



# Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



## COMUNICACIONES ORALES

### 39.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Tenerife, 22-24 de mayo de 2013

#### 1.ª Sesión

Miércoles, 22 de mayo de 2013

#### 1. VALIDEZ DEL SEGUIMIENTO DE LA GOTA CON ECOGRAFÍA-DOPPLER

D. Peiteado, A. Villalba, E. de Miguel y E. Martín Mola

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Introducción:** Las medidas de desenlace aceptadas en gota son la uricemia, la recurrencia de brotes, la regresión de tofos y la imagen de daño articular. La Ecografía Power Doppler (PD-Eco) ha demostrado ser útil en la monitorización del tratamiento en otras artropatías, y además se ha correlacionado con la existencia de actividad inflamatoria.

**Objetivos:** Evaluar el papel de PD-Eco como herramienta de monitorización del tratamiento hipouricemiante en una cohorte de pacientes con gota.

**Métodos:** Estudio longitudinal de 2 años de duración. Se evaluaron de forma prospectiva 24 pacientes con historia clínica sugestiva de gota y al menos un brote en los últimos tres meses. En todos ellos se realizó un diagnóstico de confirmación microscópica objetivando cristales de urato monosódico en líquido sinovial. Se realizó una valoración clínica, se determinaron parámetros analíticos y se ajustó el tratamiento para conseguir un control clínico adecuado, con un seguimiento posterior a los 6, 12 y 24 meses. En todas las visitas (en el mismo día) un segundo reumatólogo ciego a los datos

clínicos realizó la exploración ecográfica con equipo Logiq 9 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EEUU) con sonda de 9-14-MHz para la escala de grises y de 5-7.5-MHz para Doppler. En la valoración se incluyeron 4 articulaciones: primeras metatarsofalángicas (MTF) y rodillas (recesos medial y lateral); y los tendones rotulianos. Se calculó la media y la desviación estándar de cada uno de los parámetros en las consecutivas visitas. La comparación entre valores cuantitativos de visitas sucesivas se realizó mediante la t de Student para muestras pareadas. También se calculó el cambio mínimo detectable (CMD) para la puntuación global de Doppler.

**Resultados:** Se incluyeron 23 hombres (95,8%), con edad media de 60.8 ( $\pm$  11 años), y duración de la enfermedad de 10.3 años (IQR: 2-15). En la visita basal el 42, 71 y 50% estaban en tratamiento con alopurinol, colchicina y AINEs, respectivamente. Se observó una disminución significativa de parámetros, clínicos, de laboratorio y también en la señal Doppler ecográfica (tabla). El cambio mínimo detectable a los 2 años en la puntuación Doppler fue 1.92, cifra menor a la diferencia entre la puntuación basal y la puntuación de los 2 años, es decir que el cambio detectado fue independiente del azar o error de medida. A pesar de un tratamiento y control clínico correcto, con el 62% de los pacientes uricemias  $<$  6, persiste señal Doppler en un alto porcentaje de pacientes (67%).

**Conclusiones:** La señal Doppler en la ecografía constituye una técnica sensible al cambio en la monitorización del tratamiento de la gota, siendo la articulación MTF la localización más sensible al mismo. Destaca la persistencia de actividad Doppler a pesar de un control clínico y analítico adecuado lo que abre una reflexión sobre la precisión de las actuales medidas de desenlace.

Tabla Comunicación 1

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
VGP 0-100 mm	24,08 $\pm$ 19,5	16,2 $\pm$ 13,9	16,05 $\pm$ 14,8	9,14 $\pm$ 8,35*
NAD	1,71 $\pm$ 3,3	1,17 $\pm$ 3,1*	0,33 $\pm$ 0,65*	0,32 $\pm$ 0,65*
NAT	2,71 $\pm$ 6,6	1,75 $\pm$ 5,8*	0,29 $\pm$ 0,560*	0,14 $\pm$ 0,46***
VSG mm/h	14,24 $\pm$ 15,85	9,29 $\pm$ 8,48	7,47 $\pm$ 6,17	8,47 $\pm$ 7,5
PCR mg/dl	10,66 $\pm$ 19,3	2,97 $\pm$ 2,39	2,88 $\pm$ 2,02	5,83 $\pm$ 10,4
Puntuación Doppler MTF	1,63 $\pm$ 1,69	1,08 $\pm$ 1,38	0,5 $\pm$ 0,96***	0,24 $\pm$ 0,62***
Puntuación Doppler rotuliano	0,52 $\pm$ 0,79	0,33 $\pm$ 0,7	0,38 $\pm$ 0,82	0,09 $\pm$ 0,3*
Puntuación Doppler rodilla	2,25 $\pm$ 1,29	2,13 $\pm$ 1,46	1,71 $\pm$ 1,3	1,2 $\pm$ 1,15**
Puntuación Doppler global	4,38 $\pm$ 2,39	3,46 $\pm$ 2,47	2,54 $\pm$ 2,1***	1,55 $\pm$ 1,54***
Regiones con Doppler por pacientes (media)	3,58	2,83	2,45	1,68***
Pacientes con Doppler (%)	95,8	83,3	83,3	66,7*
Acido Úrico mg/dl	8,87 $\pm$ 1,85	6,5 $\pm$ 1,40***	5,89 $\pm$ 0,97***	5,33 $\pm$ 1,36***
Nº pacientes con uricemia	100%	42%	62%	62%
Nº pacientes con brote	24	4	5	4

\*p  $<$  0,05, \*\*p  $<$  0,01, \*\*\*p  $<$  0,001.

## 2. DIFERENCIA DE LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA MUSCULOESQUELÉTICA ENTRE UNA COHORTE ESPAÑOLA Y OTRA MEXICANA DE PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS JUVENIL: DATOS DEL PROYECTO MEXESPA

W.A. Sifuentes Giraldo<sup>1</sup>, C.A. Guillén Astete<sup>1</sup>, M.L. Gámir Gámir<sup>1</sup>, C. Arnal Guimeral<sup>2</sup>, D. Clemente Garulo<sup>3</sup>, I. Calvo<sup>4</sup>, I. Rotes<sup>5</sup>, J. Sampedro Álvarez<sup>6</sup>, J. García Consuegra<sup>7</sup>, M. Medrano<sup>8</sup>, P. Collado<sup>9</sup>, R. Roldán<sup>10</sup>, S. Bustabad<sup>11</sup> y Grupo MexESpA

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital del Niño Jesús. Madrid. <sup>4</sup>Hospital La Fe. Valencia.

<sup>5</sup>Hospital San Rafael. Barcelona. <sup>6</sup>Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

<sup>7</sup>Hospital La Paz. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

<sup>9</sup>Hospital Severo Ochoa. Madrid. <sup>10</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba.

<sup>11</sup>Hospital de La Laguna. Tenerife.

**Introducción:** Hasta un 50% de los casos de espondiloartritis juveniles (EspA-J) se inician en la infancia/adolescencia, con características clínicas que las distinguen de sus equivalentes en adultos, tales como mayor frecuencia de afección periférica y mayor gravedad durante su evolución. Aunque las descripciones de EspA-J en diferentes poblaciones a nivel mundial son escasas, se ha sugerido que su expresividad clínica de inicio y evolución podrían ser diferentes en las poblaciones española y mexicana.

**Objetivos:** Comparar el patrón de afección musculoesquelética entre una cohorte española y otra mexicana de EspA-J.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio un descriptivo a partir de los datos obtenidos en la visita basal del estudio MexESpA, que comprende una cohorte binacional pacientes con EspA-J distribuida en 10 centros españoles (n = 95) y 6 mexicanos (n = 33). Se analizaron los datos correspondientes a demografía, manifestaciones musculoesqueléticas, metrología, HLA-B27 y diagnóstico.

