

objetivo es demostrar que rituximab podría ser eficaz en pacientes con nefritis lúpica refractarias al uso de inmunosupresores, dado que podría conseguir un control clínico y analítico de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y multicéntrico. Se analizaron un total de 46 pacientes de tres centros hospitalarios españoles. Empleamos variables analíticas (sedimento urinario, proteinuria 24 horas, RFA) y escalas clínicas (SLEDAI, VGM). Se analizaron basal, a la semana 24 y en la visita final. Media de seguimiento de 21,1 ± 13,9 meses. El análisis de los datos se realizó con SPSS 18.0 para Windows.

Resultados: 46 pacientes, 3 hombres (6,5%) y 43 mujeres (93,5%). El 91,3% de raza caucásica. La pauta empleada fue en el 86,7% de los casos dos infusiones de 1 g, separadas 2 semanas y en un 13,3% 4 infusiones de 375 mg separadas una semana. Mediana de ciclos recibidos 2 (1-3) (tabla). Se obtuvo remisión completa en 8 pacientes y remisión parcial en 3 de los 11 pacientes.

	Basal	24 semanas	Final
Sedimento urinario activo (%)	37	9,5**	2,2*
Proteinuria 24 horas(g/24h)	1,2 ± 2,01	0,34 ± 0,58**	0,22 ± 0,38**
C3 (mg/dl)	78,17 ± 31,08	91,3 ± 31,4**	101,4 ± 30,8*
C4 (mg/dl)	12,52 ± 7,95	16,31 ± 7,51**	19,16 ± 8,74*
Anti-DNA (UI)	34,6 (4,85-70,07)	26,1 (2,12-52,5)	13 (3,9-34)**
SLEDAI	14,5 (7,75-22,25)	4 (2-6)*	2 (0-4)*
Valoración Global Médica (VGM)	2,75 (2,0-3,0)	0,0 (0,0-1,0)*	0,0 (0,0-1,0)*

*p < 0,0005 respecto al basal. **p < 0,05 respecto al basal.

Discusión: En 2009 se presentaron en el Congreso del American College of Rheumatology los resultados preliminares del estudio LUNAR, primer estudio aleatorizado doble ciego que evalúa la eficacia y seguridad de rituximab frente a placebo en pacientes con nefritis lúpica. Se aleatorizó en 2 grupos a 72 pacientes, 1:1. Un grupo recibió rituximab (1g) junto con MMF y el otro grupo recibió MMF junto con placebo. Concluye, que a pesar de haber un mayor porcentaje de pacientes respondedores en el grupo con rituximab, (57% vs 46%), el estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. En nuestro estudio los pacientes han recibido previamente tratamiento inmunosupresor, no siendo eficaz, a diferencia del LUNAR en el que se parte de pacientes activos sin tratamiento inmunosupresor previo. Por lo que nuestros resultados no pueden ser equiparables al suyo.

Conclusiones: Rituximab es un fármaco efectivo en pacientes con nefritis lúpica refractarios a inmunosupresores convencionales, consiguiendo controlar la actividad clínica y analítica de la enfermedad. Por lo que debería de ser considerado opción terapéutica de primera elección en estos pacientes.

Jueves, 12 de mayo de 2011

19. ¿ES EFECTIVO RITUXIMAB EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA A INMUNOSUPRESORES CONVENCIONALES?

R. Martínez-Pérez¹, A. Muñoz¹, M. León¹, F. Gallo¹, M.L. Velloso¹, M.A. Belmonte López² y J.L. Marenco¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital de Valme. Sevilla.

²Servicio de Reumatología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Introducción: En el LES se produce una afectación renal, dada la producción inmunocomplejos compuestos por antígenos nucleares (especialmente DNA), y anticuerpos antinucleares tipo IgG con gran afinidad por dichos antígenos. Un sedimento activo, con o sin creatinina plasmática elevada suele estar presente en un gran número de pacientes en el momento del diagnóstico, hasta en un 75%. La alteración más frecuente es la proteinuria, siendo la clínica renal evidente hasta en el 50% de los pacientes. El único estudio aleatorizado de RTX en nefritis lúpica, no encuentra mayor eficacia frente a placebo. Sin embargo hay numerosos estudios abiertos, con escaso número de pacientes que abogan por lo contrario.

Objetivos: Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) es eficaz en pacientes con nefritis lúpica refractarios a inmunosupresores. Nuestro

20. EVALUACIÓN DEL DAÑO ACUMULADO USANDO 2 INSTRUMENTOS DIFERENTES Y SU CORRELACIÓN CON LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

I. Rúa Figueroa¹, J.M. Pego Reigosa², N. Martínez López de Castro², M. Fontanillo-Fontanillo², M. Fernández Caramés², C. Quevedo Acebedo¹, S. Ojeda Bruno¹ y C. Eraisquin Arruabarrena¹

¹Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

²Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.

Introducción: La supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado las últimas décadas. Como consecuencia, medidas de desenlace como el daño acumulado y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) están cobrando una mayor importancia. Variables autorrecogidas por el paciente son útiles para la evaluación de enfermedades crónicas como el LES. Recientemente, se ha desarrollado un instrumento de autoevaluación por el propio paciente del daño orgánico en el LES: el Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ).

Objetivos: Estudiar la correlación del daño acumulado en el lupus medido usando el LDIQ con el daño medido usando el índice de daño SLICC/ACR. Analizar la correlación de ambas medidas con las medidas de CVRS obtenidas usando el cuestionario autoaplicable LupusQoL.

Métodos: Estudio transversal que evalúa 40 pacientes con LES que acuden a las consultas de Reumatología de dos hospitales universitarios españoles. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Todos los pacientes completaron el cuestionario LDIQ y el LupusQoL. Dos reumatólogos revisaron las historias clínicas de esos pacientes con la finalidad de calcular el daño acumulado usando el índice SLICC/ACR. Se calculó la correlación de los valores de daño obtenidos usando ambos instrumentos (coeficiente de correlación de Spearman). Se empleó este mismo test estadístico para calcular la correlación de los valores de daño con los de CVRS medidos con LupusQoL.

Resultados: Se incluyeron en el estudio cuarenta pacientes (36 mujeres y 4 hombres). La edad media (\pm DE) fue de 44,4 años (\pm 13,2). El tiempo medio (\pm DE) desde el diagnóstico del lupus fue de 13,3 años (\pm 8,5). El número medio (\pm DE) de criterios de lupus fue de 5,2 (\pm 1,6) por paciente. La puntuación media de daño medido con el índice SLICC/ACR fue 1,0 (rango 0-4) y de daño medido con el LDIQ fue de 4,8 (rango 0-18). El menor grado de concordancia entre los índices de daño SLICC/ACR y LDIQ ocurrió para el daño neuropsiquiátrico (particularmente neuropatía) capturándolo cada índice en 3 (7,5%) y 18 (45%) pacientes, respectivamente. No encontramos asociación significativa entre los valores de daño y el número de criterios de LES de cada paciente. Se observó correlación significativa entre el tiempo desde el diagnóstico del LES y los valores de daño medidos con el índice SLICC/ACR pero no con el LDIQ. Se calculó un valor global de CVRS hallando la media de los valores de los 8 dominios que forman el LupusQoL (el valor puede oscilar entre 0-100 siendo 0 el valor mínimo de CVRS y 100 el valor máximo). La puntuación media de CVRS fue de 61,0 (rango 10,5-100). No encontramos asociación significativa entre los valores de LupusQoL y el tiempo desde el diagnóstico del LES ni con el número de criterios de LES de los pacientes. Los valores de daño medido con el LDIQ se correlacionaron significativamente con los obtenidos con el SLICC/ACR (coeficiente de correlación de Spearman $r = 0,61$, $p < 0,001$). Encontramos una correlación negativa significativa de los valores de daño por LDIQ y los valores de CVRS por LupusQoL (coeficiente de correlación de Spearman $r = -0,53$, $p = 0,001$).

