

2ª Sesión

Viernes 23 de mayo

10

COMPARACIÓN DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA CON LA DETECCIÓN DE INTERFERÓN-GAMMA EN SANGRE PERIFÉRICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA EN PACIENTES TRIBUTARIOS A TRATAMIENTO CON ANTI-TNF α

X. Juanola, D. Reina, S. Casas, X. Bordas, A. Andreu, R. Moure, F. Alcaide, L. Anibarro, G. Salvador, E. Cuchí, X. Surís, V. Ortiz, R. Guerrero, M. Santín y Grupo de estudio de QFT
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Objetivos: Comparar la prueba de la tuberculina (PT) con la detección en sangre de interferon-gamma (IFN-g) para el diagnóstico de infección tuberculosa (ITB) en pacientes con enfermedad inflamatoria tributaria de tratamiento con fármacos anti-TNF α .

Métodos: Estudio multicéntrico prospectivo realizado en 4 centros hospitalarios españoles desde Octubre de 2006 a Octubre de 2007. Todas las pruebas fueron realizadas antes del inicio del tratamiento con anti-TNF- α . El diagnóstico de ITB se basó en la historia de contacto a tuberculosis, radiografía de tórax, PT y la detección de IFN-g (QuantiFERON[®] TB Gold-in Tube, QFT). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, el QFT se consideró positivo cuando la producción de IFN-g en la muestra con antígeno TB, menos el control negativo fue $> 0,35$ UI/mL; se consideró indeterminado cuando la producción de IFN-g del control positivo fue $< 0,5$ UI/mL o < 8 UI/mL en el control negativo. La PT se consideró positiva cuando se produjo una induración cutánea > 5 mm. La concordancia entre PT y QFT fue valorada mediante el índice kappa de Cohen (k).

Resultados: Se han valorado 142 pacientes para infección tuberculosa, 51% mujeres, con una edad media de 49 años. El 49% presentaba artritis reumatoide, 20% espondiloartropatía, 19% psoriasis cutánea, 10% artritis psoriásica, 6% enfermedad inflamatoria intestinal y 1% enfermedad de Behçet. El 69% de los pacientes estaba bajo tratamiento otros agentes inmunosupresores en el momento de realizar las pruebas sobre todo corticoides (39%) y metotrexate (38%). El 23% referían haber sido vacunados previamente con BCG, el 4% tenían historia antigua de ITB y el 6% alteración de la radiografía de tórax.

El 33% de los pacientes presentaron PT positiva comparado con el 23% de los pacientes que fueron positivos para QFT ($p < 0,01$). Los pacientes con algún factor de riesgo de tuberculosis tuvieron la PT positiva en el 55% de los casos frente a un 33% con QFT ($p = 0,33$). La concordancia entre las dos pruebas fue del 81% (113/139), ($k = 0,54$, 95% CI 0,38-0,7). La concordancia fue menor en pacientes con alguna de las dos pruebas positivas (50%, $p = 0,04$). La concordancia entre las dos pruebas no estuvo influida por la vacunación previa con BCG (72% versus 83%, $p = 0,16$), ni por el tratamiento inmunosupresor (81% versus 79%; $p = 0,7$). Se consideraron tres casos como indeterminados debido a la baja producción de IFN-g en el control positivo.

Conclusiones: La concordancia entre PT y QFT fue moderada en general, pero en aquellos con un resultado positivo con alguna de las dos pruebas fue baja. Estos resultados cuestionan el uso exclusivo de QFT como la única prueba a realizar para el diagnóstico de ITB en este grupo de pacientes. El porcentaje de resultados indeterminados fue bajo.

11

PREDICCIÓN DE DESARROLLO DE CALCINOSIS EN DERMATOMIOSITIS JUVENILES A PARTIR DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

L. Nuño Nuño¹, C. Pilkington², J.T. Ramos¹ y J.M. Rodríguez Heredia¹

¹Hospital Universitario de Getafe. Madrid. ²Great Ormond Street Hospital for Sick Children. Londres.