**Resultados:** En España un 65% de los niños eran varones, mientras que en México el porcentaje llegaba a 85%. La edad media al debut de la enfermedad era superior en la población mexicana (12 ± 3 años) respecto a la española (10 ± 4 años), con una duración de síntomas mayor en este último grupo. En España 94% de los pacientes eran caucásicos, mientras en México predominaba la raza blanca-indígena (64%). La frecuencia de HLA-B27 fue mayor en la población española (47%), que en la mexicana (27%), al igual que el antecedente familiar de EspA (45% y 18%, respectivamente). Casi todos los niños de ambos países presentaron algún tipo de síntoma musculoesquelético, siendo el porcentaje en España de 95% y en México de 94%. La mediana de manifestaciones era de 3 para cada país, con un rango intercuartílico entre 2 y 4. El número máximo de síntomas en España fue de 8 y en México de 6. Sin embargo, el patrón de afección articular fue diferente entre ambos países. Mientras que en España predominaron en primer lugar las artritis periféricas, artritis en extremidades inferiores y entesitis periféricas, en México el síntoma más predominante es la entesitis periférica, seguida de la artritis periférica y el dolor inflamatorio. No se encontró diferencias en el número de articulaciones dolorosas, inflamadas y con limitación en la movilidad a causa del dolor. Respecto a la afección entesítica, en España 9% presentaban alguna entesitis axial afectada y 44% alguna periférica, mientras que en México estos porcentajes eran mucho mayores, 36% y 85% respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en las variables metrologías, siendo la media del Schober modificado en ambas poblaciones de 6 cm. Tampoco se encontró diferencias significativas en el C-HAQ, ni en los índices BASDAI y BASFI, aunque los valores eran ligeramente superiores en la población mexicana. Dentro de los diagnósticos establecidos en la visita basal, más pacientes en la cohorte mexicana tenían espondilitis anquilosante (61%) que en la española (7%); inversamente, las EspA indiferenciada y psoriásica eran más prevalentes en los pacientes españoles (EspA indiferenciada 46%, artritis psoriásica 36%) que en los mexicanos (EspA indiferenciada 36%, artritis psoriásica 3%).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos demuestran un patrón de afección musculoesquelética diferente entre los pacientes españoles y mexicanos. Dicha diferencia podría estar relacionada con varios aspectos, incluyendo factores sociosanitarios y ambientales, así como la menor edad de inicio en pacientes españoles y la mayor frecuencia de formas indiferenciadas y artritis psoriásica en este último grupo. Sin embargo, probablemente el principal factor explicativo sea la expresión génica, encontrándose una mayor frecuencia de HLA-B27 en pacientes españoles, mientras que hay una mayor asociación con HLA-DRB1\*08 y LMP-2 en población mexicana, los cuales predisponen a manifestaciones más graves en este grupo.

## 3. TRATAMIENTO COMBINADO CON METOTREXATO Y LEFLUNOMIDA EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

E. Quesada-Masachs, M. Castillo Vilella, G. Ávila Pedretti, P. Barceló García y C. Modesto Caballero

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de la asociación de metotrexato (MTX) y leflunomida (LFN) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes seguidos en una única Unidad de Reumatología Pediátrica, diagnosticados de AIJ y que en algún momento del seguimiento llevaran como tratamiento la combinación de MTX y LFN. Todos cumplieron los criterios de clasificación de ILAR (International League of Associations for Rheumatology). Se recogieron: datos demográficos, subtipo de AIJ, motivo de inicio del tratamiento y duración del mismo, número de retiradas, motivo de retirada y datos de eficacia y seguridad al inicio y cada 6 meses. La seguridad se evaluó analizando: efectos adversos (EA) en número y tipo y EA graves. La eficacia se evaluó mediante las variables del core set pediátrico modificado (valoración de actividad subjetiva (VAS) del médico, VAS del paciente, número de articulaciones activas (dolorosas y/o tumefactas), número de articulaciones limitadas, VSG y PCR) y la actividad inflamatoria ocular según los criterios SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature for reporting clinical data). Se clasificó a los pacientes en "respondedores" y "no respondedores", considerando respondedores a aquellos pacientes que presentaron mejoría clínica de la afectación articular = ACR 30 pediátrico y/o mejoría ocular según los criterios SUN.

**Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes en el análisis, 3 varones y 16 niñas. Presentaban una forma de AIJ oligoarticular 12 (63%), poliarticular 4 (21%), psoriásica 2 (11%) e indiferenciada 1 (5%). La edad media (± desviación estándar) al diagnóstico de la enfermedad fue de 57 meses (4,75 años ± 3,65). La edad media al inicio del tratamiento combinado fue de 112 meses (9,37 años ± 4,12). El motivo de iniciar el segundo fármaco modificador de la enfermedad (FAME) fue presentar inflamación articular persistente en 17 pacientes (89%) e inflamación ocular en 2 pacientes (11%). El fármaco que fue añadido al tratamiento inicial fue la LFN en el 74% de los pacientes. La media de duración del tratamiento fue de 28,63 meses. Se recogieron un total de 26 EA. No hubo ningún EA grave. El EA más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior. Se retiró uno de los FAME a 11 pacientes (58%), en 10 de ellos el MTX. El motivo de retirar un FAME fue: EA en 4 casos, ineficacia o pérdida de eficacia en 3 y remisión clínica en 4. De los pacientes que abandonaron el tratamiento 4 iniciaron terapia antiTNF y 7 siguieron con MTX o LFN en monoterapia. Ocho niños siguen actualmente en tratamiento con la combinación MTX + LFN. Quince niños (79%) fueron respondedores. Doce, el 63%, entraron en remisión clínica durante

el seguimiento con el tratamiento combinado. Todos los niños que habían presentado uveítis estaban en remisión clínica ocular en el momento del último dato recogido.

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes con AIJ el tratamiento combinado MTX + LFN ha demostrado ser seguro y eficaz. No se han registrado EA graves y la intolerancia gastrointestinal es el EA que obligó a retirar uno de los FAME con mayor frecuencia. Se consiguió mejoría ocular y/o articular en un elevado porcentaje de pacientes. El tratamiento con MTX + LFN podría considerarse una alternativa segura y eficaz en pacientes con AIJ que no presenten buena respuesta en monoterapia.

#### 4. EL TRATAMIENTO ESTEROIDEO RESTAURA EL EQUILIBRIO TREG/TH17 EN PACIENTES CON POLIMIALGIA REUMÁTICA

L. Álvarez-Rodríguez<sup>1</sup>, M. López-Hoyos<sup>2</sup>, J. Calvo-Alén<sup>3</sup>, E. Aurrecochea<sup>3</sup>, T. Ruiz<sup>3</sup>, I. Villa<sup>3</sup>, C. González-Vela<sup>4</sup> y V.M. Martínez-Taboada<sup>1</sup>

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

<sup>3</sup>Sección de Reumatología. Hospital de Sierrallana. Torrelavega.

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV. Santander.

**Objetivos:** Las células T reguladoras han adquirido un papel muy importante en el control de los fenómenos autoinmunes así como en los mecanismos de tolerancia. Defectos en el número y/o función de estas células se han asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar los niveles de células T reguladoras y células Th17 circulantes en pacientes con polimialgia reumática (PMR).

**Métodos:** El presente estudio incluyó a 46 pacientes con PMR activa sin tratamiento y 12 controles sanos de la misma edad (HC). Además se estudiaron a 31 pacientes con PMR tras el control de la enfermedad con tratamiento corticosteroide. Como control de enfermedad, se incluyeron 9 pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) y 14 pacientes con artritis reumatoide de inicio en el anciano (EORA). El análisis de las células T reguladoras y células Th17 circulantes se llevó a cabo mediante citometría de flujo. La determinación de la capacidad supresora de las Tregs circulantes se realizó mediante el marcaje con CFSE en un ratio (1:1/T efectoras) tras la activación policlinal con anti-CD3 y anti-CD28.

**Resultados:** La frecuencia de células con fenotipo CD4+CD25 hiFoxP3+CD127-/low CD27+ en sangre de pacientes con PMR activa no fue significativamente diferente de los HC. Sin embargo, los pacientes con EORA mostraron niveles menores marginalmente significativos comparado con los HC ( $p = 0,048$ ) y los pacientes con ACG ( $p = 0,048$ ). El tratamiento con corticoides (CS) no mostró ningún efecto significativo sobre la frecuencia de las Tregs durante el curso de la enfermedad. La frecuencia de células CD4+IL17+IFN+ y CD8+CD28-CD27+ fue similar en todos los grupos de estudio. La frecuencia de las células Th17 (CD4+IL17+IFN- y CD4+IL17+CCR6+) fue significativamente mayor en sangre de pacientes con PMR en comparación con HC ( $p = 0,037$ ) y disminuyó tras el control de la enfermedad con tratamiento esteroideo ( $p = 0,031$ ). No se encontraron diferencias significativas entre PMR y los otros grupos de control de enfermedad. Por consiguiente, el ratio Tregs/Th17 estaba significativamente disminuido en los pacientes con PMR activa ( $p = 0,024$ ) y se restauraba a niveles normales tras el control de la enfermedad. Además la capacidad supresora de la Tregs estaba ligeramente aumentada en pacientes con PMR comparado con HC ( $p = 0,047$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con PMR activa se asocian con un aumento en la frecuencia de células Th17, el cual es corregido tras el tratamiento con CS. La frecuencia de Tregs no cambia en los pacientes con PMR. Así, el comienzo de PMR parece asociarse con un incremento en las células inflamatorias no controladas por las células T reguladoras.

Financiación: ISCIII-FIS, IFIMAV (PI.08/0098).

#### 5. VALOR DIAGNÓSTICO DEL NÚMERO DE RAMAS AFECTADAS DE LA ARTERIA TEMPORAL POR ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER-COLOR EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

W.A. Sifuentes Giraldo, A.L. Boteanu y A. Rodríguez García

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** Durante la última década de la ultrasonografía Doppler-color (USDC) ha emergido como una modalidad diagnóstica no invasiva en pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes (ACG). Numerosos estudios sugieren que la presencia del signo del halo (que probablemente traduce edema de la pared arterial) es altamente específica para ACG, especialmente si es bilateral. Sin embargo, no se dispone de estudios que correlacionen el número de ramas afectadas con el diagnóstico definitivo por biopsia.