Conclusiones: La correlación entre los valores de daño acumulado medidos con el cuestionario autoaplicable LDIQ y el índice de daño SLICC/ACR es moderadamente alta. El LDIQ tiende a sobreestimar el daño acumulado en el lupus (particularmente el daño neuropsiquiátrico) comparado con el índice SLICC/ACR. El índice de daño SLICC/ACR pero no el LDIQ se correlaciona con el tiempo desde el diagnóstico del LES. Hay una correlación negativa significativa entre el daño medido con LDIQ y la CVRS medida con LupusQoL.

21. EL TRATAMIENTO CON FLUVASTATINA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PROMUEVE ALTERACIONES EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA PRINCIPALMENTE ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, INFLAMACIÓN Y TROMBOSIS

P. Ruiz-Limón¹, C. Pérez-Sánchez¹, M.A. Aguirre¹, R.M. Carretero¹, A. Rodríguez-Ariza¹, N. Barbarroja¹, J.M. Villalba², E. Collantes-Estévez¹, F. Velasco¹, M.A. Khamashta³, M.J. Cuadrado³ y C. López-Pedrerá¹

¹Unidad de Investigación y Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía/IMIBIC. Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ³Lupus Research Unit. St. Thomas Hospital. Londres. Reino Unido.

Introducción: El Lupus eritematoso sistémico (LES) se ha asociado al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), inflamación y trom-

bosis, debido a factores de riesgo tradicionales y adquiridos. Solo algunos factores de riesgo cardiovascular están establecidos; asimismo aún se desconoce cómo se regulan. El efecto anti-inflamatorio, anticoagulante, antiproliferativo e inmunoregulador de las estatinas ha estimulado su estudio como posible herramienta terapéutica en pacientes LES.

Objetivos: Identificar los cambios promovidos en el perfil de expresión génica de monocitos de pacientes con LES en respuesta al tratamiento in vivo con fluvastatina.

Pacientes y métodos: Veinte pacientes LES recibieron fluvastatina (20 mg/día) durante un mes. Se obtuvieron muestras de sangre antes del tratamiento y al final del mismo. Los monocitos se purificaron a partir de células mononucleadas de sangre periférica, mediante depleción inmunomagnética de células no monocíticas. El ARN total se extrajo utilizando el sistema RNeasy mini kit (Qiagen). Los perfiles de expresión génica fueron generados utilizando sondas marcadas obtenidas mediante retrotranscripción de RNA total. El cDNA marcado se utilizó para hibridar con cDNA arrays. La plataforma utilizada fue la 'whole human genome Microarray 44K platform' (Agilent G4112F). Para analizar las relaciones funcionales entre los genes expresados diferencialmente, utilizamos el software 'Ingenuity Pathways'. La validación de los datos obtenidos del microarray se llevó a cabo en 7 de los genes mediante análisis de qRT-PCR.

Resultados: El estudio de microarray mostró que más de 1100 genes sufrieron un cambio significativo en su perfil de expresión en monocitos de pacientes LES en respuesta al tratamiento con fluvastatina. Más de un 40% de los genes alterados en su expresión por efecto del tratamiento con fluvastatina se encontraban asociados a ECV y trombosis (inflamación, metabolismo lipídico, enfermedad vascular y hematológica, e interacción y señalización célula-célula). Las funciones celulares más directamente asociadas con dichos genes fueron estrés oxidativo, señalización intracelular y metabolismo lipídico principalmente. El análisis de expresión mediante RT-PCR de diversos genes seleccionados entre los descritos (GPX1, SOD2, NFKBIA, WNT5A, C1QTNF7, NRP1 y TGFB1) en monocitos de una cohorte independiente de pacientes LES, permitió validar los resultados obtenidos.

Conclusiones: Los datos del presente estudio han permitido la identificación de nuevos genes cuya expresión se encuentra alterada en respuesta a fluvastatina. Dichos genes podrían sumarse al desarrollo de estudios diagnósticos y terapéuticos del lupus. Financiado por JA0246/2009, P08-CVI-04234 y PS09/01809.

22. ESTUDIO PRONÓSTICO Y DESENLACE A LARGO PLAZO DEL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

L. Losada Ares¹, A. Mera Varela², E. Pérez Pampín² y F. Maceiras Pan¹

¹Hospital da Costa. Burela. Lugo. ²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña.

Introducción: En nuestro medio carecemos de datos suficientes sobre la evolución de los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), en especial en la edad adulta. En la mayoría de los estudios existe un seguimiento corto, que no muestra datos sobre el estado actual de los pacientes, sus secuelas y la posible continuidad de la actividad de la enfermedad en la edad adulta, difícil de clasificar en la actualidad.

Objetivos: Cuantificar el porcentaje de pacientes clasificados en las diferentes categorías de AIJ, observar cómo ha evolucionado la enfermedad en un largo período de tiempo, tratando de establecer grupos de sujetos que permanecen con actividad en la edad adulta, que precisan tratamiento farmacológico todavía, que han fallecido y sus posibles causas, o que han dejado de acudir a revisiones.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, revisando 61 historias clínicas de pacientes con AIJ por parte del servicio de Reumatología

del Hospital de Santiago, desde 1987 hasta 2010. Los datos fueron recogidos en una base de datos en Data Entry, y posteriormente se realizó el análisis estadístico con el paquete SPSS 15.0.

Resultados: Los 61 pacientes (22 varones-36,1%, 39 mujeres-63,9%) según el número de articulaciones afectadas se clasificaron en: 20 pacientes (32,8%) en AIJ oligoarticular persistente; 18 pacientes (29,6%) en AIJ poliarticular (se incluyeron aquí los 4 pacientes con AIJ sistémica), 13 pacientes (21,3%) en AIJ monoarticular, y 9 pacientes (14,8%) en AIJ oligoarticular extendida. Se excluye un paciente con afectación exclusivamente axial. La edad media al diagnóstico de la enfermedad es de $7,54 \pm 4,8$ (DT) años. Al menos el 50% de los pacientes tienen 15 años de seguimiento. 44 pacientes (72,1%) alcanzaron la remisión clínica (17 varones-38,6%; 27 mujeres-61,4%); 10 (16,4%) continúan con actividad de la enfermedad (2 de estos han recibido biológico, uno en edad adulta), y de 7 pacientes se desconoce su evolución. De los 44 pacientes que alcanzaron la remisión clínica, 17 precisaron tratamiento con AINES y/o esteroides, y 27 precisaron al menos un fármaco modificador de la enfermedad (12 de ellos, un biológico). En la actualidad continúan seguimiento un 59% de los pacientes estudiados. Solo 4 presentaron uveítis (todos ellos con AIJ oligoarticular), 3 sufrieron cataratas, solo una paciente precisó cirugía ortopédica, y no se registró ningún caso de neoplasia, amiloidosis o exitus.

Conclusiones: Las cifras obtenidas en cuanto al porcentaje correspondiente de cada tipo de AIJ son similares a las referidas en los diferentes trabajos publicados hasta la fecha. En general los datos de remisión y pronóstico son mejores, a similar tiempo medio de seguimiento. Un menor porcentaje de sujetos con AIJ sigue activo respecto a lo reseñado en otros trabajos similares. Se han registrado pocos casos de pacientes que han presentado secuelas oculares a pesar de la uveítis, muy pocos han precisado cirugía ortopédica, y no se han objetivado casos de amiloidosis ni exitus.

23. VALORACIÓN DEL DAÑO ORGÁNICO IRREVERSIBLE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO JUVENIL

J.G. Ovalles, J. Martínez, F.J. López-Longo, I. de la Torre, C. Marín, D. Gerona, F. Aramburu, I. Monteagudo y L. Carreño

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

Introducción: Varios estudios han demostrado que los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio Juvenil (LESJ) cursan con mayor afectación orgánica y desarrollan daño orgánico irreversible (DOI) más rápidamente que los LES de inicio en la adultez (Carreño et al. *Lupus*. 1999;8:287-92; Brunner et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46:436-44; Hiraki et al. *J Pediatr*. 2008;152:550-6; Descloux et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:779-84).