Introducción y objetivos: Las calcificaciones distróficas se presentan en las Dermatomiositis Juveniles (DMJ) hasta en un 40% de los casos, ocasionalmente regresando espontáneamente tras meses o años de la enfermedad, coincidiendo con inactividad de la enfermedad muscular. En algunos trabajos se ha observado una relación entre rash persistente tras cese terapéutico y el desarrollo de calcificaciones, a pesar de la resolución de miositis.

Nuestro objetivo es estudiar la incidencia de calcinosis y el espectro de manifestaciones cutáneas en pacientes con DMJ, así como investigar si las diversas manifestaciones cutáneas son predictivas de la aparición de calcinosis.

Metodología: Estudio prospectivo y observacional entre 1991 y 2006 de una cohorte de 74 pacientes con DMJ (criterios de Bohan y Peter) de un centro de Reumatología Pediátrica especializado en Dermatomiositis Juvenil del Reino Unido. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes. Los datos clínicos incluían la presencia de calcinosis y diferentes hallazgos cutáneos, presentes de forma persistente ($> 50\%$ de las visitas). Se emplearon técnicas de imagen (RMN, radiología convencional) para resolver los casos dudosos de calcinosis. Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS 11.5 para Windows.

Resultados: Del total de 74 pacientes con DMJ, 64 (86,5%) se presentaron como DMJ clásica y 10 (13,5%) como Sd solapamiento, con una incidencia de calcinosis global del 16,2%. Se en-

contraron manifestaciones cutáneas en 67 pacientes (90,5%), siendo las pápulas de Gottron la más frecuente (74,3%), seguido de cambios ungueales (67,6%), rash en pequeñas articulaciones (66,2%), rash periorbitario (62,2%), rash periungueal (60,8%), rash en grandes articulaciones (37,8%), edema periorbitario (21,6%), rash en tronco (12,2%), y dilatación de capilares palpebrales (9,5%).

En estudio univariante, se correlacionó calcinosis con cambios cutáneos generales ($p = 0,022$) y con rash periungueal ($p = 0,019$). No se encontró correlación entre calcinosis y las restantes manifestaciones cutáneas. Tampoco se demostró diferencia entre los subtipos de DMJ (clásico y síndrome de solapamiento).

Con análisis multivariante, la presencia de rash periungueal demostró ser un factor independiente para la presencia de calcinosis (OR 6,13; 95% CI: 1,42-26,58; $p = 0,015$).

Conclusiones: En este estudio se ha demostrado una asociación entre rash periungueal persistente y calcinosis en pacientes con Dermatomiositis Juvenil. Este hallazgo puede servir de ayuda para predecir el desarrollo de calcinosis. Por otra parte, la presencia de manifestaciones cutáneas sugieren enfermedad activa, por lo que el empleo de tratamiento dirigido a controlar la actividad cutánea a largo plazo puede resultar beneficioso para prevenir la calcinosis.

12

IMPACTO DE LAS TERAPIAS ANTI-TNF EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS SOBRE LA BAJA/INCAPACIDAD LABORAL

J.R. Lamúa Riazuelo¹, F.J. Bachiller Corral¹, I. Pastora Granados Bautista¹, O. Illera Martín¹, M. Revenga Martínez¹, O. Hernando², A.C. Zea Mendoza¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
²Inspección Sanitaria Área IV. Madrid.

Introducción: Los fármacos anti-TNF han demostrado su eficacia en el tratamiento de las enfermedades reumáticas reduciendo los índices de actividad clínica y mejorando las escalas de calidad de vida. También han demostrado reducción de la discapacidad a largo plazo, pero hasta ahora no se había valorado su efecto sobre la incapacidad laboral temporal (IT).

Objetivo: El objetivo principal del estudio es determinar si el tratamiento anti TNF modifica de alguna forma la tasa de baja laboral en pacientes con enfermedades reumatológicas.

Como objetivo secundario pretendemos comprobar si con la introducción de las terapias biológicas se producen variaciones en las causas que llevan a estos pacientes a solicitar la baja laboral

Material y métodos: 295 Pacientes han recibido tratamiento con anti TNF en el área 4 sanitaria de Madrid. Se determinó, a través de los datos disponibles en la Inspección Sanitaria del Área IV, los registros de bajas laborales que presentaron estos enfermos desde el inicio de su enfermedad hasta el 30 de noviembre de 2007. Se excluyeron 93 pacientes por no encontrarse en periodo laboral (menores de 18 años o mayores de 65), 108 enfermos por no realizar ninguna actividad laboral y 33 por no disponer de datos en el periodo de estudio.