**Objetivos:** Determinar si el número de ramas de la arteria temporal con signo del halo influye en los parámetros de rendimiento diagnóstico de la USDC para ACG.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en todos los pacientes consecutivos con sospecha de ACG atendidos en nuestro servicio durante el período 2007-2012, a los que se realizó USDC y biopsia de arterias temporales. Se evaluó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del signo del halo en la arteria temporal comparándolo con la confirmación histológica de la arteritis (gold standard), tanto de forma global como en función del número de ramas afectadas.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 52 pacientes, de los cuales 36 eran mujeres (69%), con una media de edad  $77,3 \pm 6,7$  años (rango 58-93). Todos los pacientes cumplía 3 o más criterios de clasificación de la American College of Rheumatology para la ACG, siendo la manifestación clínica más frecuente la cefalea de inicio reciente (85%) y cursando con una velocidad de eritrosedimentación = 50 mm/h en 86,5% de los casos. La biopsia fue positiva en 22 casos (42%). La USDC detectó signo del halo en 28 casos (54%), con afección de 1 rama en 13%, 2 ramas en 33%, y 4 ramas 54%. La valoración global del signo del halo obtuvo valores de S 91%, E 73%, VPP 71% y VPN 73%. Los valores al analizar cada una de las ramas aparecen en la tabla. Solo se obtuvo significación estadística cuando se encontraron 2 o más ramas patológicas obteniéndose el mejor rendimiento diagnóstico cuando estaban afectadas las 4 ramas.

Nº Ramas	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
Global	91% (0,55-0,88)	73% (0,55-0,88)	71% (0,55-0,88)	73% (0,55-0,88)
1	50% (-0,2-0,87)	91% (-0,2-0,87)	33% (-0,2-0,87)	96% (-0,2-0,87)
2	75% (0,17-1,03)	91% (0,17-1,03)	60% (0,17-1,03)	96% (0,17-1,03)
4	88% (0,65-1,1)	96% (0,65-1,1)	88% (0,65-1,1)	96% (0,65-1,1)

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que el rendimiento diagnóstico de la USDC puede ser mejorado teniendo en cuenta el número de ramas con signo del halo. Esto permitiría acelerar el inicio del tratamiento sin llevar a cabo la biopsia en pacientes con síntomas típicos y varias ramas afectadas, reservándola para pacientes con presentaciones atípicas o que tienen solo 1 o ninguna rama con signo del halo.

## 6. INFLUENCIA DE LOS HAPLOGRUPOS MITOCONDRIALES EN LA PROGRESIÓN DE LA ARTROSIS.

### DATOS DE LA OSTEOARTHRITIS INITIATIVE (OAI)

A. Soto-Hermida<sup>1</sup>, M. Fernández-Moreno<sup>1</sup>, J. Fernández-Tajes<sup>1</sup>, M.E. Vázquez-Mosquera<sup>1</sup>, E. Cortés-Pereira<sup>1</sup>, S. Reláño-Fernández<sup>1</sup>, N. Oreiro-Villar<sup>1</sup>, C. Fernández-López<sup>1</sup>, I. Rego-Pérez<sup>1</sup> y F.J. Blanco<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Division. Genomic Group. INIBIC-Hospital Universitario A Coruña. <sup>2</sup>Proteo-Red/ISCIII. Madrid. <sup>3</sup>CIBER-BBN-ISCIII. Madrid.

**Objetivos:** La Osteoarthritis Initiative (OAI) es un proyecto multi-céntrico cuyo objetivo es identificar y evaluar los factores de riesgo de la artrosis de rodilla. En trabajos anteriores, nuestro grupo ha encontrado que existe una relación entre los haplogrupos de ADN mitocondrial y la prevalencia y progresión en la artrosis. El objetivo de este estudio es replicar nuestros estudios previos sobre la influencia de los haplogrupos en la progresión de la artrosis, utilizando para ello la cohorte americana de la OAI.

**Métodos:** Se asignaron 891 haplogrupos correspondientes a muestras de origen caucásico pertenecientes a la cohorte de progresión de la OAI. Los análisis se realizaron con los datos obtenidos de los archivos de acceso público de la OAI. En este trabajo hemos analizado la influencia de los haplogrupos sobre la progresión de la artrosis evaluando algunas de las principales variables que la caracterizan: el grado Kellgren-Lawrence (KL), la presencia de osteofitos, la esclerosis subcondral y la reducción del espacio articular (JSN) en el compartimento tibial medio, a partir de los datos obtenidos de radiografías a lo largo de un período de seguimiento de 48 meses. Se consideró progresión al aumento de al menos un grado (en la escala KL o en la escala OARSI) en cualquier período y en cualquier rodilla, mientras que para el JSN el criterio consistió en el aumento = 0,5 grados en la escala OARSI. Se analizó también la influencia de estos polimorfismos mitocondriales en determinadas características morfológicas del cartílago, como el espesor medio y el volumen en la zona tibial media, obtenidas de imágenes de resonancia magnética. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS (v.19) ajustando por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC) y comparando frente al haplogrupo más común, el H.

**Resultados:** Los portadores del haplogrupo T presentan una menor progresión a nivel del grado KL que los portadores del haplogrupo H (27,1% vs 46,9%; OR = 0,442; IC = 0,233-0,835; p = 0,012). Esta relación se mantiene en el caso los osteofitos (T: 35,2% vs H: 53,4%; OR = 0,481; IC = 0,258-0,897; p = 0,021) y la esclerosis subcondral (T: 30,2% vs H: 45,8%; OR = 0,525; IC = 0,275-1,004; p = 0,05). En cuanto al JSN, los portadores del haplogrupo T (23,3%) también mostraron una menor progresión que los portadores del haplogrupo H (36,9%) (OR = 0,510; IC = 0,261-0,995; p = 0,048). El análisis de las medidas cuantitativas que caracterizan la morfología del cartílago reveló que los portadores del haplogrupo T poseen un mayor espesor medio de cartílago ( $1,88 \pm 0,28$ ) que los portadores del haplogrupo H ( $1,74 \pm 0,27$ ), bordeando el nivel de significación estadística (p = 0,077); en cuanto al volumen de cartílago, los portadores del haplogrupo mitocondrial T también mostraron un mayor valor ( $2.359,16 \pm 738,72 \text{ mm}^3$  para el haplogrupo T y  $2.019,59 \pm 577,78 \text{ mm}^3$  para el haplogrupo H, p = 0,009). No se encontraron diferencias significativas entre el haplogrupo H y el resto de haplogrupos mitocondriales, con lo que se puede concluir que los portadores del haplogrupo mitocondrial T presentan una progresión menos severa de la artrosis.

**Conclusiones:** Este trabajo refuerza la hipótesis de que el genoma mitocondrial es un factor clave en la progresión de la artrosis. Una identificación y clasificación tempranas de los pacientes, ya sean haplogrupo T o haplogrupo H (el más común), permitiría personalizar el seguimiento de la patología artrósica.

## 7. EFECTO ANTI-ANTIANGIÓGENICO DEL CONDROITÍN SULFATO. ¿NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS?

V. Calamia<sup>1</sup>, L. Lourido<sup>1</sup>, J. Mateos<sup>1</sup>, P. Fernández-Puente<sup>1</sup>, B. Rocha<sup>1</sup>, C. Fernández-Costa<sup>1</sup>, E. Montell<sup>2</sup>, J. Vergés<sup>2</sup>, C. Ruiz-Romero<sup>1</sup> y F.J. Blanco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Division. ProteoRed/ISCIII. Proteomic Group. INIBIC-Hospital Universitario A Coruña. <sup>2</sup>Pre-clinical R&D Area. Pharma Science Division. Bioibérica. Barcelona.

**Introducción:** La angiogénesis es un proceso crítico en la progresión de la artrosis. La formación descontrolada de vasos sanguíneos acelera la destrucción del cartílago, un tejido normalmente avascular, y conduce a una peor progresión de la enfermedad. Recientes trabajos han demostrado que el CS inhibiendo la neoangiogénesis y la inflamación puede también detener la destrucción del cartílago.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es identificar, mediante análisis proteómico (iTRAQ), nuevas dianas terapéuticas útiles para monitorizar y personalizar el tratamiento con condroitín sulfato (CS) de pacientes artrósicos.

**Métodos:** La base de la técnica iTRAQ consiste en marcar los péptidos de digestión de una mezcla de proteínas con un reactivo químico. Los péptidos marcados son separados por cromatografía líquida y posteriormente analizados por espectrometría de masas. Esta técnica permite realizar un análisis diferencial y cuantitativo entre las condiciones de estudio (en nuestro caso condrocitos tratados vs no tratados). Para ello, se utilizaron condrocitos articulares humanos obtenidos a partir de biopsias de 3 donantes OA. Las células fueron tratadas con 200 µg/mL de CS bovino. A las 48 horas se recogieron los medios condicionados (secretomas), siendo sus proteínas concentradas, cuantificadas y digeridas con tripsina. Los péptidos marcados con los reactivos iTRAQ fueron separados y analizados mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). La identificación y cuantificación de las proteínas se llevó a cabo con el programa bioinformático Protein Pilot 4.0. La validación de los resultados se realizó mediante PCR a tiempo real.