Objetivos: Investigar la frecuencia del DOI en pacientes con LESJ y su asociación con variables clínicas e inmunológicas.

Métodos: Los datos fueron obtenidos de una cohorte de inceptión con 92 casos que cumplían los criterios del ACR para LES entre 1986-2006 y que al momento del diagnóstico eran < 18 años. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio al inicio de la enfermedad y cada 12 meses con un tiempo mínimo de seguimiento de 1 año (media 12, 1-20). La presencia de DOI fue definido como un índice SLICC/ACR = 1 calculado al final del estudio. En las muestras de sangre se estudió la presencia de autoanticuerpos, complemento e inmunoglobulinas. Para el análisis univariante se usó la prueba de chi cuadrado (χ^2), prueba exacta de Fisher-Holton y la t de Student cuando estaban indicadas; el análisis multivariante fue realizado a través de una regresión logística binaria.

Resultados: El 68% de los pacientes tenían DOI con un valor medio de 1,8. La presencia de DOI no demostró una asociación significativa

con las características clínicas e inmunológicas al inicio de la enfermedad (excepto con las manifestaciones renales $p = 0,003$). Durante la evolución del LESJ se encontró una relación estadísticamente significativa del DOI con el tiempo de evolución ($p = 0,009$), manifestaciones neuropsiquiátricas ($p < 0,001$), articulares ($p = 0,01$), renales ($p = 0,002$), musculoesqueléticas ($p = 0,02$), hipertensión ($p = 0,001$), anemia ($p = 0,006$) y trombocitopenia (0,001). El sexo, la presencia de autoanticuerpos y la mortalidad no se relacionaron con la existencia de DOI ($p > 0,05$). En los modelos de regresión logística, la ocurrencia de anemia (OR: 3,2; IC95%: 1,1-9,5; $p = 0,036$), manifestaciones articulares (OR: 8; IC95%: 1,7-37,5; $p = 0,008$), renales (OR: 6,4; IC95%: 1,9-21,5; $p = 0,003$) y el mayor tiempo de evolución (OR: 1,1; IC95%: 1,1-1,2; $p = 0,005$) mostraron la asociación más fuerte con la presencia del DOI.

Al comienzo de la enfermedad*		
Características	SLICC/ACR = 0 (n = 29)	SLICC/ACR = 1 (n = 63)
Datos demográficos		
Proporción mujer/hombre	8,6 (26/3)	5,2 (53/10)
Edad media \pm DE	12,1 \pm 4,5	13,3 \pm 3,1
Manifestaciones clínicas (%)		
Renales	0(0)	16(25,4)
Durante el seguimiento*		
Manifestaciones clínicas (%)		
Artritis	20 (69)	57 (92)
Neuropsiquiátricas	2 (6,9)	35 (55,6)
Renales	12 (41,4)	46 (73)
Hipertensión arterial	4 (13,8)	31 (49,2)
Musculoesqueléticas	3 (10,3)	21 (33,3)
Duración de la enfermedad (media \pm DE)	12 (41,4)	45 (71,4)
SLICC/ACR DI (media \pm DE)	1 (3,4)	21 (33,3%)
Anemia	9,7 \pm 5,6	14,8 \pm 9,6
Trombocitopenia	0 (0)	7 (11,3)
Muerte	20 (69)	57 (92)

* $p < 0,05$.

Conclusiones: Se ha encontrado evidencia de DOI en el 68% de los casos de LESJ. La aparición de DOI es más frecuente en los pacientes con manifestaciones renales tanto al inicio de la enfermedad como durante su seguimiento, y en aquellos con anemia, manifestaciones articulares y mayor tiempo de evolución. Los autoanticuerpos a pesar de ser muy útiles en el diagnóstico y predicción de la actividad de la enfermedad, no son útiles para predecir el DOI en el LESJ.

24. LA MEMBRANA AMNIÓTICA HUMANA COMO FUENTE DE CÉLULAS PROGENITORAS ÚTIL PARA LA REPARACIÓN DEL CARTÍLAGO ARTICULAR HUMANO

E. Muiños López¹, S.M. Díaz-Prado^{1,2}, T. Hermida Gómez¹, E. Rendal Vázquez³, I. Fuentes Boquete^{1,2}, F.J. de Toro^{1,2} y F.J. Blanco¹

¹INIBIC-CHUAC. A Coruña. ²INIBIC. Universidad de A Coruña.

³Unidad de Criobiología. CHUAC. A Coruña.

Introducción: La membrana amniótica humana (MAH) es un tejido muy abundante y de fácil obtención que contiene dos tipos de células progenitoras; CMEA (células mesenquimales estromales amnióticas) y CEA (células epiteliales amnióticas). Ambos tipos celulares muestran la capacidad de diferenciación in vitro hacia múltiples linajes celulares, sugiriendo su posible utilidad en Terapia Celular y Medicina Regenerativa para reparar lesiones de cartílago articular humano.

Objetivos: Desarrollo de un modelo de reparación in vitro para lesiones focales de cartílago articular humano, basado en el uso de MAH como soporte para la proliferación de nuevas células con capacidad condrogénica, CMEA y CEA.

Material y métodos: Se desarrollaron tres modelos de reparación in vitro de lesiones focales de cartílago articular humano, uno empleando CMEA y dos utilizando CEA. Para este propósito ambos

tipos celulares, aislados de la MAH, se cultivaron sobre la cara basal de la MAH criopreservada durante 3-4 semanas. A continuación, se implantó un precipitado celular (CMEA o CEA, dependiendo del modelo desarrollado) en el defecto focal del cartílago articular humano y se selló con la MAH, de tal forma que las células progenitoras crecidas sobre la MAH criopreservada estuviesen en contacto directo con la lesión a reparar. Estos implantes se cultivaron en DMEM con un 10% de suero bovino fetal (FBS) durante 8 semanas. Los tejidos de reparación se analizaron mediante técnicas histoquímicas (hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, azul de toluidina y safranina O) e inmunohistoquímicas (colágenos I y II y agreganos).

Resultados: Las CMEA y CEA cultivadas sobre la MAH y trasplantadas en las lesiones focales de cartílago articular humano penetraron dentro del defecto condral produciendo un área más regular y contribuyendo al cierre de la lesión. Los precipitados de CMEA y CEA implantados en la lesión llenaron el defecto condral y mostraron una buena integración entre el tejido reparado y el cartílago nativo. Se realizaron tinciones para detectar componentes específicos de la matriz extracelular con el fin de obtener información detallada sobre la estructura del tejido de reparación. Las tinciones para colágeno tipo II, safranina O, azul de toluidina y tricrómico de Masson en el tejido reparado fueron positivas mientras que las tinciones para agregano y colágeno tipo I fueron débiles. La morfología del tejido neosintetizado mostraba una apariencia fibrocartilaginosa y una alta celularidad.

Conclusiones: Estos resultados indican que la MAH puede ser utilizada como fuente de células progenitoras. Mediante el empleo de un modelo in vitro estas células muestran la capacidad de reparar lesiones de cartílago articular humano.

Financiación: Servizo Galego de Saúde (PS07/84), Catedra Bioiberica de la Universidade da Coruña e Instituto de Salud Carlos III CIBER BBN CB06-01-0040. S. Díaz Prado es beneficiaria de un contrato Isidro Parga Pondal de la Xunta de Galicia, A Coruña.

25. DIFERENCIACIÓN CONDRÓGENICA DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE MÉDULA ÓSEA HUMANA CULTIVADAS SOBRE SOPORTES DE COLÁGENO TIPO I Y HEPARANSULFATO

S. Díaz-Prado^{1,2}, E. Muiños¹, T. Hermida-Gómez¹, I.M. Fuentes^{1,2}, P. Esbrit³, J. Buján⁴, F.J. de Toro^{1,2} y F.J. Blanco¹

¹INIBIC-CHUAC. A Coruña. ²INIBIC. Universidad de A Coruña.