De los 56 pacientes seleccionados 29 tenían artritis reumatoide, 12 espondilitis anquilosante, 9 artropatía psoriásica, 5 espondiloartropatía indiferenciada y 1 paciente con sarcoidosis). En todos ellos se determinó el número de días de baja que habían precisado durante el transcurso de su enfermedad, tanto en el periodo con tratamiento convencional (periodo prebiológico) como en el pe-

riodo posterior al inicio de los tratamientos biológicos (periodo postbiológico). Se registraron también las causas de las bajas laborales dividiéndolas en ambos periodos en tres grupos: patología de aparato locomotor (no traumática), patología infecciosa y otras causas de baja laboral. Se registraron también las solicitudes/concesiones de incapacidad laboral permanente.

Resultados: Los resultados obtenidos se exponen en la siguiente tabla.

	N	Días de baja total anual	Días de baja por patología a. locomotor	Días de baja por patología infecciosa	Días de baja por otras causas	Meses de seguimiento por paciente
Periodo prebiológico	56	64,1	58,2	1,3	4,6	36,1
Periodo postbiológico	56	56,5	45,9	3,7	6,9	27,5
p		0,084	0,077	0,1	0,7	

No se encontraron diferencias significativas en relación con el tipo de enfermedad reumatológica. A 8 de los 56 enfermos (14%), se les concedió una incapacidad laboral permanente en el periodo postbiológico.

Conclusiones: Según los resultados de nuestro estudio existe una disminución no significativa entre el número de días de baja laboral que precisan los enfermos reumáticos antes y después de iniciar la terapia anti-TNF. Un estudio con mayor número de casos podría confirmar dicha tendencia.

En el periodo postbiológico las bajas correspondientes a la patología musculoesquelética se reducen en un 21% y en cambio las bajas por procesos infecciosos se multiplican por 2.8.

No se aprecian diferencias significativas en relación con el tipo de enfermedad reumatológica.

13

ESTUDIO DEL PROTEOMA DIFERENCIAL DE CONDROCITOS ARTICULARES DE PACIENTES CON ARTROSIS

R. Rollín^{1,2}, F. Marco¹, E. Camafeita³, E. Calvo³, L. López-Durán¹, J.A. Jover², J.A. López³, B. Fernández-Gutiérrez²

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ³Unidad de Proteómica. CNIC. Madrid.

Introducción: La artrosis, la enfermedad reumática más frecuente, se caracteriza por una insuficiencia de los procesos de reparación del cartílago, resultando en la degradación de la matriz extracelular, muerte del condrocito y pérdida total de la integridad del cartílago. La proteómica es un campo emergente con aplicaciones potenciales en las enfermedades reumáticas. Uno de los avances en la electroforesis en dos dimensiones (2D) ha sido el método DIGE, basado en el marcaje directo de grupos lisina de las proteínas con marcadores fluorescentes CyDyes antes del isoelectroenfoco, permitiendo el marcaje de proteínas del grupo patológico y del grupo control con marcadores fluorescentes Cy3 y Cy5, seguido por electroforesis de todas las muestras en el mismo gel 2D. Otro marcador, el Cy2 se emplea para marcar el estándar interno, que consiste en una mezcla equimolecular de todos los extractos proteicos que se van a interrogar, por lo que se pueden hacer comparaciones cuantitativas en cada gel y normalizar la abundancia de cada proteína entre geles. Las principales ventajas del método 2D-DIGE son la sensibilidad, alta reproducibilidad y un amplio rango dinámico. La combinación de 2D-DIGE con la espectrometría de masas (MS) es una poderosa herramienta para identificar proteínas relacionadas con la enfermedad.

Objetivo: Estudiar el proteoma diferencial de condrocitos articulares de pacientes con artrosis avanzada.