**Resultados:** El análisis mediante LC-MS de las proteínas secretadas por los condrocitos permitió la identificación de 260 proteínas diferentes en el secretoma de condrocitos OA tratados con CS. Como era de esperar, la mayoría de ellas (60%) resultaron ser proteínas extracelulares. Para el análisis biológico y funcional solo consideramos aquellas proteínas con un ratio > 1,3 o < 0,75. Finalmente, 23 proteínas secretadas presentaban una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,05) entre las muestras tratadas y no tratadas: 13 estaban aumentadas y 10 disminuidas. Entre las proteínas aumentadas por efecto del CS encontramos uno de los componentes más abundantes de la MEC del cartílago: el agregcano, cuya expresión presentaba un incremento del 50% en las células tratadas. Por otro lado, entre las proteínas disminuidas se encontraban enzimas de degradación (catepsinas) y chaperonas (Hsp90β, calreticulín). Cabe destacar el fuerte incremento que detectamos de la proteína trombospondina 1 (TSP1), un potente inhibidor de la angiogénesis. Debido al papel clave que juega este proceso en la rápida progresión de la enfermedad, decidimos validar con otra técnica los niveles de expresión de esta proteína tanto en células OA (tratadas y no tratadas) así como en condrocitos normales (N). Los resultados de PCR a tiempo real demostraron que los niveles de mRNA de TSP1 están disminuidos en condrocitos OA (ratio = 0,45; p valor = 0,05) en comparación a los N. Por otra parte, en presencia de 200 µg/mL de CS los niveles de mRNA se incrementan significativamente (ratio = 2,09; p valor = 0,05).

**Conclusiones:** La proteómica se ha demostrado útil para evaluar el efecto in vitro del CS y detectar una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la artrosis.

## 8. ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DE PLAQUETAS (PRGF®-ENDORET®) FRENTE A ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO A CORTO PLAZO DE 176 PACIENTES CON GONARTROSIS

M. Sánchez<sup>1</sup>, B. Aizpurua<sup>1</sup>, J. Azofra<sup>1</sup>, N. Fiz<sup>1</sup>, J. Guadilla<sup>1</sup>, O. Pompei<sup>2</sup>, D. Delgado<sup>3</sup>, P. Sánchez<sup>3</sup>, J. Usabiaga<sup>4</sup>, E. Aduriz Recalde<sup>4</sup>, A. García Gutiérrez<sup>4</sup>, J. Albillos<sup>5</sup>, R. Gárate<sup>5</sup>, J.J. Aguirre<sup>6</sup>, S. Padilla<sup>6</sup>, G. Orive<sup>6</sup> y E. Anitua<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Traumatología y Ortopedia; <sup>2</sup>Servicio de Reumatología y Unidad de Artrosis. Unidad de Cirugía Artroscópica; <sup>3</sup>UCAINVEST. USP Clínica La Esperanza. Vitoria-Gasteiz. <sup>4</sup>Servicio de Traumatología y Ortopedia. Hospital Donostia. <sup>5</sup>Servicio de Traumatología y Ortopedia. Policlínica Guipúzcoa. Donostia-San Sebastián. <sup>6</sup>Biotechnology Institute. Vitoria-Gasteiz.

**Introducción:** La artrosis es una enfermedad heterogénea que afecta la estructura de las articulaciones, a menudo de origen mecánico, produciendo dolor, pérdida de movilidad y deformidad. Se estima según la OMS, que un 40% de las personas mayores de 70 años tiene artrosis de rodilla. Actualmente ningún tratamiento es capaz de frenar la progresión de la artrosis o revertir el daño, y solo se centran en paliar el dolor, siendo la colocación de prótesis la única salida para estos pacientes. Un método mínimamente invasivo son las infiltraciones de ácido hialurónico (AH), que es un amortiguador y lubricante natural propio de las articulaciones, que ha demostrado ser eficaz en las etapas tempranas de la enfermedad, pero con pérdida de eficacia a lo largo del tiempo. En los últimos años, ha emergido como alternativa a los tratamientos actuales, las infiltraciones de plasmas ricos en plaquetas (PRP). Entre éstos, destaca el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF®-Endoret®), una terapia biológica y autóloga que usa el propio plasma del paciente y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas, los cuales influyen en el desarrollo de la artrosis.

**Objetivos:** Evaluar y comparar la eficacia, y seguridad de las infiltraciones intraarticulares de PRGF®-Endoret® versus AH como tratamiento a corto plazo, de los síntomas asociados a la gonartrosis.

**Métodos:** El diseño del estudio es un ensayo clínico aleatorizado, controlado y multicéntrico con un seguimiento de 6 meses. Se seleccionaron 176 pacientes de edad entre 40 y 72 años, diagnosticados de artrosis tibio-femoral de rodilla, basados en los criterios de la ACR, con confirmación radiográfica, dolor articular > 35 mm en la escala visual analógica del dolor (de rango 0 a 100 mm), grado de gravedad en la escala Ahlbäck < 4, con IMC entre 20 y 32, y posibilidad de seguimiento durante el estudio. Se asignó aleatoriamente el tratamiento con PRGF®-Endoret® o AH, consistiendo ambos, en 3 infiltraciones intraarticulares con periodicidad semanal, en una sola articulación. Las variables estudiadas fueron: dolor, rigidez, funcionalidad, respuesta y seguridad. Se utilizaron diversas escalas, entre las cuales está, el "Western Ontario and McMaster for Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)", basados en los criterios de la OARSI, el índice de Lequesne; y la necesidad de utilización de acetaminofén. Los criterios de exclusión fueron: requerimiento de infiltración de ambas rodillas por gonartrosis bilateral, padecimiento por enfermedad poliarticular, IMC ≥ 33, deformidad mecánica severa (deformidad diafisaria en varo de 4 grados y valgus de 16 grados), artroscopia previa en el último año, infiltración intraarticular en los últimos 6 meses, enfermedad articular sistémica autoinmune, hemoglobina glicosilada > 7%, afectación hematológica (trombopatía, anemia con Hb < 9 g/dl), tratamiento inmunosupresor y/o anticoagulante, tratamiento esteroideo en los tres meses previos, tratamiento con AINES durante los 15 días previos al estudio. En el seguimiento fueron excluidos un total de 10 pacientes del grupo de PRGF®-Endoret® y 13 pacientes del grupo

de AH, sin embargo, no repercutió significativamente entre ambos grupos.

**Resultados:** La edad media fue de 59,8 años, siendo 52% mujeres y 48% hombres. Hubo un descenso del 50% en la puntuación del dolor, según la escala WOMAC a la semana 24 de tratamiento. La respuesta con el PRGF®-Endoret® fue 14,1 puntos porcentuales mayor que con AH, alcanzando significación estadística con un intervalo de confianza del 95% ( $p = 0,044$ ). También fue mayor la respuesta del PRGF®-Endoret® en las variables secundarias, aunque sin significación estadística. Los efectos adversos fueron leves y distribuidos uniformemente en ambos grupos.

**Conclusiones:** El PRGF®-Endoret® mostró mejores resultados a corto plazo comparado con el AH, aliviando los síntomas leves y moderados en la artrosis de rodilla. Además presenta un perfil de seguridad comparable al del AH.

## 9. NIVELES ELEVADOS DE ESCLEROSTINA EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. RELACIÓN CON LA COLESTASIS Y EL REMODELADO ÓSEO

L. Gifré<sup>1</sup>, A. Parés<sup>2,3</sup>, S. Ruiz-Gaspà<sup>3</sup>, P. Peris<sup>1,3</sup>, A. Monegal<sup>1</sup>, M. Dubrueil<sup>3</sup>, A. Arias<sup>1</sup> y N. Guañabens<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Unidad de Patología Metabólica Ósea; <sup>2</sup>Servicio de Hepatología; <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** La cirrosis biliar primaria (CBP) se asocia a osteoporosis, cuyo principal mecanismo patogénico es un déficit de formación ósea. La esclerostina es un inhibidor de la vía Wnt que interviene en la regulación de la osteoblastogénesis, y su papel en el desarrollo de patología ósea es poco conocido. Por este motivo se han evaluado los niveles circulantes de esclerostina en la CBP y su relación con la masa ósea, los parámetros de metabolismo mineral y de la enfermedad hepática.

**Métodos:** Se determinaron los niveles séricos de esclerostina en 80 mujeres con CBP (edad media de  $60 \pm 11$  años) tratadas con ácido ursodeoxicólico y en un grupo control de 50 mujeres de la misma edad. En los pacientes se evaluó el grado de colestasis y de fibrosis hepática mediante una elastografía transitoria (FibroscanR), la masa ósea mediante densitometría lumbar y femoral (DXA) y parámetros del metabolismo mineral (Ca/P, PTH, 25-OHD, P1NP, FA ósea, sCTx, NTx y osteocalcina). En 20 pacientes se determinaron nuevamente los niveles de esclerostina transcurridos 5 años.

