1,4% ciclofosfamida, 2,7% micofenolato, 1,4% tacrólimus, 1,4% talidomida, 4,1% colchicina, 5,4% antagonistas del calcio. El 68,4% de los pacientes precisó al menos un inmunomodulador, y en el 15% se utilizó  $\geq 2$  en: LE sistémico, LECS, LEC crónico, dermatomiositis, morfea, enf. mixta del tejido conectivo y Vasculitis leucocitoclastica. De los 26 pacientes con LECS había 22 (84,6%) mujeres, la edad era de  $42,6 \pm 10,7$  años y el 34,9% tenían al menos algún tipo de ANA. No se encontraron diferencias entre la presencia o no de ANA y el tipo de tratamiento o el número de inmunomoduladores sistémicos utilizados ( $p > 0,05$ ).

Tabla Resumen 26

Diagnósticos	N (%)	Afectación sistémica y/o artritis n (%)
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	26 (35,6)	4(15,3)
Lupus eritematoso cutáneo crónico	11(15)	0 (0)
Lupus eritematoso sistémico	4 (5,4)	4 (100)
Enf mixta del tejido conectivo	1 (1,3)	1 (100)
Enf indiferenciada del tejido conectivo	4 (5,4)	4 (100)
Fascitis eosinofílica	1 (1,3)	1 (100)
Esclerodermia	7 (9,5)	4 (57,1)
Dermatomiositis amiofática	4 (5,4)	0 (0)
Síndrome de Sjögren	2 (2,7)	2 (100)
Vasculitis leucocitoclastica	5 (6,8)	3 (60)
Parvovirus B19	1 (1,3)	1 (100)
Dermatosis neutrofílica	2 (2,7)	2 (100)
Urticaria vasculitis	1 (1,3)	1 (100)
Fenómeno de Raynaud	1 (1,3)	0 (0)
Paniculitis	3 (3,1)	1 (33,3)
Total	73 (100)	28 (38,3)

**Conclusiones:** Debemos potenciar la derivación desde especialidades diferentes a reumatología y dermatología. En nuestra serie la severidad del LECS no está asociada a la presencia de ANA. El abordaje multidisciplinar no sólo es primordial para identificar y diagnosticar enfermedades reumáticas o cutáneas con afectación articular, sino también para el manejo farmacológico y el seguimiento.

## 27. FACTORES ASOCIADOS A PADECER NEUMONÍA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES): ESTUDIO CASO-CONTROL

I. Rúa-Figueroa<sup>1</sup>, F.J. Nóvoa<sup>1</sup>, C. Erausquin<sup>1</sup>, A. Acosta<sup>1</sup>, M. García-Bello<sup>2</sup>, F. Rodríguez de Castro<sup>3</sup>, F. Francisco<sup>1</sup>, I. García-Laorden<sup>4</sup> y C. Rodríguez-Lozano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. <sup>2</sup>Unidad de Estadística. <sup>3</sup>Servicio de Neumología. <sup>4</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

**Introducción:** Las neumonías junto con las bacteriemias, son las infecciones severas que aparecen con más frecuencia en el LES, pero los factores de riesgo asociados no se conocen bien. Realizamos un estudio caso-control analizando posibles diferencias clínicas e inmunogenéticas entre LES que han sufrido neumonía y LES que no.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con LES (criterios ACR 97) con al menos un episodio de neumonía a lo largo de su vida y 196 controles.

Se recogieron características clínicas, de laboratorio, tratamientos, comorbilidad, tabaquismo y otros factores de riesgo de neumonía acumulados. Se calculó el índice de gravedad de Katz (IG) y el SLICC/ACR/DI ponderado (SDIp) y n.º de hospitalizaciones por lupus activo. Se estimó el ratio de incidencia estandarizada (RIE), comparando con población de similar edad y sexo (según datos publicados para nuestro país). Se analizaron polimorfismos (SNPs) de genes relacionados con la respuesta inmune sistémica y pulmonar: MBL, FCR IIA, MASP-2, C2, IL6-174, SPD (proteína surfactante) y SPA1 y 2. Para explorar asociación entre neumonía y variables cualitativas se usó  $\chi^2$  de Pearson, o test exacto de Fisher tras evaluar los supuestos; para variables cuantitativas, test de Student o Wilcoxon. Para el análisis multivariado se empleó regresión logística (variables con  $p = 0,20$  en el análisis bivariado).