³Fundación Jiménez Díaz (Grupo Capio). Madrid. ⁴Departamento de Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción: Las lesiones del cartílago articular no son capaces de auto-repararse. La mayoría de los esfuerzos realizados para reparar las lesiones del cartílago articular se centran en las limitaciones que posee este tejido para curar las lesiones y en la forma de promover la vascularización. Para evitar la necesidad de reemplazo protésico se han desarrollado diferentes tratamientos celulares con el objetivo de generar un tejido de reparación. El trasplante de células madre mesenquimales representa una alternativa terapéutica para el tratamiento de defectos del cartílago.

Objetivos: Evaluar el potencial condrogénico de las células madre mesenquimales humanas, procedentes de médula ósea, cultivadas sobre soportes de colágeno tipo I y diferentes concentraciones de heparansulfato (HS).

Material y métodos: Las células madre mesenquimales de médula ósea humana (CMM-MOH) y los condrocitos (grupo control) se cultivaron en soportes de colágeno tipo I y diferentes concentraciones de HS (150.000 células/cm²) durante 16 y 30 días. Se desarrollaron 12 grupos de estudio. Las CMM-MOH se cultivaron en medio condrogénico con 100 nM de PTHrP y en medio DMEM con un 20% de suero bovino fetal (SBF) y 100 nM de PTHrP. Los condrocitos se cultivaron en medio DMEM con un 10% de SBF y 100 nM de PTHrP. La diferen-

ciación condrogénica se confirmó mediante tinciones histoquímicas e inmunohistoquímicas.

Resultados: Las CMM-MOH y los condrocitos proliferaron sobre los soportes de colágeno tipo I y HS, mostrando elevados porcentajes de positividad para el marcador de proliferación PCNA. La elevada proliferación celular se asoció con una mayor tasa de degradación del biomaterial. Las CMM-MOH proliferaron mejor en medio condrogénico que en medio DMEM con 20% de SBF. Los grupos de estudio con CMM-MOH cultivados en medio condrogénico mostraron un alto porcentaje de células con respecto al área del soporte estudiado (más del 80% después de 16 días en cultivo y más del 90% después de 30 días en cultivo). Estos mismos grupos de estudio también mostraron altos porcentajes de intensidad para las tinciones con safranina O, agregano y colágeno tipo II. Las tinciones con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson demostraron que las células forman agregados y que se produjo la síntesis de matriz extracelular. La tinción von Kossa, desarrollada en los grupos de estudio conteniendo CMM-MOH cultivadas en medio condrogénico durante 30 días, mostró la presencia de calcificaciones.

Conclusiones: Los resultados demuestran que los soportes de colágeno tipo I y heparansulfato son óptimos para el crecimiento de CMM-MOH y condrocitos. Las CMM-MOH cultivadas sobre estos soportes, y en presencia de medio condrogénico, son capaces de diferenciarse hacia células con características de condrocitos.

Agradecimientos: B. Parma (Antema, OPOCRIN S.P.A.); CAM (S2009/MAT-1472); CIBER BBN CB06-01-0040; SDP es beneficiaria de un contrato Parga Pondal y estancias: IN809 A 2007/193, 2008/237 y 2009/23 de la Xunta de Galicia, España.

26. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y PRÓTESIS DE RODILLA: LISTA DE ESPERA EN CIRUGÍA PRIMARIA Y EVOLUCIÓN EN RECAMBIOS DE PRÓTESIS TOTAL

M. Núñez¹, E. Nuñez², S. Sastre³, C. Nicodemo⁴, A. Sauló⁵, J.L. del Val², J.C. Morales⁶, E. Pereira⁶, S. Suso³, F. Maculé³, J.M. Segur³ y L. Lozano³

¹Servicio de Reumatología e IDIBAPS. Área 1; ²Cirugía Ortopédica e IDIBAPS; ³Servicio de Reumatología; ⁴Cirugía Ortopédica.

Hospital Clínic. Barcelona. ⁵SAP Suport al Diagnòstic i al Tractament. Institut Català de la Salut. Barcelona. ⁶Economía Aplicada. Universitat Autònoma de Barcelona.

Estudio A) Cirugía primaria

Objetivos: Examinar la asociación entre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la "independencia" y la necesidad de ayuda (NA) autoreferida en pacientes con OA de rodilla en lista de espera para prótesis de rodilla.

Métodos: Se incluyeron un subgrupo de pacientes pertenecientes a un estudio más amplio sobre CVRS, independencia y costes. La CVRS se valoró con el cuestionario SF-36 y la "independencia" con el Índice Barthel, que mide la NA en actividades diarias. Se determinaron variables sociodemográficas y clínicas y horas mensuales de NA autoreferida.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes, 89% mujeres (edad media 71 [DE 7] años) IMC medio de 33,6 (DE 6,3). El 70% de los pacientes manifestaron NA para las actividades diarias, se consideraron independientes el 80%, con puntuación media del IB de 98 puntos. Se halló una correlación inversa significativa entre la NA y las dimensiones del SF-36 función física, rol físico, dolor corporal, vitalidad y función social (r -0,4; -0,3; -0,3; -0,2; -0,3, respectivamente (p < 0,02). La independencia no se asoció ni con la CVRS ni con la NA.

Conclusiones: La necesidad de ayuda en pacientes con OA de rodilla en lista de espera para prótesis de rodilla se asoció con peor CVRS, pero no con las puntuaciones del índice Barthel, que no reflejaba la NA autoreferida para la realización de las actividades diarias en este grupo de pacientes.

Estudio financiado por el Ministerio de Sanidad español beca FIS PS09/01148.

Estudio B) Evolución en recambios de PTR

Objetivos: 1) Evaluar la CVRS en pacientes con artrosis sometidos a un recambio de prótesis total de rodilla (RPTR) y compararla con los valores poblacionales de referencia (VPR) y, 2) identificar la influencia de la actividad física (AF) sobre la capacidad funcional (CF).

Métodos: Estudio prospectivo de 30 meses de seguimiento. La CVRS se evaluó mediante los cuestionarios WOMAC y SF-36. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas. La CF se evaluó con las dimensiones función de WOMAC y SF-36. Se evaluó la AF (ejercicio físico regular = 3 veces por semana = 30 minutos por sesión y permanecer sentado = 6 horas/día) y la percepción del paciente sobre los resultados de la RPTR.

Resultados: Completaron los datos en el seguimiento 50 pacientes (edad media 71 [DE 8] años, IMC 31 [DE 3,8], 5 [DE 3] comorbilidades). El 42% eran físicamente activos. Se hallaron diferencias significativas entre las puntuaciones pre y postoperatorias del índice total WOMAC ($p < 0,001$), del componente sumario físico (CSF) del SF-36 ($p = 0,02$) y del componente sumario mental (CSM) del SF-36 ($p = 0,03$). Aunque los pacientes tenían peores puntuaciones que las de los VPR, la magnitud de la diferencia (pacientes vs VPR) fue mayor para el CSF (34 [DE 8] vs 45 [DE 10]) y pequeña/moderada para el CSM (46 [DE 11] vs 50 [DE 11]). La AF se asoció significativamente con mejores puntuaciones en la función WOMAC (variable dependiente) ($p < 0,001$) y con mejores puntuaciones en la función física del SF-36 (variable dependiente) ($p < 0,002$). La AF explicó el 40% y el 32% (cambio R²), de la variabilidad, respectivamente. El 23% de los pacientes refirieron que no se someterían a otra intervención al no haber obtenido un resultado satisfactorio o por haber sufrido excesivamente.

Conclusiones: La AF y el ejercicio físico se asocian a una mejor capacidad funcional tras la revisión de prótesis total de rodilla. El cuestionario específico WOMAC fue más sensible en la detección de mejoras en la CVRS que el genérico SF-36.