**Resultados:** El 75% tenía una baja DMO (24% osteoporosis; 51% osteopenia). Los pacientes con CBP presentaban un aumento significativo de la esclerostina sérica respecto al grupo control ( $77,6 \pm 38,4$  vs  $28,7 \pm 14,0$  pmol/L,  $p < 0,001$ ). Los valores de esclerostina estuvieron más elevados en los pacientes con menos intensidad de la colestasis y se observó una correlación inversa con la fibrosis hepática medida por elastografía ( $r = -0,284$ ,  $p = 0,043$ ). Además se observó una correlación directa entre la esclerostina y la DMO a nivel lumbar ( $r = 0,333$ ,  $p = 0,004$ ) y femoral ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,002$ ), y con la edad. En los 64 pacientes que no recibían tratamiento con bifosfonatos en el momento de la evaluación, existió una correlación inversa de la esclerostina con los marcadores de formación ósea, P1NP ( $p = 0,04$ ) y osteocalcina ( $p = 0,05$ ) y de resorción ósea, NTx ( $p = 0,01$ ) y sCTx ( $p = 0,05$ ). La esclerostina disminuyó de forma significativa en los pacientes que se evaluaron a los 5 años ( $99,4 \pm 35,4$  vs  $60,0 \pm 31,0$  pmol/L,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En la cirrosis biliar primaria hay un aumento de esclerostina que se relaciona con la masa ósea y la gravedad de la enfermedad. La asociación inversa con los marcadores de formación ósea indicaría que la esclerostina elevada juega un papel en la disminución de la formación ósea en esta enfermedad hepática.

## 10. FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE NUEVAS FRACTURAS VERTEBRALES TRAS LA VERTEBROPLASTIA PERCUTÁNEA (VP)

A. Martínez-Ferrer, J. Blasco, A. Monegal, L. Gifré, N. Guañabens y P. Peris

*Servicio de Reumatología, Unidad de Patología Metabólica Ósea y Radiodiagnóstico. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.*

**Introducción:** Recientemente hemos observado un incremento del riesgo de fracturas vertebrales (FV) (2,78 veces) en un estudio aleatorizado controlado que comparaba el efecto analgésico de la VP versus tratamiento conservador (TC) en pacientes con FV sintomáticas (Blasco et al. J Bone Miner Res. 2012;27:1159-66). El objetivo de este estudio ha sido analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de nuevas FV tras la VP en estos pacientes.

**Métodos:** Evaluamos los factores de riesgo relacionados en el desarrollo de FV en todos los pacientes incluidos en el estudio (57 tratados con VP y 61 con TC) analizando: edad, sexo, DMO lumbar y femoral basal, el número y tipo de FV (cuña, bicóncava o aplastamiento) y la severidad (grado I, II o III: según los criterios de Genant) de las deformidades vertebrales basales, el número de procedimientos de VP, la presencia y localización de fugas de cemento al disco durante el procedimiento, el remodelado óseo (determinando PINP sérico y NTx en orina), los valores séricos de vitamina D, tratamiento con glucocorticoides asociado y tipo de tratamiento antiosteoporótico, entre otros.

**Resultados:** Se observaron 29 nuevas FV radiológicas en 17 de los 57 pacientes tratados con VP (72% adyacentes a la VP) y 11 nuevas FV en los 61 pacientes tratados con TC (27% adyacentes a fracturas previas). Los pacientes que desarrollaron FV tras la VP tenían una mayor prevalencia de déficit de vitamina D (< 20 ng/ml) (81% vs 35%,  $p < 0,001$ ) y valores más elevados de PINP ( $58,5 \pm 69$  vs  $101,6 \pm 97$  ng/ml,  $p = 0,02$ ) que los que no presentaron FV. El déficit de vitamina D (< 20 ng/ml) fue el principal factor de riesgo para desarrollar FV tras la VP en el análisis multivariante (RR 15,47; IC95% 2,99-79,86,  $p < 0,0001$ ), mientras que la edad > 80 años (RR 3,20; IC95% 1,70-6,03,  $p = 0,0007$ ) y el tratamiento con glucocorticoides (RR 3,64; IC95% 1,61-8,26,  $p = 0,0055$ ) fueron los factores principales en la población general del estudio. Asimismo, el incremento del riesgo de FV tras la VP también se asoció con la presencia de fugas de cemento en el disco inferior tras el procedimiento (RR 6,14; IC95% 1,65-22,78,  $p = 0,044$ ) y el haber tratado más de 1 cuerpo vertebral durante la VP (RR 4,19; IC95% 1,03-34,3,  $p = 0,044$ ).

**Conclusiones:** Alrededor del 30% de los pacientes con FV osteoporótica tratada con VP presentan una nueva fractura tras el procedimiento. La edad, especialmente por encima de los 80 años, la presencia de fugas de cemento en el disco inferior tras el procedimiento, el número de procedimientos realizados y la deficiencia de vitamina D son factores relacionados con el desarrollo de nuevas FV en estos pacientes, este último indica la necesidad de corregir el déficit de vitamina D antes de realizar la VP.

## 11. DESARROLLO DE UVEÍTIS DURANTE EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS

C.C. Macía Villa, W.A. Sifuentes Giraldo, J. Bachiller Corral y M. Vázquez Díaz

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

**Introducción:** A pesar de que los ensayos clínicos iniciales sugerían que los bifosfonatos (BF) eran fármacos seguros y bien tolerados, estudios post-comercialización han demostrado su asociación con eventos adversos raros pero potencialmente graves, dentro los cuales han recibido mayor atención las fracturas atípicas y la osteonecrosis maxilar. Sin embargo, los cuadros inflamatorios oculares, especialmente la escleritis y la uveítis, también han sido relacionados con su uso y merecen ser tomados en cuenta debido al importante riesgo de pérdida visual que conllevan.

**Objetivos:** Describir las características demográficas, clínicas y evolución de los pacientes con uveítis durante el tratamiento con BF.

**Métodos:** Estudio retrospectivo (2003-2012) en un hospital con un área de referencia de 600.000 habitantes. Se revisaron todos los casos de uveítis ocurridos en pacientes tratados con BF, excluyéndose aquellos con antecedente de uveítis previa al tratamiento antirresortivo.

**Resultados:** Se encontraron 18 casos de uveítis durante el tratamiento con BF, todos ellos mujeres con una media de edad al diagnóstico de  $64,9 \pm 11,3$  años (38-82), 61% con alendronato y 39% risedronato. En 5 casos (27%) había antecedentes de enfermedad autoinmune, aunque sin episodios de inflamación ocular previos al inicio del BF, siendo los diagnósticos de enfermedad inflamatoria intestinal con o sin espondiloartritis asociada (3), enfermedad de Still del adulto (1) y cirrosis biliar primaria (1). El tiempo transcurrido desde el inicio del BF hasta el desarrollo de uveítis fue de  $30,4 \pm 18$  meses (8-63). Todos los cuadros correspondieron a uveítis anterior aguda uni (89%) o bilateral (11%). En 2 de ellos (11%) se encontró otros cuadros inflamatorios oculares de forma simultánea (queratitis punctata superficial [QPS] y conjuntivitis folicular, respectivamente) y 10 casos (56%) desarrollaron complicaciones oculares (cataratas 22%, sinequias 16%, desprendimiento vítreo 16% y edema macular 5%). Retrospectivamente se observó que 3 pacientes habían tenido otros episodios de inflamación ocular durante el tratamiento con BF antes del desarrollo de la uveítis, correspondiendo a escleritis, epiescleritis y QPS + blefaritis, respectivamente. Todos los casos recibieron tratamiento con corticoides tópicos y ciclopléjicos, suspendiéndose el BF por el evento ocular solo en 1 (6%), por otra causa en 2 (11%) y manteniéndose en los restantes (83%). Tras el primer episodio de uveítis hubo remisión en 72% de los casos y 28% tuvieron un curso recurrente; sin embargo, durante el seguimiento 44% desarrollaron otros eventos inflamatorios oculares, incluyendo conjuntivitis, QPS y blefaritis.

**Conclusiones:** Se han publicado varios casos y series que describen la asociación del uso de BF y con uveítis anterior. Sin embargo, solo se han llevado a cabo 2 estudios epidemiológicos grandes, y uno de ellos con potencia estadística para demostrar dicha asociación, estimándose su incidencia en 29/10,000 pacientes-años. La uveítis ocurre más frecuentemente con aminobifosfonatos, como todos los pacientes de nuestra serie, y a diferencia de otros eventos adversos que se asocian con su uso prolongado, puede aparecer mucho más tempranamente, en el lapso de días a meses. La mayoría de nuestras pacientes no tenía patología de base que justificara el desarrollo de uveítis y en todas ellas apareció tras el inicio de BF, con otros cuadros inflamatorios oculares asociados antes y después de este evento, lo que refuerza su posible asociación. Un aspecto muy importante a considerar es la morbilidad causada por estos cuadros, desarrollándose secuelas en más de la mitad de los casos, por lo que se debería de tener en cuenta el uso de BF dentro de la valoración de los pacientes con uveítis, ya que se ha observado que la retirada de estos fármacos puede revertir el cuadro y su reintroducción exacerbarlo.