**Resultados:** El 92% fueron mujeres, edad media al diagnóstico: 31 años (24-40) ( $p_{25-p75}$ ), duración media del LES 12 años (6-18); años de seguimiento 6,7 (2,2-11,5). Leucopenia: 112 (48%); N.º de criterios LES: 6 (5-7); IG: 3 (2-5); SDIp: 2 (0-5); Exitus 14 (6%). 36 pacientes presentaron una o más neumonías (29 definidas y 7 probables). 9 pacientes habían padecido neumonía antes del inicio del LES. Un 58% habían recibido corticoides, 37 (16%) a dosis altas, en algún momento y 102 (44%) inmunosupresores, 74 de ellos ciclofosfamida (32%). Sólo un 13% de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresión en el momento de la neumonía. RIE acumulada de neumonía: 7,2. Considerando sólo los episodios previos al inicio del LES, detectamos también un pequeño aumento del RIE (1,3). Se encontró asociación con el genotipo SPA2 1A1/1A0 de las SP, proteínas con importante papel en la inmunidad innata pulmonar, si bien la significación desaparece al realizar la corrección de Bonferroni. No se apreciaron diferencias analizando las frecuencias alélicas ni genotípicas de los SNPs del resto los genes analizados. En el análisis bivariable, excluyendo los pacientes con tratamiento inmunosupresor en el momento de la neumonía, se encontró asociación del grupo de pacientes con neumonía con variables que definen enfermedad severa: IG. OR 1,2 (IC: 1-1,4),  $p = 0,016$  SDIp:  $p = 0,044$ , n.º de criterios LES ( $p = 0,04$ ), hospitalización por LES: OR 17 (IC: 2,4-130),  $p < 0,01$  y fuerte tendencia para exitus: OR 3,2 (IC: 9-11,1),  $p = 0,07$ . Asimismo, se constata asociación con historia de tratamiento esteroideo a dosis altas en algún momento: OR 2 (IC: 0,9-4,6),  $p = 0,087$  e inmunosupresor OR 2,2 (IC: 1-4,9),  $p = 0,049$ . Además: úlceras cutáneas OR 6,7 (IC: 2,1-21) y vasculitis: OR 3 (IC: 1,3-7,2),  $p = 0,008$ . Tendencia a padecer infección severa no pulmonar ( $p = 0,130$ ) y a la hospitalización por infección no pulmonar ( $p = 0,087$ ) en pacientes con neumonía. En el modelo de análisis multivariante elegido, sólo el IG se asoció a neumonía ( $p = 0,023$ ), ajustando para tratamiento inmunosupresor.

**Conclusiones:** 1.º Los pacientes con LES sufren más neumonías que la población de similar edad y sexo y esto sucede también, aunque en menor medida, antes del inicio del LES. 2.º La mayoría de los pacientes que sufrieron una neumonía no estaban recibiendo en ese momento inmunosupresores. 3.º Las neumonías son más frecuentes en los pacientes con LES más graves, con independencia del tratamiento inmunosupresor. Como se ha sugerido en la literatura, las infecciones –en nuestro caso la neumonía– pueden constituir un marcador de gravedad del LES.

## 28. SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MORTALIDAD EN UNA SERIE DE PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

L. Nuño<sup>1</sup>, F.J. López-Longo<sup>2</sup>, L. Carreño<sup>2</sup> y E. Martín-Mola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**Introducción:** Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, con una importante morbimortalidad.

**Objetivo:** Estudiar la supervivencia y causas de muerte en una serie de pacientes diagnosticados de MII entre enero de 1988 y diciembre del 2005.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes en seguimiento entre enero de 1988 y Diciembre de 2005, con diagnóstico de MII según los criterios de Tanimoto (Tanimoto et al. J Rheumatol 1995;22:668-74). Los datos clínicos y analíticos se obtuvieron a partir de la historia clínica del paciente. En 2005 se analizaron los datos recogidos y en los casos en los que la fecha de la última revisión era anterior a diciembre de 2005 se contactó telefónicamente con el paciente o con sus familiares para conocer su situación actual o, en caso de fallecimiento, averiguar la fecha y causas del mismo. Los pacientes no localizados en diciembre del 2005 se consideraron como pérdidas del estudio de mortalidad, incluyéndose en el estudio de mortalidad hasta el fin de seguimiento. Se estudió el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, regresión logística de Cox y estadístico log-rank.