27. ASISTENCIA A LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS. OPINIÓN DE LOS MÉDICOS DE FAMILIA EN CATALUÑA

X. Surís, M. Larrosa, M.J. Pueyo, J. Auleda y L. Baranda

Plan Director de Enfermedades Reumáticas y del Aparato Locomotor. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. Barcelona.

Objetivos: Conocer la opinión de los médicos de familia sobre la atención a las enfermedades reumáticas en el ámbito de atención primaria en Cataluña.

Métodos: Encuesta dirigida a médicos de atención primaria de 114 centros de distintas titularidades representativos de todos los territorios de Cataluña. Recogida de información mediante un cuestionario pre-codificado enviado a su puesto de trabajo entre junio y diciembre del 2009. El cuestionario incluye preguntas sobre aspectos relacionados con su práctica profesional, las características de la atención a los problemas reumáticos y su opinión sobre los problemas principales y eventuales mecanismos de mejora.

Resultados: Se han obtenido un total de 233 respuestas sobre 1250 esperadas. La tasa de respuesta de la encuesta ha sido baja (18,6%). El margen de error aproximado de la encuesta es del $\pm 6,5\%$. En la muestra de médicos encuestados la mayoría son mujeres (66,4% frente a un 33,6% hombres) con una media de 44,6 años de edad, (mujeres 43,1 años hombres 47,5 años). Los médicos de familia dedican alrededor de una tercera parte de su tiempo asistencial a las enfermedades reumáticas. La raquialgia y la artrosis son las enfermedades más atendidas en el ámbito de atención primaria (AP). Los médicos de AP puntúan bien (7,09 sobre 10) su experiencia en este tipo de enfermedades y derivan una minoría de casos, excepto procesos como la

fibromialgia y las artritis crónicas. Su satisfacción respecto a los especialistas de ámbito hospitalario es de 6 sobre 10. En determinados procesos, principalmente la raquialgia y la artrosis, existe discordancia entre la especialidad donde se derivan los casos problema y la que consideran tendría que actuar como especialidad de referencia. Los médicos de AP refieren tener claros los criterios de derivación a cirugía ortopédica y a reumatología (92 y 89% de los encuestados respectivamente) y en menor proporción a rehabilitación (65%) y a unidades del dolor (54%). Menos de una cuarta parte de los médicos de AP refieren mantener mecanismos de coordinación con especialistas de ámbito hospitalario para este tipo de enfermedades. Las listas de espera para la atención hospitalaria son el problema más importante para los médicos encuestados y potenciar la historia clínica compartida y las sesiones de consultoría con los especialistas son las propuestas de mejora más valoradas.

Conclusiones: Las enfermedades reumáticas ocupan un lugar destacado en la actividad de los médicos de AP en Cataluña. Estos puntúan bien su capacidad de gestionarlas, especialmente las más prevalentes. La satisfacción de los médicos de familia respecto al servicio que presta la atención especializada para este grupo de procesos es baja, especialmente por problemas relacionados con la falta de accesibilidad y coordinación. En vistas del creciente impacto de las enfermedades reumáticas en nuestra población se hace necesario mejorar estos aspectos de coordinación para proporcionar una asistencia de mayor calidad.

28. VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA DE SACROILÍACAS CON DOPPLER COLOR Y DOPPLER ESPECTRAL FRENTE A EXPLORACIÓN FÍSICA COMO GOLD STANDARD

C. Castillo Gallego, E. de Miguel, M. García Arias, C. Plasencia Rodríguez, L. Lojo Oliveira, E. Martín Mola y Programa ESPeranza (Fundación Española de Reumatología)

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción: La afectación de las articulaciones sacroilíacas (SI) es una característica distintiva de las espondiloartritis (EspA). El diagnóstico de EspA se basa en la combinación de síntomas clínicos con sacroileítis radiográfica definitiva. La radiografía simple revela las consecuencias de inflamación previa en forma de daño estructural pero no puede detectar lesiones de inflamación activa por lo que el diagnóstico de espondilitis anquilosante tiene un retraso medio de 6-9 años desde el momento de inicio de los síntomas. Por tanto, se necesitan nuevas técnicas de imagen para poder realizar un diagnóstico precoz de EspA y poder valorar la actividad inflamatoria en las EspA. Hasta ahora son escasas las publicaciones en las que se valora la actividad inflamatoria en las SI mediante ecografía.

Objetivos: Valorar la validez de la ecografía Doppler Color (EDC) frente a exploración física como gold standard en la valoración de la actividad inflamatoria de las articulaciones SI en pacientes con EspA.

Material y métodos: Estudio ciego, controlado y prospectivo de 212 articulaciones SI, en el cual se estudian 3 poblaciones. Se estudiaron 106 sujetos de forma consecutiva, que fueron divididos en 3 grupos: a) 53 pacientes con diagnóstico de EspA que presentaban dolor lumbar y glúteo inflamatorio valorado por un reumatólogo; b) 26 pacientes con EspA sin dolor lumbar ni glúteo y exploración física de SI normal; c) 27 controles (sujetos sanos o con dolor lumbar mecánico). Todos los pacientes incluidos con diagnóstico de EspA cumplían criterios de clasificación ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group). La exploración física de SI, utilizada como gold standard, incluía: dolor a la presión en SI, apertura anterior y posterior de SI, puño-presión sacra, y los test de Gaenslen y de Patricks. La EDC de ambas SI se realizó con una sonda lineal de 9-14 Mhz (General Electric Logiq 9, Wauwatosa WI, EEUU). El ecografista era ciego para los

datos clínicos. La señal Doppler se valoraba como positiva cuando tanto la señal Doppler color como el índice de resistividad < 75 estaban presentes dentro de la articulación SI. El análisis estadístico se realizó estimando la sensibilidad y especificidad de la ECD frente al gold standard. El coeficiente de correlación kappa se utilizó para el estudio de fiabilidad.

Resultados: 106 sujetos (212 articulaciones SI) fueron estudiados, de los cuales 53 eran mujeres, 53 hombres y la edad media era de 36 ± 10 años. La exploración física fue positiva en 38 pacientes (59 SI). La ecografía fue positiva en las SI de 37 pacientes (58 SI): 33 de ellos eran pacientes con EspA sintomáticos (52 SI), un paciente con EspA asintomático (1 SI) y el otro era un control sano (1 SI). La precisión de la ECD al compararla con los datos clínicos como gold standard al nivel de sujetos en el grupo global era: sensibilidad del 68,8% y especificidad del 85,7%, valor predictivo positivo del 70,5% y valor predictivo negativo de 84,5%. Se alcanzó una razón de verosimilitud positiva de 4,8, razón de verosimilitud negativa de 0,36 y coeficiente kappa de 0,55.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que la EDC es una técnica prometedora para la detección de sacroileítis con un interesante papel en el diagnóstico precoz de las EspA en la etapa pre-radiológica que se puede realizar en muchas unidades de Reumatología. Se necesitan más estudios antes de establecer la EDC como una herramienta habitual para el diagnóstico de sacroileítis en EspA.

29. UN POLIMORFISMO EN TRAF1/C5 SE ASOCIA A UNA MENOR PROBABILIDAD DE REMISIÓN PROLONGADA TRAS RETIRAR LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

J.L. Andreu¹, J. del Amo², R. Caliz³, F.G. Martínez⁴, A. Balsa⁵, R. Sanmartí⁶, F. Blanco⁷, D. Pascual⁸, L. Silva¹, N. Oreiro⁷, D. Tejedor², M.D. Collado³, M. Artieda², E. Graell⁶, L. Simón², A. Martínez² y J. Mulero¹

¹Reumatología. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. ²Investigación y Desarrollo. Progenika Biopharma. Bilbao. ³Reumatología. HU Virgen de las Nieves. Granada. ⁴Reumatología. HU Princesa Sofía. Córdoba. ⁵Reumatología; ⁸Inmunología. HU La Paz. Madrid. ⁶Reumatología. HU Clínica. Barcelona. ⁷Reumatología. INIBIC-HU. A Coruña.