Materiales y métodos: El cartilago articular se obtuvo de 6 pacientes con artrosis (edad media 72; rango 61-83) en la artroplastia total de rodilla, y de 6 donantes sanos (edad media 83; rango 76-91). Los extractos proteicos de cultivos confluentes se sometieron a electroforesis 2D-DIGE, y los geles se analizaron con el Software DeCyder 2D Release 6,5 y el módulo estadístico EDA 1,0 (GE Healthcare). Las manchas correspondientes a proteínas expresadas diferencialmente de forma significativa (t de Student $p < 0,05$) fueron recortadas de los geles y sometidas a digestión triptica para su posterior análisis mediante espectrometría de masas MALDI (Ultraflex TOF/TOF, Bruker-Daltonics). La identificación de proteínas se llevó a cabo mediante búsquedas en bases de datos (NCBIInr) con los datos combinados de MS y de MS/MS utilizando el Mascot (Matrix Science) como motor de búsqueda.

Resultados: Se identificaron 27 proteínas expresadas diferencialmente entre los dos grupos (artrosis vs controles), 14 reguladas a la baja y 13 reguladas al alza. De especial interés fue la identificación de destrina, cofilinas, gelsolina, anexina A2, enzimas de la glicolisis, chaperonas, catepsina D, proteasoma beta 9, y del activador del proteasoma PA28.

Conclusiones: La expresión diferencial de estas proteínas concuerda con fenómenos previamente descritos en la artrosis como el desacoplamiento de proteínas de unión al citoesqueleto, la apoptosis, y la glicolisis, y abre nuevas vías de estudio en esta enfermedad. Esto demuestra la utilidad de la técnica 2D-DIGE/MS para identificar proteínas reguladas de manera distinta en condrocitos de pacientes con artrosis.

14

ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS ARTRÓDICOS DESCRITAS MEDIANTE TÉCNICAS PROTEÓMICAS

C. Ruiz-Romero, V. Carreira, S. Remeseiro, V. Calamia, J. Mateos, F. Galdo y F.J. Blanco

Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Unidad de Proteómica. Centro de Investigación Biomédica CH Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Antecedentes: La mitocondria está involucrada en numerosos procesos celulares, y muchas de sus disfunciones se han asociado a apoptosis, envejecimiento y diversas condiciones patológicas, incluyendo la artrosis (OA). Las proteínas mitocondriales son, por tanto, una diana atractiva para el estudio del metabolismo del condrocito y su papel en el proceso de degradación del cartilago.

Objetivos: Analizar, mediante técnicas proteómicas, los cambios en proteínas mitocondriales característicos de los condrocitos artróticos, e identificar nuevas proteínas mitocondriales relacionadas con la artrosis.

Métodos: Los condrocitos se obtuvieron a partir de 6 pacientes con OA sometidos a artroplastia, y de 6 cartilagos procedentes de autopsias de individuos sin antecedentes de enfermedad articular. El aislamiento de mitocondrias se realizó mediante homogenización y centrifugación diferencial. El estudio de expresión fue llevado a cabo empleando la técnica de electroforesis diferencial en gel (DIGE). Para ello, las proteínas mitocondriales de muestras OA y controles fueron marcadas con diferentes fluorocromos, mezcladas por pares y co-resueltas por electroforesis bidimensional, empleando una mezcla de todas las muestras como estándar

interno. Las imágenes de los geles se adquirieron con el scanner de fluorescencia Typhoon, y el análisis de variación biológica fue realizado con el programa DeCyder 6,5. Las proteínas alteradas fueron identificadas mediante espectrometría de masas de tipo MALDI-TOF o MALDI-TOF/TOF. El módulo EDA del DeCyder se empleó para llevar a cabo los análisis estadísticos y agrupaciones jerárquicas. La validación de los resultados se realizó mediante las técnicas de PCR a tiempo real, Western blot e inmunofluorescencia.