**Resultados:** Se han incluido 110 pacientes en el estudio, de los cuales 7 (6,4%) fueron pérdidas de seguimiento. Los pacientes tenían una edad al diagnóstico de  $42 \pm 22$  años (media  $\pm$  desviación estándar), con una relación mujer:varón de 5:1 y un tiempo de seguimiento de  $12,8 \pm 8,5$  años (mediana, desviación estándar). Las tasas de supervivencia fueron de 91%, 83%, 74% y 61% a los 5, 10, 15 y 20 años de seguimiento respectivamente. Durante el seguimiento se produjeron 31 fallecimientos (30,1%). Las causas de muerte fueron: infección (12 casos); patología cardiovascular (8 casos), con infarto agudo de miocardio en 3 casos, accidente cerebrovascular en 2 casos, vasculitis en 2 casos, y fibrilación ventricular en 1 caso; cáncer (3 casos); enfermedad pulmonar intersticial (3 casos); shock anafiláctico (2 casos); hemorragia digestiva alta (1 caso); insuficiencia renal (1 caso); causa desconocida (1 caso). Se observó una tendencia a producirse el fallecimiento de forma precoz en la evolución de la enfermedad debido a causas infecciosas y cardiovasculares (8 años, 1-20; 8 años, 6-13, respectivamente) (mediana, rango intercuartílico) y, en cambio, de forma tardía si la causa de fallecimiento era la enfermedad pulmonar intersticial o el cáncer (16 años, 12-20; 14 años, 3-20), aunque sin significación estadística. En cuanto a la edad, los fallecidos por causas cardiovasculares y por EPI eran más jóvenes (50 años, 31-81; 43 años, 27-56, respectivamente) (mediana, rango intercuartílico) que los fallecidos por infecciones y cáncer (71 años, 65-76; 43 años, 27-56, respectivamente), sin significación estadística.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte, las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con MII fueron las infecciones y patologías cardiovasculares, seguido de cáncer y enfermedad pulmonar intersticial. Hay una tendencia a una muerte más precoz en el curso de la enfermedad por causas cardiovasculares e infecciones, y de forma más tardía por cáncer y enfermedad pulmonar intersticial, mientras que los pacientes más jóvenes mueren predominantemente por causas cardiovasculares y por enfermedad intersticial, y los más mayores por infecciones y cáncer.

## 29. FACTORES DE RIESGO PARA LA INCAPACIDAD LABORAL PERMANENTE ASOCIADA A ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS

L. León<sup>1,2</sup>, J.A. Jover<sup>1</sup>, C. Lajas<sup>1</sup>, G. Candelas<sup>1</sup>, M. Blanco<sup>1</sup>, C. Vadillo<sup>1</sup>, P. López<sup>1</sup> y L. Abásolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Universidad Camilo José Cela. Madrid.

**Introducción:** Las enfermedades musculoesqueléticas (ME) presentan una alta incidencia y prevalencia en la población general. En el plano sociolaboral, constituyen la primera causa de discapacidad laboral a largo plazo.

**Objetivo:** examinar los factores de riesgo para la incapacidad permanente musculoesqueléticas (IP).

**Métodos:** Análisis secundario de un estudio de intervención aleatorizado, controlado y abierto de dos años de duración, en donde se incluían pacientes con discapacidad laboral aguda ME de 3 áreas sanitarias. Los análisis se refieren a los pacientes del grupo de la intervención. La variable principal era la propuesta de IP. Los factores de riesgo analizados fueron los sociodemográficos, clínicos, laborales y ocupacionales mediante modelos de regresión de Cox (Resultados expresados como Hazard ratio (HR) o probabilidad relativa de desarrollar IP e Intervalos de confianza del 95% (IC).

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 3.211 pacientes. El número de propuestas de IP fue de 47 (1,46% del total de pacientes). Los factores de riesgo encontrados para la propuesta de IP fueron: ser mayor de 50 años (HR 1,07 IC95% 1,04-1,11), ser mujer (HR 1,91 IC95% 1,01-3,59), pertenecer al régimen general frente a ser autónomo (HR 0,39 IC95% 0,18-0,87), haber tenido una cirugía previa (HR 10,64 IC95% 4,75-23,79), estar en paro frente a estar activo (HR 6,54 IC95% 2,31-18,52), trabajar sentado la mayor parte del tiempo (HR1,91 IC95%1,01-3,59) y trabajar con brazos elevados la mayor parte del tiempo (HR1,91 IC95%1,01-3,59). Los pacientes con enfermedades inflamatorias (HR 12,64 IC95% 4,65-33,53) tuvieron mayor probabilidad de IP frente al resto de diagnósticos mientras que los pacientes con tendinitis (HR 0,22 IC95% 0,06-0,74) presentaron menos probabilidad de IP que el resto de los diagnósticos.

**Conclusiones:** Existen determinados factores de riesgo clínicos, sociodemográficos y laborales que pueden explicar la posibilidad de desarrollar una incapacidad laboral permanente asociada a enfermedades musculoesqueléticas.

### 30. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN UNA UNIDAD DE NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES DESPUÉS DE 14 AÑOS DE SEGUIMIENTO

M.R. Rodríguez Moreno<sup>1</sup>, M.A. Guzmán Úbeda<sup>1</sup>, A. Romero Ortiz<sup>2</sup>, M.T. Miranda León<sup>3</sup> e I. Rodríguez Moreno

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. <sup>2</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>3</sup>Cátedra de Bioestadística. Universidad de Granada.