Introducción: Recientemente, se ha identificado un polimorfismo de nucleótido singular (SNP) -rs3761847- sobre el locus TRAF1/C5 como un marcador de susceptibilidad para el desarrollo de artritis reumatoide (AR). Se desconoce si este marcador de susceptibilidad también desempeña un papel como marcador pronóstico en pacientes con AR.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio era determinar la influencia del polimorfismo rs3761847 sobre la presencia de remisión prolongada tras interrumpir los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) en pacientes con AR.

Métodos: Se recogieron datos basales epidemiológicos, clínicos y serológicos (positividad del factor reumatoide y de Ac anti-PCC) de pacientes que cumplían los criterios ACR de 1987 para la clasificación de AR. Se realizó un genotipado de 20 SNPs asociados previamente a la AR mediante PCR competitiva específica de alelo. Se definió "Remisión" como la ausencia de dolor o tumefacción articular sin tratamiento con FAME durante cinco años. Tras realizar los tests de asociación alélica, se realizaron modelos de regresión lineal y se usaron curvas ROC para determinar la sensibilidad, la especificidad y la razón de verosimilitud positiva (RV+).

Resultados: Se incluyeron 538 pacientes, de los que 30 cumplían los criterios de remisión del estudio. En el análisis univariante, el polimorfismo rs3761847 sobre el locus TRAF1/C5 se asociaba inversamente con remisión. Los pacientes que portaban dicho SNP presentaban una probabilidad significativamente reducida de remi-

sión, con una OR de 0,38 (IC95%: 0,20-0,70; Chi-cuadrado $p < 0,01$; corrección de Bonferroni $p < 0,05$). El análisis multivariante puso de manifiesto que la presencia de anticuerpos anti-PCC y del polimorfismo rs3761847 eran factores de riesgo independientes para la ausencia de remisión. El modelo de predicción de ausencia de remisión en pacientes con ambos condicionantes -Ac anti-PCC y polimorfismo rs3761847- tenía una sensibilidad del 83%, una especificidad del 81% y una RV+ de 4,36. El poder discriminativo del modelo tenía una excelente área bajo la curva (AUC): 0,87 (IC95%: 0,83-0,91). La adición del polimorfismo rs3761847 mejoró significativamente el poder predictivo de un modelo basado exclusivamente en la positividad de los Ac anti-PCC, con un AUC de 0,87 vs 0,81 ($p = 0,01$).

Conclusiones: La presencia del polimorfismo rs3761847 sobre el locus TRAF1/C5 reduce significativamente la probabilidad de alcanzar una remisión prolongada en pacientes con AR tras suspender los FAME.

30. EXPRESIÓN DE CITOCINAS RELACIONADAS CON LA LINFONEOGÉNESIS, POLARIZACIÓN DE CÉLULAS T Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ESTRATIFICADA POR LA LINFONEOGÉNESIS SINOVIAL

J.D. Cañete, R. Celis, S. Marsal, J. Ramírez, G. Ávila, N. Reple, R. Sanmartí y J.L. Pablos

Servicios de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: En la membrana sinovial de pacientes con artritis reumatoide (AR), se observa linfoneogénesis (LN) en una proporción significativa, pero se desconoce su significado clínico y biológico.

Objetivos: Comparar la expresión de citocinas relacionadas con la LN, polarización de células T y la respuesta inflamatoria, analizando en paralelo tejido (TS) y/o líquido sinovial (LS) de pacientes con AR estratificados por la presencia o ausencia de LN en el TS.

Métodos: Mediante artroscopia, se han obtenido muestras emparejadas de tejido y líquido sinovial de la rodilla inflamada de 85 y 33 pacientes respectivamente con AR. Todas las biopsias se tiñeron por inmunohistoquímica con CD3 (células T), CD20 (células B), y MECA-79 (marcador de vénulas endoteliales altas -HEV). Para la extracción del mRNA del tejido de los 85 pacientes y dos controles sin inflamación sinovial, se utilizó RNeasy FFPE Kit (Qiagen). Los primers para la amplificación de LT-b, CCR7, TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22 e IL-23 fueron diseñados por Applied Biosystems y la expresión se midió por duplicado mediante RT-PCR cuantitativa utilizando TaqMan Gene Expression Assay. Los niveles de IFN γ , IL-1b, IL-6, TNF α , IL-7, IL-10, IL-12, IL-17, IL-22 y IL-23 en LS se determinaron, por duplicado, mediante técnica de ELISA. Los datos clínicos y biológicos se recogieron en el momento de la inclusión y al final del seguimiento.

Resultados: 46 de los 85 pacientes (54,1%) tenían LN, caracterizada por la presencia de grandes agregados de células T/B y HEV. Los pacientes con LN+ tenían una mayor actividad de la enfermedad medida por DAS28-3v en el momento de la inclusión que los pacientes con LN- ($p = 0,016$). No se han encontrado diferencias en el porcentaje de FR o en los títulos de anti-CCP en suero. Respecto a los marcadores de LN, los pacientes con LN+ tenían una mayor expresión de CCR7 ($p = 0,011$) y una tendencia a mayor expresión de LT-b ($p = 0,11$); los niveles de expresión de mRNA y la proteína de IL-7 fueron similares en los pacientes con y sin linfoneogénesis. Respecto a las citocinas del eje Th17/23, en los pacientes con LN+, había una mayor expresión de IL-21 ($p = 0,049$) y una fuerte tendencia hacia una mayor expresión de IL-23 ($p = 0,053$), mientras que los niveles en la expresión de mRNA y proteína de IL-17A, determinadas por qPCR y ELISA, eran similares. Solo el 24% de las muestras de LS fueron positivos para IL-23 por ELISA, sin diferencias entre los pacientes con y

sin LN. Respecto a las citocinas Th1/Th2, no hubo diferencias significativas en los niveles de IL-12 e IFN γ en el LS entre pacientes LN+ y LN-, ni tampoco en los niveles de la expresión del mRNA o la proteína de IL-10, en tejido o líquido sinovial. No encontramos diferencias significativas en la expresión del mRNA de IL-1b, IL-6 y TNF- α por qPCR en TS ni en los niveles de proteína IL-6 y TNF- α en LS entre los pacientes LN+ y LN-.

Conclusiones: Los pacientes con AR LN+, exhibían una mayor actividad de la enfermedad, mayor expresión de marcadores de LN y niveles más elevados de IL-21 e IL-23 que los pacientes sin LN.

31. DETECCIÓN PRECOZ DE LA TOXICIDAD OCULAR POR ANTIPALÚDICOS MEDIANTE MICROPERIMETRÍA FUNDUSCÓPICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

E. Beltrán Catalán¹, C. Murcia Bello², L. Martínez-Costa Pérez², J. Ivorra Cortés¹, J.A. Román Ivorra³, J.J. Alegre Sancho¹, I. Chalmeta Verdejo¹, N. Fernández Ilanio Comella¹, I. Martínez Cordellat¹, M. Fernández Matilla¹ y C. Fedec Olmos¹

¹Servicio de Reumatología; ²Servicio de Oftalmología. Hospital Dr. Peset. Valencia. ³Servicio de Reumatología. Hospital La Fe. Valencia.

Introducción: Los fármacos antipalúdicos, sobre todo cloroquina e hidroxiclороquina se utilizan habitualmente para el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas y dermatológicas. Su principal efecto adverso es la toxicidad retiniana, que en los casos más severos conduce a una maculopatía irreversible que incluso puede progresar tras la retirada del medicamento. No existe una prueba diagnóstica de referencia que permita identificar los casos precozmente, y esto ha generado controversia a la hora de hacer recomendaciones sobre cómo realizar el cribado de la afectación ocular en los pacientes sometidos a este tratamiento.