## 12. RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRARENALES DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

T. Cobo Ibáñez<sup>1</sup>, E. Loza Santamaría<sup>2</sup>, J.M. Pego Reigosa<sup>3</sup>, J. Calvo Alén<sup>4</sup>, M.P. Rosario Lozano<sup>5</sup>, I. Rúa Figueroa<sup>6</sup> y S. Muñoz Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

<sup>2</sup>Instituto de Salud Musculoesquelética. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.

<sup>4</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de Sierrallana. Torrelavega. <sup>5</sup>Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. <sup>6</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Doctor Negrín. Gran Canaria.

**Introducción:** Diferentes estudios sugieren que rituximab (RTX) podría ser eficaz en el tratamiento de la nefritis lúpica. Sin embargo, el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad heterogé-

Tabla Comunicación 12

Estudio, tipo, población, calidad	Eficacia	Seguridad
Looney, Arthritis Rheum 2004 Estudio abierto, n = 18 Oxford 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SLAM en 2m: de <math>8,9 \pm 2,3</math> a <math>6,9 \pm 4,5</math> (<math>p = 0,046</math>).</li> <li>– Reducción prednisona: de 13 a 10 mg/d en 12 m (<math>p &gt; 0,05</math>).</li> <li>– Niveles anti-DNA, C3, C4: no cambios significativos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 reacción infusional, 2 infecciones con hospitalización (herpes zoster + fascitis necrosante, absceso), 1 AIT (previamente diagnosticado SAF silente)</li> <li>– No muertes, infecciones oportunistas o cáncer.</li> </ul>
Smith, Arthritis Rheum 2006 Cohorte prospectiva, n = 11 Oxford 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Remisión (BILAG): 54,5% completa, 100% completa y parcial.</li> <li>– Cambio del BILAG: de 14 a 2 en 12m (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>– Reducción prednisona: de 10 a 5 mg/d en 12 m (<math>p = 0,0005</math>).</li> <li>– Recaídas: 63,6%, duración media de remisión 12 meses.</li> <li>– Niveles anti-DNA: no descenso significativo</li> </ul>	1 reacción infusional
Tokunaga, Ann Rheum Dis 2007 Cohorte prospectiva, n = 10 Oxford 2c	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejoría de las todas manifestaciones neuropsiquiátricas. Mejoría neuropatía periférica en el 100%.</li> <li>– Mejoría en tomografía de emisión de positrones: el 50% con flujo cerebral reducido mejora.</li> <li>– Mejoría resonancia magnética: el 33,3% de alteraciones en sustancia blanca.</li> <li>– SLEDAI: de 19,9 (49-2) a 6,2 (15-0) al mes; 90% SLEDAI 0 entre 1 y 6 m.</li> <li>– Recaídas manifestaciones SNC y otras de LES: 60%, duración media remisión 14 meses (4-23 meses).</li> </ul>	50% alguna infección: 2 neumonías, 1 herpes zoster, 1 varicela, 1 úlcera de decúbito.
Jonsdottir, Ann Rheum Dis 2008 Cohorte prospectiva, n = 16 Oxford 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Respuesta clínica global (descenso <math>&gt; 50\%</math> de SLEDAI): 81,25%.</li> <li>– Mejoría clínica significativa: 100% de BILAG A a BILAG B o inferior. 72,7% de BILAG B a BILAG C o inferior.</li> <li>– Remisión 6 m: 56,25%.</li> <li>– Recaída: 44%, mediana duración remisión 18 m.</li> <li>– Descenso significativo niveles anti-DNA</li> </ul>	– No registrados.
Lindholm, J Rheumatol 2008 Cohorte retrospectiva, n = 31 Oxford 2c	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejoría: 9 con trombopenia de <math>41 \pm 9,7 \times 10^9</math> a <math>93 \pm 18 \times 10^9</math> (p)</li> <li>– Niveles anti ds-DNA: no modifican significativa en LES sin nefritis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 osteítis de mandíbula, 1 reacción infusional, 1 sepsis</li> <li>-Muertes: 1 insuficiencia cardíaca, 1 infección pulmonar, 1 miocardiopatía dilatada.</li> </ul>
Lu, Arthritis Rheum 2009 Cohorte prospectiva, n = 50 Oxford 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Remisión (BILAG): 42,2% completa y 46,6% parcial</li> <li>– Mediana (rango intercuartil) BILAG: de 12 (8-15,5) a 5 (2,5-7) en 6 m p</li> <li>– Mediana (rango intercuartil) de anti-dsDNA: de 106 (21-455) a 42 (13,5-181) IU/ml en 6 m (<math>p = 0,0001</math>).</li> <li>– Mediana (rango intercuartil) C3 mes 6 (n = 45): de 0,81 (0,52-1) a 0,95 (0,8-1,3) g/l (<math>p &lt; 0,020</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 neumonía, 1 pancarditis, 1 reacción infusional, 1 hiponatremia y crisis convulsiva, 1 distrés respiratorio.</li> <li>-Muertes: 2 por actividad LES (1 pancarditis, 1 distrés respiratorio).</li> </ul>
Albert, Ann Rheum Dis 2008 Cohorte prospectiva, n = 24 Oxford 2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Descenso medio SLEDAI sem 55: 8 a 5 (p)</li> <li>– Mejoría clínica: 36,6% artritis, 71,4% afectación mucocutánea, 11% alopecia, 88,8% hipocomplementemia, 40% serositis.</li> </ul>	Graves: 2 reacción infusional y 1 cerebritis con meningitis lúpica.
Merrill, Arthritis Rheum 2010 ECA doble-ciego, n = 257 (169 RTX vs 88 placebo) Jadad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Respuesta completa (BILAG): RTX 15,9% vs placebo 12,4% (<math>p &gt; 0,050</math>).</li> <li>– Subgrupo afroamericano/hispano RTX 14% vs placebo 9% (<math>p &lt; 0,050</math>).</li> <li>– Respuesta parcial (BILAG): RTX 12,5% vs placebo 17,2% (<math>p &gt; 0,050</math>).</li> <li>– Subgrupo de afroamericanos/hispanos RTX 20% vs placebo 6% (<math>p = 0,041</math>).</li> <li>– No respuesta: RTX 70,4% vs PCB 71,7% (<math>p &gt; 0,050</math>).</li> <li>No hubo diferencias entre grupo RTX y placebo en el tiempo hasta aparición de brote y la negativización de anti dsDNA.</li> <li>Sí diferencias en la normalización de los niveles de C4.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acontecimientos adversos graves: RTX 37,9% vs PCB 36,4% (<math>p &gt; 0,050</math>).</li> <li>– No diferencias significativas en infecciones</li> <li>Diferencias entre (RTX vs PCB): enfermedad del suero: 4% vs 0%; neutropenia grado 3-4: 7,7% vs 3,4%; infecciones herpes virus: 15,4% vs 8%.</li> </ul>
Merrill, Lupus 2011 ECA doble-ciego, n = 257 (169 RTX vs 88 placebo) Jadad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Porcentaje brotes moderados o graves (BILAG): RTX 64% vs placebo 64% <math>p &gt; 0,050</math>;</li> <li>No hubo diferencias en la mediana de tiempo hasta brote moderado o grave</li> <li>– Mediana tiempo hasta BILAG A en un órgano: HR = 0,61 (IC95% 0,37-1,01), <math>p = 0,052</math>.</li> <li>– Tasa anual media de brote BILAG A en un órgano: RTX <math>0,86 \pm 1,47</math> vs placebo <math>1,41 \pm 2,14</math> (<math>p = 0,038</math>)</li> <li>– % baja actividad de enfermedad antes de la sem 52 y no brote BILAG A: RTX 50% vs placebo 35% (<math>p = 0,027</math>)</li> <li>– Porcentaje prednisona de rescate por brote BILAG A: RTX 24% vs placebo 14% (<math>p = 0,204</math>)</li> </ul>	– No registrados.
Terrier, Arthritis Rheum 2010 Cohorte prospectiva, n = 136 Oxford 2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Respuesta clínica global (descenso SLEDAI = 3) a los 6 <math>\pm</math> 3 m: 71%.</li> <li>– SLEDAI: de <math>10,8 \pm 8,8</math> a <math>3,4 \pm 5,2</math> a los 6 <math>\pm</math> 3 m de la última infusión (p)</li> <li>– Respuesta cutánea: 48% completa, 23% parcial.</li> <li>– Respuesta articular: 52% completa, 20% parcial.</li> <li>– Respuesta de la anemia hemolítica autoinmune: 69% completa, 15% parcial.</li> <li>– Púrpura trombocitopénica autoinmune: 77% respuesta completa, 15% parcial.</li> <li>– Reducción prednisona: de <math>30,3 \pm 23,6</math> a <math>12,3 \pm 10,1</math> mg/d a los 6 <math>\pm</math> 3 m (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>– Recaídas: 41% en 14,9 <math>\pm</math> 7,6 m.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acontecimientos adversos graves: 12 (9%) reacciones infusionales agudas, 5(4%) reacciones infusionales tardías.</li> <li>– Tasa infecciones graves: 6,6/100 pacientes-año, 75% tras el primer ciclo de RTX</li> <li>– Muertes: 5(4%), 3 por infecciones graves, 2 por LES.</li> </ul>
Ramos, Clin Exp Rheumatol 2010 Cohorte prospectiva, n = 107 Oxford 2c	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Respuesta completa o parcial 12m: citopenia 73%, artritis 78%, cutánea 33%, SNC 80%, serositis 67%, hallazgos trombóticos 100%, afectación pulmonar 60%, afectación digestiva 100%, vasculitis 100%, muscular 33%.</li> <li>– Descenso niveles anti-dsDNA:59%</li> <li>– Descenso dosis corticoides:79%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>22 en 18 ptes (17%), infecciones en 12, reacción infusional en 2.</li> <li>– Muertes: 1 neumonía, 4 progresión LES.</li> </ul>