**Objetivo:** Analizar la supervivencia en una Unidad de Neumopatías Intersticiales después de 14 años de seguimiento.

**Material y métodos:** Población: 80 pacientes con neumopatías Intersticiales. Material: analizador de la saturación de oxígeno BCI 3301; espirómetro ABL 720 Radiometer Copenhagen; pletismógrafo ERICH JAEGER GmbH&Co.KG; módulo radiodifusor de JAEGER; rx de Tórax; TACAR torácico. Variables: ver resultados. Criterios diagnósticos: clasificación ATS-ERS de las neumopatías intersticiales, criterios ACR de las enfermedades reumatológicas, criterios de Redelmeier. Método estadístico: SPSS 15.0.

**Resultados:** Hemos clasificado a las neumopatías intersticiales según los criterios ATS-ERS en 4 categorías: de causa conocida (1 muerto); de causa desconocida (7 muertos); granulomatosas (todos vivos); otras: histiocitosis, linfangioleiomiomatosis (1 muerto). Media de supervivencia en meses  $\pm$  EEM: 108  $\pm$  18; IC95% (74;143). No existe diferencia de supervivencia en los 4 grupos estudiados. Hemos subclasificado las fibrosis pulmonares en 3 grupos: Idiopáticas (7 muertos), secundarias a fármacos (1 muerto) y secundarias a enfermedades reumatológicas (todos vivos). No existen diferencias de supervivencia entre los 3 grupos estudiados, hemos observado más mortalidad en las Idiopáticas que en las otras, pero este resultado no es significativo. Hemos considerado 2 grupos de neumopatías intersticiales: neumopatías intersticiales sin enfermedad reumatológica asociada (8 muertos), y neumopatías intersticiales asociadas con enfermedad reumatológica (1 muerto), aunque no es significativo, el resultado

está próximo a la significación ( $p = 0,10$ ). Supervivencia de las neumopatías intersticiales en función de la respuesta al tratamiento: El grupo de respuesta al tratamiento o estabilidad no hemos observado muertes de ninguno de los tipos de fibrosis pulmonar; pero en el grupo de los no respondedores, hemos observado diferencias significativas entre la supervivencia de los dos grupos de fibrosis pulmonares ( $p = 0,017$ ). La proporción de la respuesta al tratamiento es mayor en las fibrosis pulmonares secundarias que en las idiopáticas. La proporción de no respuesta al tratamiento es mayor en las fibrosis pulmonares idiopáticas respecto a las secundarias ( $p = 0,0000$ ) IC99% (0,0000;0,0005). Supervivencia de las neumopatías intersticiales en función de que la primera enfermedad diagnosticada fuese reumatológica o no: 72,2% fueron diagnosticadas primero de una enfermedad reumatológica y después de una enfermedad pulmonar; y en el resto ocurrió lo contrario. Hemos aplicado los tests de Wilcoxon y U de Mann-Whitney para conocer si las diferencias entre la supervivencia global en las neumopatías intersticiales y las enfermedades reumatológicas eran significativas según si la primera enfermedad diagnosticada era reumatológica o no; y hemos observado que la supervivencia global es mayor si la primera enfermedad diagnosticada era reumatológica ( $p = 0,013$ ).

**Conclusiones:** 1. La supervivencia en pacientes con neumopatías intersticiales está relacionada con la respuesta al tratamiento. La proporción de respuesta al tratamiento es mayor en las fibrosis pulmonares secundarias que en las idiopáticas. ( $p = 0,0000$ ) IC99% (0,0000;0,0005). 2. La supervivencia de las neumopatías intersticiales está condicionada porque la primera enfermedad diagnosticada sea reumatológica o no; y hemos observado que la supervivencia global es mayor si la primera enfermedad diagnosticada era reumatológica. ( $p = 0,013$ ). 3. No se observaron diferencias en la supervivencia entre las 4 categorías de neumopatías intersticiales según los criterios de clasificación de la ATS-ERS. 4. Consideramos que estos resultados son relevantes, y que es necesario crear unidades mixtas incluyendo neumólogos y reumatólogos para el adecuado manejo de las neumopatías intersticiales asociadas con enfermedades reumatológicas.

### 31. LA EDAD Y LOS NIVELES DISMINUIDOS DE VITAMINA D SE ASOCIAN CON ALTERACIONES EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA Y EN LOS NIVELES DE CITOCINAS CIRCULANTES

L. Álvarez-Rodríguez<sup>1</sup>, M. López-Hoyos<sup>2</sup>, M. García-Unzueta<sup>3</sup>, J.A. Amado<sup>3</sup> y V.M. Martínez-Taboada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.

**Objetivo:** Estudiar in vivo la influencia de la edad y los niveles de vitamina D en la función de la inmunidad innata y la producción de citocinas circulantes en individuos sanos.