Resultados: Examinamos más de 1.500 manchas proteicas presentes en cada uno de los seis geles DIGE, estudiando cambios tanto cualitativos como cuantitativos en los patrones de expresión de las proteínas. Se consideraron cambios aquellos con $p < 0,05$ y una media estandarizada de variación por encima de $\pm 1,3$ en al menos 4 de los geles analizados. 28 manchas proteicas se encontraron aumentadas en células OA en comparación con el patrón de condrocitos normales, entre las que se hallan la proteína asociada al receptor del factor de necrosis tumoral #a (TRAP1, ratio 1.47, $p = 0,041$) y dos subunidades del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Por otro lado, 45 manchas proteicas se encontraron disminuidas en condrocitos OA, incluyendo dos isoformas de mitofilina y otras dos de la superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD, ratio -1,6, $p = 0,0024$). El análisis del componente principal y la agrupación jerárquica de estas 73 proteínas alteradas permitió la definición de dos perfiles diferentes de expresión proteica que discriminan las muestras OA y los controles. Se llevó a cabo una validación de los resultados sobre TRAP1 y MnSOD mediante inmunofluorescencia, PCR a tiempo real y ensayos de Western blot, obteniendo resultados estadísticamente significativos. La proteína TRAP1 apareció aumentada específicamente en la capa profunda del cartilago OA.

Conclusiones: Este estudio describe las diferencias entre los perfiles proteicos mitocondriales de condrocitos normales y OA, señalando las alteraciones mitocondriales que tienen lugar en el proceso artrótico.

Este trabajo ha sido financiado en parte por PROTEORED, Nodo 4 Instituto Nacional de Proteómica.

15

LA ECOGRAFÍA EN LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL CAMBIO DE LA ENTESIS EN LAS RESPONDOARTROPATÍAS

E. De Miguel, T. Cobo, S. Muñoz Fernández, M. Steinerova y E. Martín Mola

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Objetivos: Estudiar el comportamiento del índice ecográfico MASEI en estudios longitudinales para monitorizar su respuesta al cambio.

Material y métodos: Estudio piloto, prospectivo, longitudinal de un año de duración en EspA precoz (definida como una evolución de la enfermedad = 3 meses y < 2 años). Los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de clasificación del European Spondyloarthritis Study Group (ESSG). La exploración ecográfica se realizaba en el momento del diagnóstico y cada seis meses, con un equipo Siemens Acuson-Antares con sonda 5-13 Mhz. La ecografía se realizaba de forma bilateral en 6 entesis: inserción proximal de la fascia plantar, distal del tendón de Aquiles, distal y proximal del tendón rotuliano, y distales del cuádriceps y tríceps braquial. En las entesis se valoró la cortical ósea, el tendón y la bursa. Se aplicó el índice ecográfico MASEI valorando las siguientes lesiones elementales de la entesis: grosor, ecoestructura,

calcificaciones, erosiones, bursas y señal power-Doppler. Veintiún pacientes recibían AINE y 10 iniciaron tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) incluyendo: salazopirina, metotrexato o anti TNF. El análisis estadístico se realizó mediante la t de student para muestras pareadas.

Resultados: Se analizan 31 pacientes (16 varones y 15 mujeres), con una edad (media \pm DE) de $33,63 \pm 8,16$ años y un tiempo medio de evolución de $11,2 \pm 6,5$ meses al inicio del estudio. La puntuación del índice MASEI en visita basal era de 27,79 puntos, en la visita de los seis meses era de 25,00 puntos y en la visita del año de 19,97 puntos, ($p < 0,01$ entre la visita final y cada una de las visitas previas). La reducción se producía en el subíndice de actividad del MASEI con valores de 15,39; 10,73 y 6,13 en las visitas basales, 6 y 12 meses respectivamente ($p < 0,05$ entre la visita basal y los 6 meses, $p < 0,01$ entre los 6 meses y los 12 meses, y $p < 0,001$ entre la visita basal y el año). En cuanto al subíndice de daño estructural se observaba una mínima progresión, los valores eran de 12,39; 14,27; y 13,84 respectivamente ($p < 0,05$ entre la visita basal y los 6 meses, $p < 0,01$ entre la basal y la anual). El índice mostraba una correlación significativa entre las tres medidas realizadas. La puntuación global mostraba una correlación entre 0,59 y 0,75 y $p < 0,01$ para cada una de las visitas. La progresión del daño estructural mostraba una correlación entre 0,76 y 0,89 para cada una de las visitas, $p < 0,001$. La puntuación de actividad mostraba una correlación menor, entre 0,34 y 0,48 con una $p < 0,05$, como consecuencia de las fluctuaciones en la actividad de la enfermedad. Tanto los pacientes tratados con AINE como los que recibieron FAME mostraron menor índice de puntos al año que al inicio de la enfermedad en la puntuación global y en los índices de actividad. El grupo de AINE mostró una evolución similar al grupo general, mientras que el grupo que inició FAME mostraba un aumento de su puntuación a los seis meses mientras que a los 12 meses tenía una puntuación similar al grupo tratado con AINE.