Objetivos: Conocer la incidencia de toxicidad macular por cloroquina e hidroxiclороquina en los enfermos de nuestra muestra. Evaluar la utilidad de la microperimetría funduscópica en el diagnóstico precoz de la toxicidad macular. Comparar las exploraciones realizadas con campimetría convencional y microperimetría.

Material y métodos: Se trata de un prospectivo de casos y controles. Casos: pacientes provenientes de los Servicios de Reumatología y Dermatología que vayan a iniciar o que estén en tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina. Se excluirán pacientes diagnosticados de glaucoma u otras neuropatías ópticas que puedan inducir defectos campimétricos, degeneración macular, distrofias retinianas y diabetes mellitus. Controles: Pacientes provenientes de las consultas de Oftalmología y Dermatología no sometidos a los fármacos objeto del estudio. Los criterios de exclusión serán los mismos que para los controles. Tamaño muestral: 97 casos y 33 controles. Las variables independientes son: edad, índice de masa corporal, tipo de fármaco (cloroquina o hidroxiclороquina), dosis diaria, dosis acumulada, duración del tratamiento en meses, agudeza visual, test de los colores, transaminasas, bilirrubina, urea, aclaramiento de creatinina. Las variables resultado son: valores de sensibilidad retiniana en el área macular obtenidas por microperimetría y perimetría convencional. La estrategia de microperimetría funduscópica empleada analiza 40 puntos cubriendo 20° centrales desde mácula.

Resultados: Presentamos los resultados preliminares del estudio con 97 casos y 33 controles. Casos: 97 ojos estudiados de 50 pacientes y controles: 33 ojos de 17 pacientes. Se obtienen 17 microperimetrías alteradas de los 97 ojos caso y 1 microperimetría patológica de los 33 ojos control. La incidencia de ojos con perimetría alterada entre los casos del 18% con una diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0,0457$ para una confianza del 95%. Si realizamos una comparativa con la perimetría convencional de los 17 casos con microperimetría patológica 6 obtuvieron perimetría patológica con una diferencia estadísticamente significativa para una confianza del 95%

con una $p = 0,02635$. La incidencia de microperimetría alterada entre los casos es mayor a la esperada según los datos de la bibliografía revisados. Limitaciones del estudio: se trata de resultados preliminares con un tamaño muestral menor al deseado. Existe una baja incidencia de toxicidad macular por antipalúdicos. La perimetría y microperimetría son ruebas subjetivas que requieren aprendizaje. Se trata de resultados pendientes de reproducir en segundo control a los 6 meses.

Conclusiones: Los resultados preliminares apuntan hacia resultados exitosos al aumentar el tamaño muestral. Se obtiene una incidencia de microperimetría patológica del 18%. La microperimetría resulta útil para determinar afectación funcional en la mácula en pacientes con antipalúdicos. La microperimetría es más sensible que la perimetría convencional para detectar alteraciones funcionales maculares en pacientes con antipalúdicos.

32. ASOCIACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON VASCULITIS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

J. Sánchez, A. de Juanes, F. Colina y P.E. Carreira

Departamentos de Reumatología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Objetivos: Analizar la expresión clínica, las asociaciones de la enfermedad, el tratamiento y la mortalidad en pacientes con vasculitis intestinal atendidos en un hospital universitario, entre enero 1990 y mayo de 2010.

Pacientes y métodos: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de vasculitis intestinal y atendidos en el departamento de Reumatología durante el período de estudio. Los criterios de inclusión fueron: 1) Diagnóstico definitivo histológico de vasculitis en el tracto intestinal, o 2) Cuadro clínico compatible (dolor abdominal, diarrea, rectorragia, perforación intestinal), con al menos uno de los siguientes: a) datos de imagen sugestivos (endoscopia, arteriografía, TAC, ultrasonido y/o cirugía); b) histología del intestino compatible (cambios inflamatorios o isquemia, en ausencia de aterosclerosis), y c) evidencia histológica de vasculitis en otros órganos. Los datos demográficos, clínicos y de evolución fueron extraídos de las historias clínicas. Se utilizaron chi cuadrado, prueba de la t y regresión logística binaria para el análisis estadístico.

Resultados: Veintiún pacientes fueron incluidos (11v/10m, 48 \pm 22 a.). Cinco pacientes tenían diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico y uno de enfermedad de Behçet. La histología del intestino confirmó vasculitis intestinal en 6 casos y fue sugerente en 13 (isquemia, trombosis, necrosis fibrinoide). Los síntomas de presentación más comunes fueron dolor abdominal (86%), diarrea (48%), rectorragia (43%), fiebre (33%) y perforación intestinal (19%). Los signos clínicos sugestivos de vasculitis se encontraron en 11 de 13 endoscopias, 9 de 13 ecografías abdominales, las 14 de 16 TAC y 12 de 13 cirugías. Once pacientes (52%) tenían signos clínicos de vasculitis también en otros órganos (7 piel, 5 pulmón, 5 SNC). Se confirmó la presencia de vasculitis en 7 biopsias de piel, una hepática y una de pulmón. El diagnóstico final fue Schonlein-Henoch (1), Behçet (2), PAN (4), Wegener (1), lupus eritematoso sistémico (5), Takayasu (1) y vasculitis intestinal aislada (7). Diecisiete pacientes fueron tratados con altas dosis de glucocorticoides (14 también con pulsos IV), 10 con ciclofosfamida IV, 4 con azatioprina, 3 con micofenolato mofetil y 1 con metotrexato. Doce pacientes (57%) requirieron cirugía. Seis pacientes (3 con perforación intestinal previa) desarrollaron complicaciones infecciosas. Quince pacientes mejoraron después del tratamiento, y cuatro pacientes fallecieron durante el episodio. Todos los 7 pacientes con vasculitis intestinal aislada presentaron buena evolución, incluso los 3 casos tratados solo con cirugía. Para todo el grupo, el único factor de riesgo asociado con la mortalidad fue la presencia de perforación intestinal ($p = 0,01$).

Conclusiones: La vasculitis intestinal es una complicación rara y grave de la vasculitis sistémica, pero en algunos pacientes puede ser el primer síntoma de la enfermedad. Cuando la vasculitis intestinal se presenta de forma aislada, no asociada a enfermedades sistémicas, el pronóstico es mejor, incluso en ausencia de tratamiento sistémico. La perforación del intestino en el debut es un factor de mal pronóstico, asociado a una elevada mortalidad en nuestra serie.

33. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

A.L. Boteanu, W.A. Sifuentes Giraldo, A. Lois Iglesias, M. Prieto Morales y A. Rodríguez García

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis sistémica inmunomediada que afecta a arterias de mediano y gran calibre. La biopsia de la arteria temporal (BAT) continúa siendo el patrón oro para su diagnóstico. Sin embargo una biopsia negativa puede llevar a equívoco en el caso de ser un falso negativo, existiendo una baja sensibilidad cuando se utiliza como comparación el diagnóstico clínico. La ecografía doppler (ED) de las arterias temporales es una técnica que se utiliza cada vez más para el diagnóstico de ACG. Estudios previos han demostrado una alta especificidad y sensibilidad. Las ventajas de la ED son que no es invasiva, es fácil de realizar y más rápida que una biopsia, a pesar de ser operador dependiente.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la ED para el diagnóstico de ACG utilizando la BAT como comparación.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, incluyendo 37 pacientes con sospecha clínica de ACG. A todos los pacientes se les realizó una ecografía de ambas arterias temporales previa a la biopsia. Los hallazgos histopatológicos se utilizaron para definir el diagnóstico de ACG. Las biopsias se realizaron por un cirujano sin conocer los resultados de las ecografías.

Resultados: Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos establecidos por el American College of Rheumatology para ACG. El total de pacientes estaba compuesto por 31 mujeres y 6 varones, con una edad media de 75 años y un tiempo de evolución medio de los síntomas de 5 semanas. Los valores obtenidos fueron los siguientes: sensibilidad del 80%, especificidad del 77,3%, valor predictivo positivo del 70,5% y valor predictivo negativo del 85%.