**Material y métodos:** Los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D (25-(OH)-D) se midieron en 71 individuos sanos. Las citocinas circulantes se determinaron por CBA. Las citocinas intracelulares se determinaron en células CD3 + y CD14 + por citometría de flujo. La expresión de los TLR en diferentes subpoblaciones de PBMCs y su función tras estimulación con ligandos específicos se determinaron también por citometría de flujo.

**Resultados:** Los niveles de 25-(OH)-D disminuían con la edad ( $r = -0,399$ ;  $p = 0,001$ ). La expresión de TLR7 en células B ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,02$ ), T ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,05$ ) y monocitos ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ) se correlaciono negativamente con los niveles de 25-(OH)-D. La respuesta in vitro de TLR7 a agonistas específicos se correlacionó de forma significativa con los niveles séricos de 25-(OH)-D, especialmente en individuos controles mayores de 60 años. La expresión de TLR5 en células T ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,04$ ) y TLR8 en monocitos ( $r = -0,37$ ;

$p = 0,04$ ) también se correlaciono de forma negativa con la 25-(OH)-D. La expresión de TLR1 en células T ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,04$ ) y monocitos ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,01$ ) se correlaciono con la edad. La función de TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y 8 se correlacionó negativamente con la edad. Los niveles de 25-(OH)-D se correlacionaron negativamente con las citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6) y la citocina anti-inflamatoria IL-10. La edad se correlacionó positivamente con los niveles de citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), IL-10 y la citocina Th1, IL-12.

**Conclusiones:** Los niveles séricos de 25-(OH)-D disminuyen con la edad y se acompañan de cambios en la expresión y función de determinados TLRs, especialmente los envueltos en respuesta viral. La edad y los niveles de vitamina D tienen un claro impacto en la producción de citocinas circulantes.

El presente trabajo está financiado por becas de: MSC-Instituto de Salud Carlos III (PI050475/PI080098) e IFIMAV.

### 32. NIVELES DE VITAMINA D Y NEOPLASIA

R. Mazzucchelli<sup>1</sup>, F. Cava<sup>2</sup>, R. Almodóvar<sup>1</sup>, J. Quirós<sup>1</sup> y P. Zarco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología. <sup>2</sup>Unidad de Análisis Clínicos. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

**Introducción:** En estudios previos demostramos la asociación entre niveles bajos de vitamina D y densidad mineral ósea a nivel de falange con aumento de la incidencia de mortalidad. En esta ocasión exploramos la asociación entre los niveles de vitamina D y neoplasia.

**Objetivo:** El propósito de este estudio es analizar si existe asociación entre los niveles de 25-OH-vitamina D y el desarrollo de neoplasia. De confirmarse esta asociación analizar cuáles son los tumores que más frecuentemente aparecen.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional basado en el análisis de una base de datos administrativa. Se han cruzado los datos correspondientes al periodo entre marzo/2000 hasta diciembre/2007 de la base de datos (BD) proporcionada por el histórico de las determinaciones de 25-OH-vitamina D (25-OH-D) de nuestro hospital, con la base de datos hospitalaria CMBD (conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria) que recoge datos de filiación, de diagnósticos y procedimientos codificados a través de CIE-9. Se han seleccionado aquellos pacientes que estando en la BD 25-OH-D han tenido al menos 1 ingreso hospitalario en nuestro centro. Se analizaron los pacientes que presentaban un diagnóstico de cualquier neoplasia. Las variables estudiadas para cada paciente fueron las siguientes: de la BD 25-OH-D: la edad, sexo, fecha extracción, niveles de PTH y 25-OH-vitamina D; de la BD del CMBD: edad ingreso, sexo, tiempo seguimiento, presencia o no de obesidad, diabetes, anemia, trombosis, insuficiencia renal, demencia, enolismo, tabaco, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, EPOC, hemorragia digestiva, hepatopatía, y otras variables clínicas determinadas a través del CIE-9. Se analizó la asociación entre tener un diagnóstico de neoplasia por disminución de 1 desviación estándar en los niveles de 25-OH-Vitamina D, mediante análisis univariante (t-Student para las variables cuantitativas y test de la Chi2 para las cuantitativas), univariante ajustado por edad y sexo (regresión logística binaria), y también se realizó análisis multivariante (regresión logística binaria). Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Del total de 5.319 determinaciones de 25-OH-vit D (correspondientes a 3.104 pacientes) durante el periodo del estudio, 1.660 (53,47%) pacientes tuvieron al menos 1 ingreso en nuestro centro. 1.220 (73, 5%) fueron mujeres (media de edad 59,81 años y una DE 18,5) y 440 (26,5%) hombres (media de edad 58,6 años y una DE 18,2). El tiempo medio de seguimiento de la cohorte fue de 1181 días y DE 741 días. Se produjeron 168 neoplasias: 93 mujeres y 75 hombres (RR 2,24 [IC95% 1,68-2,97]). En el análisis univariante se obtuvieron diferencias estadísticas significativas: con las siguientes