Conclusión: La ecografía puede ser una herramienta útil en la monitorización de la afectación entésica de las EspA, tanto en su evolución natural como en la respuesta a FAME. En los pacientes con EspA de inicio se observa disminución significativa de la actividad en las lesiones elementales ecográficas, aunque con una leve progresión del daño estructural que al año todavía no alcanza diferencias significativas.

16

SEGUIMIENTO DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE RITUXIMAB EN ARTRITIS REUMATOIDE

R.F. van Vollenhoven¹, E. Chamizo², P. Emery³, C.O. Bingham III⁴, E. Keystone⁵, M. Greenwald⁶, L.W. Moreland⁷, M. Sweetser⁸, K. Rowe⁹, B. Wagner¹⁰ y F. Magrini⁸

¹Karolinska University Hospital. Stockholm. Sweden. ²Hospital de Mérida. Badajoz. Spain. ³Leeds General Infirmary. Leeds. UK. ⁴Johns Hopkins University. Baltimore. MD. USA. ⁵University of Toronto. Toronto. ON. Canada. ⁶Desert Medical Advances. Palm Desert. CA. USA. ⁷University of Alabama School of Medicine. Birmingham. AL. USA. ⁸Biogen Idec. Cambridge. MA. USA. ⁹Roche Products Ltd. Welwyn Garden City. UK. ¹⁰Genentech. Inc. South San Francisco. CA. USA.

Objetivo: Proporcionar una actualización de la seguridad a largo plazo de Rituximab (RTX) en pacientes (pts) con artritis reumatoide (AR) activa.

Métodos: El análisis de seguridad se realizó sobre los 1053 pts con AR expuestos a RTX en ensayos clínicos hasta el 15 de Septiembre de 2006. Se presentan los datos de los pts que recibieron al menos 4 ciclos de tratamiento.

Resultados: Los datos representan una exposición de 2.438 pt-años [pt-a]; los pts recibieron hasta 7 ciclos de tratamiento. Un total de 684, 400 y 142 pts recibieron 2 ó más, 3 ó más y 4 ó más ciclos de RTX, respectivamente. La incidencia de acontecimientos adversos (AAs) decreció desde 88% (931/1053) de los pts después del Ciclo 1 (C1) hasta 81%, 72% y 65% después de C2, C3, y C4, respectivamente (tabla). AAs Severos (SAAs) siguieron un patrón similar (tabla). Las reacciones infusionales agudas (en la primera infusión de cada ciclo) disminuyeron desde 23% (C1) hasta 11% (C4) y desde 7% (C1) hasta 2% (C2) (en la segunda infusión de cada ciclo). Un total de 702 pts (67%) experimentaron 1 ó más infecciones. Las infecciones más comunes fueron de vías aéreas superiores (32%) y urinarias (11%). La proporción de pacientes con niveles de IgM e IgG por debajo del límite normal aumentaron con la repetición de ciclos de tratamiento. No se observaron infecciones oportunistas, reactivaciones virales o tuberculosis. Se observaron un total de 36 malignizaciones (18 en C1, 13 en C2, 4 en C3 y 1 en C4) en 32 pts (3%). No se observaron patologías linfoproliferativas, no se apreció un aumento del riesgo de malignizaciones con la administración de ciclos adicionales de tratamiento.

Conclusiones: Esta actualización de la seguridad a largo plazo (2.438 pt-año) de pacientes con AR que recibieron RTX muestra un perfil de seguridad consistente con los comunicados en anteriores análisis. Después de 4 ciclos, se observa una tendencia a un leve aumento en la tasa de infecciones totales; sin embargo, la tasa de infecciones severas se mantuvo estable con la administración de nuevos ciclos de tratamiento.