Conclusiones: En nuestra serie la ED mostró una alta sensibilidad comparada con la BAT, y una especificidad aceptable que se podría mejorar utilizando primero la ecografía para escoger el mejor lugar para la realización de la biopsia. También presentó un alto valor predictivo negativo por lo que un resultado negativo en esta prueba podría evitar la realización de biopsia por la baja probabilidad diagnóstica de ACG.

34. EL PERFIL GENÉTICO DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA VARÍA SEGÚN LA EDAD DE INICIO DE LA PSORIASIS

S. Alonso, R. Queiro, M. Fernández, P. Tejón, M. Alperi, J.L. Riestra, L. Arboleya y J. Ballina

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Introducción: La edad de inicio de psoriasis tiene un importante papel en las características clínicas y el perfil hereditario de la enfermedad. Así, la psoriasis tipo I se refiere a las formas de inicio precoz (< 40 años) que tienen una importante carga heredo-familiar, así como una forma más extensa de enfermedad. Estas variantes se han asociado a HLA-Cw*0602, mientras que las formas tardías (psoriasis tipo II) no tienen este correlato clínico-genético. El impacto que tiene la edad de inicio de psoriasis sobre la artritis psoriásica (AP) no se ha estudiado en detalle.

Objetivos: Analizar si la edad de inicio de psoriasis es relevante en las características clínicas, y tiene algún correlato genético, en pacientes con AP.

Métodos: Este estudio incluyó 71 pacientes con AP (criterios CASPAR) seleccionados al azar. Los pacientes se dividieron según la edad de inicio de psoriasis en formas precoces (< 30 años) y tardías (> 30 años). Se analizó la distribución de diversas variantes polimórficas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), incluyendo HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, MICA, MICB y TNF- α . Una población de 110 donantes de sangre sanos sirvió como grupo control.

Resultados: No hubo diferencias en las características clínicas o en la distribución de los patrones articulares de AP según la edad de inicio de psoriasis. No obstante, la latencia entre el inicio de psoriasis y la aparición de artritis fue significativamente mayor en la población con psoriasis de inicio precoz (10 vs 3,6 años, $p = 0,0001$). MICA-A9 se asoció con susceptibilidad a artritis en formas con inicio precoz (60% vs 33%, $p = 0,001$) y tardía (57% vs 33%, $p = 0,005$). HLA-Cw*0602 se asoció con psoriasis precoz (68% vs 17%, $p < 0,0001$), y el alelo 384 del microsatélite C1_4_4, localizado 34 kb telomérico al locus HLA-C, se asoció a susceptibilidad a AP en pacientes con psoriasis tardío (48% vs 21%, $p = 0,004$).

Conclusiones: Este estudio apoya la hipótesis de que diversos genes en la región del CMH tienen un papel relevante en la edad de inicio de psoriasis en pacientes con AP. Este tipo de estratificación puede ayudar a limitar la variabilidad existente en los estudios de asociación genética en la AP.

35. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO A 1 AÑO DEL ESTUDIO PILOTO DE DERIVACIÓN DE PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS PRECOZ (ESPIDEP)

T. Cobo-Ibáñez¹, S. Muñoz-Fernández¹, E. de Miguel Mendieta², J. Díez Sebastián³, M. Steiner¹ y E. Martín-Mola²

¹Sección de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

²Servicio de Reumatología; ³Sección de Bioestadística. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Objetivos: Caracterizar a una cohorte de pacientes con espondiloartritis (SpA) precoz, demostrar la utilidad de la ecografía de entesis en el diagnóstico y seguimiento, y desarrollar un modelo para predecir actividad persistente.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo a 1 año de los pacientes con SpA del Estudio Piloto de Derivación de pacientes con Espondiloartritis Precoz (ESPIDEP)¹. Se llevó a cabo una evaluación clínica, radiológica y ecográfica. La ecografía de entesis se realizó con el MAdrid Sonographic Enthesis Index (MASEI)², y su utilidad diagnóstica se determinó con el punto de corte > 17. En el análisis radiológico se aplicó el índice BASRI total. Se examinó la evolución clínica, radiológica y del MASEI. Finalmente se desarrolló un modelo utilizando el área bajo la curva ROC (Receiver operating characteristic) a partir de los factores que predicen actividad persistente.

Resultados: Se realizó el seguimiento durante 1 año a 32 pacientes. El MASEI basal alcanzó una sensibilidad y especificidad de 78,12% y 83,37%, un valor predictivo positivo y negativo de 83,3% y 79,41%, y una razón de verosimilitud positiva y negativa de 5 y 0,26 respectivamente. La mejoría del BASMI y de el MASEI fue significativa ($p = 0,001$ y $p = 0,007$ respectivamente). Las mujeres tuvieron mayor afectación periférica desde el inicio, y los hombres mayor progresión radiológica axial y PCR más elevada ($p < 0,05$). El modelo que mejor predijo actividad persistente estaba formado por dolor axial nocturno, BASDAI y PCR.

Conclusiones: La ecografía de entesis puede ser útil en la evaluación inicial y seguimiento de las SpA precoces. El patrón de enfermedad difiere según el sexo. Predecir actividad persistente en estudios precoces apoya la utilización de tratamientos más intensivos.

36. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA SOBRE EL NIVEL DE URICEMIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

M.E. Córlica¹, P. Moya¹, E. Sirvent², I. Castellví¹, H. Corominas³, N. Montalà⁴, C. Muriel¹ y C. Díaz-Torné¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Hospital Comarcal de Sant Boi. Barcelona. ³Hospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí. Barcelona. ⁴Hospital Santa Maria. Lleida.

Introducción: La presencia de una elevada actividad inflamatoria en enfermos con artritis reumatoide puede favorecer la existencia de niveles bajos de uricemia. Esto podría explicarse por un lado por la disminución de la masa corporal magra (acr.confex.com/acr/2007/.../Paper6755.html) en las AR más activas, y por otro lado porque la activación de las vías inflamatorias aumenta la excreción renal de ácido úrico (J Rheumatol. 2002;29:1950-3). Contrariamente, una alta actividad de la AR puede favorecer un empeoramiento de la función renal que provocaría un aumento de la uricemia.

Objetivos: Estudiar si hay una relación entre la actividad clínica e inflamatoria de la artritis reumatoide y los niveles de ácido úrico en suero.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional transversal de 126 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (ACR1987). Se determinaron datos demográficos (edad y sexo), clínicos (años de evolución y DAS28) y analíticos (uratos, VSG y PCR). Se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados de gota o en tratamiento hipouricemiante. Se consideró hiperuricemia niveles superiores a 6,8 mg/dl.

Resultados: La media de edad fue de 64,5 ± 14,1 años. El 84% fueron mujeres. La evolución de la enfermedad media fue de 10,9 ± 8,2 años. La uricemia media fue de 4,2 ± 1,3 mg/dl, la VSG media de 26,6 ± 20,6 mm/h, PCR medio fue de 9,13 ± 9,8 mg/L, la creatinina media fue de 74,5 ± 22,7 µmol/L. El DAS28 medio fue de 3,5 ± 1,3. Presentaban hiperuricemia el 10,7% de los enfermos. Los enfermos con hiperuricemia tenían más años (p 0,049) y peor función renal ((creatinina p < 0,001) y filtrado glomerular (p 0,041)). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar VSG, PCR o DAS28. Se encontró una correlación estadísticamente significativas entre los niveles de uricemia y los marcadores de inflamación (PCR R 0,203; p 0,026 y VSG R 0,154; p 0,094). La correlación entre los niveles de uricemia y creatinina fue más potente (R 0,482; p < 0,001).

Conclusiones: La función renal parece ser más importante que la actividad inflamatoria en la regulación de los niveles de uricemia en enfermos con una artropatía crónica como la artritis reumatoide. En nuestro estudio la edad avanzada y el deterioro de la función renal son los elementos que tienen una mayor influencia en el aumento de los niveles de uricemia.