variables estudiadas: edad, 25-OH-vit D (asoc. inversa), Rweight, duración hospitalización, insuf. renal aguda y obesidad (asoc. inversa). La disminución de 1 desviación estándar de los niveles de 25-OH-vit D (ajustado a edad y sexo) se asoció con un aumento del riesgo de diagnóstico de neoplasia de 1,272 (IC95% 1,042-1,552). Tras introducir en el análisis multivariante todas las variables que habían resultado estadísticamente significativas en el análisis univariante se mantuvo el aumento del riesgo de muerte RR 1,321 (IC95% 1,071-1,630). De los tumores analizados sólo se obtuvo diferencias estadísticamente significativas para el cáncer de colon (RR 6,05 IC95% 1,48-24,65).

**Conclusiones:** Este estudio muestra que por cada reducción de 1 DE en los niveles de 25-OH-Vit D hay un aumento de aproximadamente de un 30% de diagnósticos de neoplasia de cualquier tipo que es independiente de la edad y sexo así como del resto de variables analizadas.

### 33. INFLUENCIA DE LOS HAPLOGRUPOS DE ADN MITOCONDRIAL EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS EN PACIENTES CON ARTROSIS

I. Rego<sup>1</sup>, M. Fernández<sup>1</sup>, M. Deberg<sup>2</sup>, S. Pertega<sup>3</sup>, C. Fernández-López<sup>1</sup>, N. Oreiro<sup>1</sup>, Y. Henrotin<sup>2</sup> y F.J. Blanco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Unidad de Reumatología. <sup>2</sup>Unidad de Epidemiología. INIBIC. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>3</sup>Bone and Cartilage Research Unit. University of Liege. Institute of Pathology. Level 5. CHU Sart Tilman. Liege. Bélgica.

**Objetivo:** La artrosis (OA) se caracteriza por un deterioro del cartílago articular, proceso en el cual destacan sobremanera el estrés oxidativo y las proteasas liberadas por los condrocitos articulares que degradan la matriz extracelular, entre las que se encuentran las agregasas, las colagenasas, como las metaloproteasas 1 y 13 (MMP-1 y MMP-13), y la estromelisinina 1 (MMP-3). Asimismo, recientemente ha sido descubierta una molécula, la mieloperoxidasa (MPO), que podría estar relacionada con el estrés oxidativo que tiene lugar durante el proceso artrósico; se trata de una enzima liberada por los neutrófilos y que participa en la destrucción del cartílago articular degradando varios constituyentes de la matriz extracelular. Por otra parte, existen evidencias que ponen de manifiesto la implicación de la mitocondria y los haplogrupos mitocondriales en el proceso artrósico; así, el haplogrupo J es un factor protector para la artrosis de rodilla y cadera. Del mismo modo, ha sido demostrado que los haplogrupos mitocondriales modulan los niveles en suero de distintos biomarcadores relacionados con el colágeno tipo II en pacientes con artrosis. En base a estas premisas, en el presente trabajo evaluamos la hipótesis de que los haplogrupos mitocondriales influyen en los niveles séricos de la MMP-1, MMP-3, MMP-13 y MPO.

**Material y métodos:** Las concentraciones de MMP-1, MMP-3, MMP-13 y MPO fueron obtenidas por medio de ELISA en 150 muestras de suero procedentes del Hospital A Coruña (77 controles sanos: 27 con haplogrupo H, 25 con haplogrupo J y 25 con haplogrupo U; y 73 pacientes artrósicos: 23 con haplogrupo H, 25 con haplogrupo J y 25 con haplogrupo U). Se obtuvieron también las radiografías de 148 personas participantes en el estudio para asignar el grado radiológico de acuerdo a Kellgren & Lawrence (K/L) de 0 a IV. Se llevaron a cabo aproximaciones no paramétricas así como un análisis de regresión múltiple para valorar la incidencia de variables clínicas como el sexo, la edad, el hábito tabáquico, el diagnóstico y el haplogrupo en los niveles séricos de las enzimas descritas. Todos los cálculos fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 17.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron una incidencia significativa de los haplogrupos en los niveles de MMP-3, MMP-13 y

MPO, pero de una manera diferente en cada caso. Así, las personas sanas con haplogrupo J y los pacientes artrósicos con haplogrupo H mostraron los niveles más altos de MMP-3; por su parte, los pacientes artrósicos mostraron niveles significativamente más elevados de MMP-13, y en general los portadores del haplogrupo J son los que presentaron niveles más bajos de esta colagenasa. En cuanto a MPO, los análisis revelaron, al igual que para la MMP-3, una interacción significativa entre diagnóstico y haplogrupo, mediante la cual se detectó una tendencia hacia valores más altos de esta enzima en los pacientes artrósicos portadores del haplogrupo H.