Tabla Comunicación 12 (continuación)

Estudio, tipo, población, calidad	Eficacia	Seguridad
Chen, Rheumatology 2011 Cohorte prospectiva, n = 10 Oxford 2c	– Respuesta (parcial o completa): 50% sem 4, 60% sem 12, 70% sem 24, 50% sem 36. – Ascenso no significativo de C3 sem 36:	30%, 1 tuberculosis, 2 reacciones infusionales.
Pinto, Lupus 2011 Cohorte prospectiva, n = 42 Oxford 2b	– Descenso SELENA-SLEDAI: 60% a 3 m (p < 0,005). – Mejoría del 80% de la hipocomplementemia a los 3 m Mejora 75% afectación neuropsiquiátrica; citopenias (2 anemias hemolíticas con Hb > 12 g/dl, 1 trombocitopenia > 150.000) a los 3 meses.	13 Infección urinaria, 3 bacteriemias, 2 infección partes blandas, 1 reacción infusional precoz, 2 tardías. – Muertes: n = 1, progresión LES
Díaz-Lagares, Arthritis Research and Therapy 2011 Cohorte prospectiva, n = 139 Oxford 2b	– No registrado.	– Tasa infección: 64,30/1.000 personas-año (IC95% 33-115).

nea con otras manifestaciones extrarenales en las que RTX también ha sido utilizado.

**Objetivos:** Determinar, mediante una revisión sistemática de la literatura, la eficacia y seguridad del tratamiento con RTX en las manifestaciones extrarenales de pacientes con LES.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Medline (1961- Octubre de 2011), EMBASE (1961-octubre de 2011), y la Cochrane Central Register of Controlled Trials hasta octubre de 2011 incluyendo términos relativos a LES, RTX, eficacia, y seguridad (Mesh y texto libre). Criterios de selección de los estudios: a) pacientes > 18 años diagnosticados de LES; b) tratamiento con RTX; c) medidas de desenlace para evaluar la eficacia de RTX en términos de mejoría clínica, inducción de remisión, tasa de recaídas, brotes, ahorro de corticoides, etc., y/o d) medidas de desenlace para evaluar la seguridad de RTX en términos de desarrollo de infecciones, cáncer, reacciones infusionales, alteraciones hepáticas, eventos cardiovasculares, etc. Solo se incluyeron meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y estudios de cohortes. Se excluyeron estudios específicos sobre nefritis lúpica, lupus cutáneo, LES pediátrico y ciencia básica. La selección de los artículos tanto por título y abstract como la revisión en detalle la realizaron 2 revisores de forma independiente. Se efectuó una búsqueda manual revisando las referencias de los estudios incluidos. Se utilizó la escala de Oxford para evaluar la calidad de los estudios abiertos y de cohortes, y Jadad para los ensayos clínicos.

**Resultados:** Se recuperaron 2.468 artículos, excluyendo 2.310 tras la lectura por título y abstract. Finalmente 158 se revisaron en detalle y 22 cumplieron los criterios de inclusión. Se identificó un artículo más por búsqueda manual. Los estudios seleccionados incluían 1 ECA y 1 análisis exploratorio de ese ensayo, 2 estudios abiertos, y 19 estudios de cohortes, con un total de 1.015 pacientes. Los resultados de los estudios más representativos se muestran en la tabla. En el 82% de los estudios se identificaron pacientes que presentaban a la vez afectación extrarenal y renal, en el restante 18% solo extrarenal. Las manifestaciones más frecuentes fueron: articular, cutánea, hematológica, del sistema nervioso central e inmunológica (C3, C4 y anti ds DNA). A pesar de existir variabilidad en el diseño de los estudios, en la pauta y dosis de tratamiento, y en las medidas de desenlace, los pacientes con LES tratados con RTX obtuvieron mejoría en las manifestaciones extrarenales. Se describieron pocos eventos adversos graves por RTX, siendo los más frecuentes las reacciones infusionales e infecciones.

**Conclusiones:** En pacientes con LES activo refractarios a corticoides y/o inmunosupresores y manifestaciones extrarenales, RTX es eficaz a corto-medio plazo (3-12 meses) en reducir la actividad de la enfermedad, inducir remisión, reducir la dosis de corticoides, reducir los niveles de anti ds DNA, y en aumentar los niveles de complemento. Pero la tasa de recaídas es considerable a más largo plazo (nivel de evidencia 2b-C, grado de recomendación B).

### 13. ¿EXISTE NEFROPATÍA LÚPICA SILENTE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN RENAL?

P. Moya<sup>1</sup>, M. Díaz<sup>2</sup>, Y. Arce<sup>3</sup>, C. Geli<sup>1</sup>, C. Díaz-Torné<sup>1</sup>, I. Castellví<sup>1</sup>, M. Sarmiento<sup>1</sup>, J. Ballarín<sup>2</sup> y J.M. Llobet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología;

<sup>3</sup>Anatomía Patológica. Fundación Puigvert. Barcelona.

**Introducción:** La biopsia renal (BR), además de ser una herramienta diagnóstica esencial en la nefritis lúpica (NL), también es una herramienta eficaz para determinar el pronóstico a largo plazo. Tradicionalmente se han utilizado marcadores biológicos, como los niveles de complemento, y niveles de autoanticuerpos, como el anti-ADN, para determinar el grado de actividad lúpica y el riesgo de desarrollar brotes de nefropatía. Sin embargo, algunos estudios muestran que estas pruebas tienen una sensibilidad de detección de brotes del 50-70% y una especificidad menor del 75%; siendo la BR la prueba de referencia para la evaluación de la nefritis lúpica.

**Objetivos:** Estudiar la frecuencia de nefropatía lúpica silente (NLS) en biopsia de protocolo realizadas 2 años tras la remisión completa.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo. Pacientes diagnosticados de NL con criterios de remisión completa renal (definido como proteinuria inferior a 50mg/mmol creatinina y creatinina que retorna a sus valores basales). Se recogen datos demográficos, clínicos (SLEDAI) y analíticos, incluidos anticuerpos anti-DNA, C3 y C4 así como la clase, índices de actividad y cronicidad de las biopsias renales según la clasificación de nefropatía lúpica de la ISN/RPS del 2004. Para el diagnóstico de NLS, los pacientes deberán tener cambios morfológicos compatibles con los tipos II, III, IV, V, VI en la biopsia renal, y no cumplir los criterios clínicos fijados por la ARA para afectación renal (1: > 3 hematíes por campo o presencia de cilindros de cualquier clase en el sedimento urinario, y/o 2: proteinuria de 24 h > 0,5 g).

**Resultados:** Se evaluaron un total de 9 pacientes, 7 mujeres (77,7%) y 2 varones (22,22%), con una edad media de 24,2 años al diagnóstico. En el momento del Brote clínico los pacientes presentaban un SLEDAI medio de 12,66, y estaban en tratamiento con: micofenolato (n: 2), HCQ (n: 1), azatioprina (n: 1), leflunomida (n: 1) o sin tratamiento (n: 4). Los resultados de la biopsia renal previa a la de protocolo fueron: 5 pacientes una clase IV, 2 pacientes una clase II, 1 paciente una clase III + V y 1 paciente una clase II + V; con un índice de actividad y cronicidad medio del 4 y 1,22 respectivamente. Todos los pacientes, tras el tratamiento (inducción: 7 pacientes realizaron tratamiento con ciclofosfamida + prednisona (PDN), 1 paciente refractario a la ciclofosfamida, realizó tratamiento con rituximab y un último paciente tratamiento con azatioprina + PDN. Mantenimiento: micofenolato + PDN), alcanzaron la remisión completa, presentado un SLEDAI medio de 1,77. En la BR de protocolo

(tabla) 6 pacientes mostraron mejoría histológica, 2 pacientes no mostraron cambios respecto la biopsia renal previa y un paciente empeoró, evolucionando de una clase III + V a una IV + V. Los índices de actividad y cronicidad fueron 0,44 y 1,55 respectivamente. Todos los pacientes cumplieron criterios de NLS, y tres de ellos no mejoraron histológicamente a pesar de mostrarse clínicamente inactivos.