	C1 (n = 1.053)	C2 (n = 684)	C3 (n = 400)	C4 (n = 142)
AAs, n (%)	931 (88)	553 (81)	228 (72)	93 (65)
SAAs, n (%)	187 (18)	105 (15)	39 (10)	4 (3)
Infecciones, n	1083	608	260	75
Infecciones/ 100 pt-años (95% IC)	79,46 (74,87-84,34)	84,76 (78,28-91,77)	96,97 (85,87-109,50)	101,4 (80,86-127,15)
Infecciones Severas	73	33	17	4
Infecciones Severas/ 100 pt-años (95% IC)	5,36 (4,26-6,74)	4,6 (3,27-6,47)	6,34 (3,94-10,20)	5,41 (2,03-14,41)

IC = Intervalo de confianza

17

UTILIZACIÓN DE RECURSOS SANITARIOS Y NO SANITARIOS Y COSTES DERIVADOS DEL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA EN ATENCIÓN PRIMARIA EN CONDICIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: UN ESTUDIO DEL COSTE DE LA ENFERMEDAD USANDO UNA BASE DE DATOS SANITARIOS

A. Sicras¹, J. Rejas², R. Navarro¹, M. Blanca³, A. Morcillo⁴, R. Larios⁴, S. Velasco⁴ y C. Villarroya⁴

¹Dirección de Planificación. Badalona Serveis Assistencials. Badalona. Barcelona. ²Departamento de Investigación de Resultados en Salud. Unidad Médica. Pfizer España. Alcobendas. Madrid. ³Servicio de Psiquiatría. ⁴Servicio de Medicina de Familia. Badalona Serveis Assistencials. Badalona. Barcelona.

Objetivo: Analizar la utilización de recursos sanitarios y no sanitarios en un área de Atención Primaria de Salud y los costes derivados del tratamiento de pacientes con Fibromialgia en condiciones de práctica médica habitual. Se utiliza una base de datos administrativa de recursos y costes sanitarios y no sanitarios.

Métodos: Se utilizó la base de datos sanitarios y no sanitarios del proveedor de salud BSA en Badalona. Se eligió un diseño

longitudinal y retrospectivo para el análisis de utilización de recursos y costes derivados, usando los registros médicos de BSA debidamente anonimizados. El análisis se realizó desde la perspectiva del financiador y de la Sociedad, en el año 2006 y los costes se expresan en Euros por paciente y por año. Los recursos no sanitarios incluyeron los días de baja laboral, y los recursos sanitarios utilizados tanto a nivel de asistencia primaria (medicamentos, pruebas complementarias y analíticas) como los resultados de derivaciones al especialista, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios. Se analizaron todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años incluidos en la base de datos (n = 63,526). Pacientes con Fibromialgia, diagnosticados según criterios CIE-9 y que habían consultado al menos 1 vez durante el año 2006 por Fibromialgia fueron incluidos en el grupo de estudio. El grupo control estuvo formado por la población general (PG) incluida en la base de datos sin diagnóstico de Fibromialgia. Además del análisis descriptivo, se utilizó ANCOVA y regresión logística corrigiendo por el efecto de la edad y el sexo.

Resultados: Se identificaron un total de 1.081 pacientes con Fibromialgia [96,7% mujeres, 54,2 (10,1) años] que representa un 1,7% de la población mayor de 18 años atendida por BSA. El índice de comorbilidad de Charlson no fue significativamente diferente en Fibromialgia comparado con la PG; $p = 0,212$. Comparado con la PG, los costes totales anuales por paciente corregidos por edad y sexo fueron en promedio 1.818 € más altos (+ 135%) en pacientes con Fibromialgia; 3.165 € (CI 95%: 2.810-3.521 €) vs. 1.347 € (1.331-1.364 €), $p < 0,0001$. Se observaron diferencias significativamente más elevadas tanto en los costes anuales sanitarios como en los no sanitarios en los pacientes con Fibromialgia; 614 € (404-823 €; + 66%) y 1.204 € (938-1.471 €; + 293%), respectivamente ($p < 0,0001$ en ambos casos). El coste ajustado anual por paciente en medicamentos fue superior en 230 € (124-335 €) en Fibromialgia que en la PG ($p < 0,001$), y en 384 € (229-539 €; $p < 0,0001$) en el caso de recursos sanitarios no farmacéuticos. En los pacientes con Fibromialgia, la edad correlacionó moderadamente con los costes medios totales anuales sanitarios ($r = 0,280$; $p < 0,0001$), aunque no se observó correlación significativa con los costes totales ($r = -0,005$; $p = 0,881$). No se observaron diferencias en los costes por razón del sexo en los pacientes con Fibromialgia.