**Conclusiones:** Al igual que para determinados biomarcadores del colágeno tipo II relacionados con el proceso artrósico, los haplogrupos mitocondriales influyen en los niveles séricos de algunas de las clásicas enzimas proteolíticas involucradas en la OA, indicando que determinadas alteraciones genéticas mitocondriales deben ser tenidas en cuenta como biomarcadores de diagnóstico complementarios en la OA, dado que en combinación con otros biomarcadores, podrían constituir un fenotipo diferente en cada caso.

### 34. ESTUDIO PILOTO SOBRE EL EFECTO DE CONDROITÍN SULFATO EN LA INFLAMACIÓN DE LA MEMBRANA SINOVIAL EN LA ARTROSIS

J. Monfort<sup>1</sup>, C. Orellana<sup>2</sup>, N. García<sup>3</sup>, L. Tió<sup>3</sup> y P. Benito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell. <sup>3</sup>Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona.

**Introducción:** La inflamación de la membrana sinovial en la artrosis (A) representa uno de los signos de cambio estructural más significativos que tienen lugar durante su desarrollo y que es directamente responsable de su progresión. Condroitín sulfato (CS) es un fármaco eficaz en el tratamiento sintomático de la A que ha demostrado recientemente que puede reducir la tumefacción y la sinovitis en pacientes artrósicos (Clegg et al. N Engl J Med 2006;354:795808-), corroborando los resultados obtenidos en modelos de experimentación animal (Omata et al. Arzneimittelforschung. 2000;50:148-53). Los mecanismos últimos por los cuales CS actuaría sobre la sinovial no son bien conocidos.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de CS (Condrosan®, Bioibérica S.A., Barcelona) 800 mg/día sobre la sinovitis de pacientes con A de rodilla mediante la determinación de IL1, IL6 e IL8 en líquido sinovial, plasma y orina y ecografías seriadas de dichos pacientes. Se presentan los resultados preliminares de 15 pacientes artrósicos tratados con CS.

**Métodos:** Se han estudiado 15 pacientes artrósicos tratados con CS durante 6 meses. Se evaluó la sinovitis (hipertrofia sinovial más derrame sinovial mayor o igual a 4 mm) mediante ecografía. El derrame sinovial se cuantificó mediante artrocentesis. Del mismo modo, se determinaron los niveles de IL1, IL6 e IL8 en líquido sinovial, sangre y orina mediante kits de ELISA comercializados (Biosource). Mediante escala analógica visual (EVA) e Índice algo funcional de Lequesne se evaluó el dolor y la funcionalidad de la rodilla, respectivamente, en un total de 4 visitas (basal, 1,5, 3 y 6 meses).

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de  $71 \pm 8,09$  años y el 73,33% fueron mujeres. El IMC medio era de  $28,63 \pm 3,99$ . Se observó una reducción de la sinovitis del 25,8% respecto al basal tras 6 meses de tratamiento con CS ( $6,82 \pm 1,80$  vs  $5,06 \pm 1,70$ ;  $p < 0,05$ ). Los valores de hipertrofia sinovial disminuyeron tras 3 y 6 meses de tratamiento ( $3,5 \pm 1,83$  vs  $1,87 \pm 1,69$  y  $1,6 \pm 1,44$ ;  $p < 0,05$ ). Se redujeron significativamente los niveles de IL1 en líquido sinovial y orina respecto los valores basales, así como los valores de IL6 en líquido sinovial e IL8 en orina tras 6 meses de tratamiento. El CS redujo el dolor de este grupo de pacientes tras 6 meses de tratamiento respecto al basal ( $51,9 \pm 20,46$  vs  $33,8 \pm 15,69$ ;  $p < 0,01$ ).

Tabla Resumen 34

		Basal	6 meses	p
IL-1	Líquido sinovial	3,26 ± 2,17	1,03 ± 2,13	p < 0,05
IL-1	Plasma	2,34 ± 4,13	0,49 ± 1,41	ns
IL-1	Orina	4,71 ± 2,95	0,98 ± 1,54	p < 0,01
IL-6	Líquido sinovial	7,40 ± 4,16	4,54 ± 4,43	p < 0,01
IL-6	Plasma	1,27 ± 2,91	0,31 ± 0,30	ns
IL-6	Orina	1,34 ± 2,08	1,31 ± 2,09	ns
IL-8	Líquido sinovial	280,7 ± 300,35	142,99 ± 136,86	ns
IL-8	Plasma	48,21 ± 121,31	0,27 ± 0,77	ns
IL-8	Orina	57,84 ± 73,92	12,76 ± 37,52	p < 0,05