Conclusión: Comparado con la población general, los pacientes con Fibromialgia que son atendidos en Atención Primaria en condiciones de práctica médica habitual, muestran mayor utilización de recursos sanitarios y no sanitarios y mayores costes medios derivados por paciente y por año. El coste en medicamentos representó una proporción considerable (19%) de los costes totales. La edad, en estos pacientes, se asoció moderadamente con mayores costes.

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE LA INTERLEUCINA-9 Y LA INTERLEUCINA-13: ASOCIACIÓN DE IL-9 (-345 A/G) CON ARTRITIS REUMATOIDE DE COMIENZO EN EL ANCIANO

L. Alvarez¹, M. López-Hoyos², C. Mata³, E. Carrasco⁴, A. Corrales⁵, E. del Cerro Vadillo⁴, I. Beares¹, M. Agudo¹, J. Calvo³, M. Ruiz¹, R. Blanco¹, T. Ruiz³, L. Fernández Prieto⁴, C. Martínez-Dubois¹, V. Rodríguez-Valverde¹ y V.M. Martínez-Taboada¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. ²Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. ³Sección de Reumatología. Hospital de Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. ⁴Servicio de Inmunología-HUMV-IFIMAV. ⁵Unidad de Reumatología. Hospital de Laredo. Cantabria.

Objetivo: La arteritis de células gigantes (ACG), la polimialgia reumática (PMR) y la artritis reumatoide de comienzo en el anciano (EORA) son tres enfermedades inflamatorias que afectan a pacientes de edad avanzada. Se caracterizan por un estado inflamatorio como se demuestra por el aumento en la producción de determinadas citocinas. En este sentido, en estas patologías se han evaluado diversos polimorfismos (SNP) de citocinas tipo Th1 e inflamatorias. Sin embargo, apenas hay datos sobre las citocinas tipo Th2 (sólo para IL4). Nuestro objetivo fue investigar si existe asociación del SNP en el promotor de IL-9 e IL-3, así como sus haplotipos estimados con la susceptibilidad y la expresión clínica de pacientes con ACG, PMR y AR.

Métodos: El presente estudio incluyó 69 pacientes con ACG, 138 pacientes con PMR, 71 pacientes con EORA y 80 con artritis reumatoide clásica (YORA). También se incluyeron 465 controles reclutados en la misma región. Los SNP para IL-9 (-345 A/G) e IL-13 (130 A/G) se evaluaron mediante PCR-RFLP. Se llevaron a cabo los análisis de la asociación de genotipos y alelos con la enfermedad, y los fenotipos de la enfermedad.

Resultados: La distribución alélica de los SNP analizados en los controles estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg. El genotipo heterocigoto IL-9 -345 A/G fue estadísticamente más frecuente en pacientes con AR. Mucho más importante, dicho genotipo estaba significativamente incrementado en los pacientes EORA pero no en los pacientes YORA. Para el alelo IL13 130 A/G no se encontraron diferencias significativas en la distribución entre los grupos. Con respecto a las características clínicas de las tres enfermedades evaluadas, el hallazgo más interesante fue que los pacientes con el genotipo IL-9 -345 A/G eran fundamentalmente FR+ (83% vs. 37%, $p = 0,032$). De igual modo, los pacientes con el genotipo IL-9 -345 A/G eran también con más frecuencia anti-CCP+ (40% vs. 27%, $p = \text{NS}$). De acuerdo con ello, los títulos séricos de autoanticuerpos fueron mayores en aquellos pacientes EORA que portaban el genotipo IL-9 -345 A/G frente a los pacientes que portaban el IL-9 345 A/A.

Conclusión: La presencia del alelo IL-9 -345 A/G puede ser de ayuda para diferenciar entre EORA y PMR o ACG. Además, su presencia puede asociarse con la producción de autoanticuerpos en paciente RA.

El presente trabajo está financiado por becas del: MSC-Instituto de Salud Carlos III (PI050475), IFIMAV (API/06/05) y Fundación Mutua Madrileña (FMMA).