**Objetivo:** Estos resultados sugieren que CS es capaz de reducir la sinovitis ocurrida en la A. El efecto observado sobre la funcionalidad es previo a la analgesia obtenida con el fármaco. La reducción de la hipertrofia sinovial que acontece a los 3 meses es previa a la reducción de la sinovitis. Los resultados preliminares del análisis bioquímico parecen indicar que CS podría ejercer su efecto a través de la reducción de los niveles de IL1, IL6 e IL8. Igualmente los resultados sugieren que la determinación de dichas ILs en los fluidos biológicos analizados podría ser de utilidad para el seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Futuros análisis y estudios de confirmación serán necesarios para determinar cuál es el mecanismo exacto por el que CS ejercería su efecto sobre la inflamación de la membrana sinovial en la A.

### 35. ANÁLISIS DEL EFECTO DEL CONDROITÍN SULFATO SOBRE LA MATRIZ EXTRACELULAR DEL CARTÍLAGO MEDIANTE MARCAJE METABÓLICO DE CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS

V. Calamia, B. Rocha, P. Fernández, J. Mateos, C. Ruiz-Romero y F.J. Blanco

Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Unidad de Proteómica-Nodo asociado a ProteoRed. INIBIC. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

**Introducción:** El condroitín sulfato (CS) es comúnmente empleado como fármaco para el tratamiento de artrosis (OA) leve y moderada. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares que regulan sus efectos son aún en mayor parte desconocidos. En este trabajo hemos estandarizado la técnica de marcaje isotópico estable con aminoácidos en cultivo celular (SILAC) sobre condrocitos articulares humanos. Con esta aproximación hemos analizado tanto el efecto del CS sobre condrocitos normales estimulados con la citoquina proinflamatoria interleucina-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), y también sobre condrocitos artrósicos.

**Métodos:** La base de la técnica SILAC es la incorporación de aminoácidos marcados con isótopos estables en el proteoma celular, lo que permite un análisis diferencial y cuantitativo entre diferentes condiciones de estudio. Los condrocitos se aislaron del cartílago mediante digestión enzimática y se sembraron a baja densidad en SILAC™ DMEM-Flex (Invitrogen), carente de lisina y arginina. El medio ligero fue suplementado con aminoácidos nativos, mientras en el medio pesado empleamos los aminoácidos marcados L-lisina ( $^{13}\text{C}_6$ ) y L-arginina ( $^{13}\text{C}_6$  $^{15}\text{N}_4$ ). Cuando se consiguió el 100% del marcaje, los condrocitos normales fueron tratados con CS 200  $\mu\text{g/ml}$ , y posteriormente estimulados con IL-1  $\beta$  5 ng/ml, mientras que los condrocitos OA se trataron sólo con CS 200  $\mu\text{g/ml}$ . A las 48 horas se recogieron los medios condicionados, siendo sus proteínas concentradas y cuantificadas. Las muestras de proteínas ligeras y pesadas se mezclaron 1:1, y 4  $\mu\text{g}$  de cada mezcla fueron sometidas a digestión enzimática y análisis mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC-MS). La identificación y cuantificación de proteínas se llevó a cabo con el programa Protein Pilot.

**Resultados:** El análisis mediante LC-MS de las proteínas secretadas por los condrocitos (secretomas) permitió la identificación de 63 proteínas diferentes. La glicoproteína del cartílago humano 39 (gp-39), previamente descrita como posible marcador de OA, resultó ser la proteína más abundante secretada por nuestras células. Del resto de proteínas que identificamos, la mayoría son componentes de la matriz extracelular (MEC, 27%), como colágenos, lumicano, proteoglicanos o la COMP, así como proteínas de remodelación como metaloproteasas o sus inhibidores (14%), lo que demuestra la utilidad de esta estrategia para el estudio del metabolismo de la MEC. También pudimos detectar un gran número de factores de crecimiento (19%), proteínas estructurales del condrocito (11%) y citoquinas (8%). En células normales analizamos el efecto de CS sobre células tratadas

con IL1 $\beta$ , y pudimos observar cómo este compuesto disminuye los niveles de proteínas implicadas en la respuesta inflamatoria, como IL6, MMP1 o TNFAIP6. En condrocitos OA observamos cómo el CS incrementa la secreción de proteínas estructurales como gp-39, colágenos, decorina, lumicano y fibronectina, así como el factor de crecimiento IGFBP3.

**Conclusiones:** Hemos analizado el efecto del CS sobre el metabolismo de la MEC del cartílago con una aproximación proteómica basada en la técnica SILAC. Ello nos ha permitido identificar y cuantificar proteínas de la MEC cuya secreción es modulada por el CS. La información obtenida permitirá conocer mejor la patogénesis de la OA, así como las rutas celulares que median el efecto del CS, y señala el potencial anti-inflamatorio y anabólico de este fármaco.