#### Evolución histológica de la biopsia renal inicial con respecto a la de protocolo

	Clase	%	n	
Evolución	IV a II	44,4%	4	
Mejoran	III + V a V	11,1%	1	66,6%
	IV a II+V	11,1%	1	
Sin cambios	II a II	11,1%	1	22,22%
	II+V a II+V	11,1%	1	
Empeoran	III+V a IV+V	11,1%	1	11,11%

**Conclusiones:** La NLS es una entidad altamente prevalente en los pacientes afectados de Lupus, siendo la biopsia renal la prueba de referencia para su diagnóstico. Creemos que, aunque se requieren estudios más amplios, nuestro estudio apoya la realización de biopsias de protocolo tras la remisión clínica.

#### 14. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INMUNOSUPRESORES NO BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO NO RENAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

J.M. Pego Reigosa<sup>1</sup>, T. Cobo Ibáñez<sup>2</sup>, J. Calvo Alén<sup>3</sup>, E. Loza Santamaría<sup>4</sup>, M.P. Rosario Lozano<sup>5</sup>, A. Rahman<sup>6</sup>, S. Muñoz Fernández<sup>2</sup> e I. Rúa Figueroa<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. <sup>2</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Sierralana. Torrelavega. <sup>4</sup>Instituto para la Salud Musculoesquelética. Madrid. <sup>5</sup>Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid. <sup>6</sup>University College London Hospital. Londres. <sup>7</sup>Hospital Universitario Doctor Negrín. Gran Canaria.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y la seguridad de los inmunosupresores no biológicos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) no renal.

**Métodos:** Revisión sistemática. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Pubmed, EMBASE y la Cochrane Central Register of Controlled Trials hasta octubre de 2011. Criterios de selección: a) población: pacientes adultos con LES, b) intervención: tratamiento con inmunosupresores no biológicos, c) comparador: placebo o comparador activo, d) variables de desenlace de evaluación de eficacia y/o de seguridad. Se incluyeron meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios de cohortes. Se usó la escala de Jadad y los niveles de evidencia de Oxford para evaluar la calidad de cada estudio.

**Resultados:** Se recuperaron 2.827 artículos de los cuales 158 se revisaron en detalle. Finalmente, se incluyeron 63 artículos para el análisis. En conjunto, fueron estudios de baja calidad con solo 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Los resultados de estos ECAs se muestran en la tabla 1. La ciclofosfamida demostró eficacia para el LES neuropsiquiátrico evitando recaídas con un efecto adicional como ahorrador de corticoides aunque se asoció con daño acumulado, desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial e insuficiencia ovárica. Otros inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, leflunomida, micofenolato mofetilo y ciclosporina A) demostraron ser eficaces en la reducción de la actividad extrarrenal y de la aparición de brotes con un efecto ahorrador de corticoides, aunque en ocasiones en ECAs de pequeño número de pacientes, no controlados con placebo.

#### Tabla Comunicación 14

Recomendación/Conclusión	NE	GR
<b>Ciclofosfamida (CIC)</b>		
CIC iv es útil en el tratamiento y reducción de recidivas del LES-NP.	3a	C
CIC iv + PRD es mejor a corto plazo que PRD en el tratamiento y reducción de recidivas del LES-NP.	3a	B
CIC iv es mejor a largo plazo que MP en el tratamiento y reducción de recidivas del LES-NP.	2b	B
Dosis altas de CIC iv tienen la misma eficacia en el tratamiento del LES no renal y la misma tasa de EA que el régimen tradicional de CIC iv.	2b	B
CIC iv es mejor que enalapril en la mejora de la clase funcional de la NYHA y en la reducción de la PAPS en el tratamiento de la HAP del LES aunque con una mayor tasa de infecciones no graves.	2c	B
El uso de CIC iv se asocia con daño acumulado.	2a	B
El uso de CIC iv se asocia con desarrollo de CIN.	2c	B
La CIC (oral o iv) se asocia a corto plazo con insuficiencia ovárica.	2a	B
En mujeres con LES, el riesgo de insuficiencia ovárica aumenta con la dosis acumulada de CIC oral o iv y es mayor con regímenes más largos de CIC iv.	2b	B
En mujeres con LES, el riesgo de insuficiencia ovárica se asocia con una mayor edad al inicio del tratamiento con CIC (oral o iv).	2c	B
<b>Azatioprina (AZA)</b>		
La asociación de AZA con PRDL podría reducir la tasa de brotes.	2c	B
<b>Metotrexate (MTX)</b>		
En pacientes con LES no renal activo a pesar de PRD, la asociación de MTX reduce a corto plazo la actividad global, articular y cutánea de la enfermedad con un efecto ahorrador de corticoides.	1b	A
En pacientes con LES no renal moderadamente activo a pesar de PRD, AINES y antipalúdicos, el tratamiento con MTX reduce a medio plazo la actividad de la enfermedad, sobre todo en pacientes sin daño, con un efecto ahorrador de corticoides.	1b	A
<b>Leflunomida (LEF)</b>		
En pacientes con LES no renal leve-moderadamente activo a pesar de PRDL, la adición de LEF es más efectiva que el placebo en mejorar la actividad de la enfermedad con EA similares a corto plazo.	1b	C
<b>Micofenolato mofetilo (MMF)</b>		
MMF puede usarse en el tratamiento de LES no renal en pacientes con nefritis lúpica pues no es inferior a CIC iv en reducir la actividad, inducir la remisión y los brotes no renales y en mejorar los parámetros serológicos.	2b	B
MMF es más seguro que AZA y MTX sobre el sistema hematológico y puede aumentar el recuento plaquetario y leucocitario y el hematocrito	3a	B
MMF puede usarse para mejorar la actividad no renal en pacientes con LES renal o no renal refractario y reducir la necesidad de corticoides.	3a	B
MMF puede evitar a corto plazo (6 meses) los brotes de LES si se añade al tratamiento de pacientes con títulos de a-dsDNA en aumento.	2b	C
En pacientes con LES renal o no renal, MMF causa EA no dosis-dependientes (sobre todo en el sistema gastrointestinal) y la supervivencia del MMF a medio plazo es aceptable con baja tasa de retirada por EA.	3a	C
<b>Ciclosporina A (CyA)</b>		
En pacientes con LES renal o no renal refractario a corticoides, la CyA puede mejorar la actividad lúpica e inducir la remisión a corto plazo pero causa EA frecuentes.	2c	B
En pacientes con LES renal o no renal refractario a esteroides, la adición de CyA puede mejorar la actividad de la enfermedad y tener un efecto ahorrador de corticoides a largo plazo pero causa EA frecuentes	2b	B
En pacientes con LES activo refractario a corticoides, la CyA no es menos efectiva que AZA en la reducción de la actividad renal o no renal y con similar efecto ahorrador de corticoides a medio plazo sin diferencias en sus EA.	2b-c	B
<b>Tacrolimus (TAC)</b>		
En pacientes con LES no renal activo a pesar de tratamiento convencional, añadir TAC puede ser útil para mejorar la actividad de la enfermedad a medio plazo pero causa EA frecuentes	2c	C

NE: nivel de evidencia, GR: grado de recomendación, iv: intravenoso, LES: lupus eritematoso sistémico, NP: neuropsiquiátrico, PRD: prednisona, MP: metilprednisolona, EA: efectos adversos, NYHA: New York Heart Association, PAPS: presión arterial pulmonar sistólica, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CIN: neoplasia cervical intraepitelial, PRDL: prednisolona, AINES: anti-inflamatorios.

**Conclusiones:** Varios inmunosupresores no biológicos han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del LES no renal. No se puede recomendar un fármaco específico para cada manifestación extrarrenal particular aunque el uso de la ciclofosfamida puede reservarse para caso más graves y el metotrexate puede ser la primera opción en la mayoría de los casos de LES moderadamente activo. Es necesaria la realización de ECAs de alta calidad con un mayor número de pacientes.

## 2.ª Sesión

Jueves, 23 de mayo de 2013

### 15. EL ANÁLISIS DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN MONOCITOS DE PACIENTES CON LUPUS SISTÉMICO ERITEMATOSO, SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SECUNDARIO PERMITE LA IDENTIFICACIÓN DE VÍAS MOLECULARES ESPECÍFICAS INVOLUCRADAS EN LA PATOGÉNESIS DE LA ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

P. Ruiz Limón<sup>1</sup>, C. Pérez Sánchez<sup>1</sup>, S. Messineo<sup>2</sup>, N. Barbarroja<sup>1</sup>, M.A. Aguirre<sup>1</sup>, R.M. Carretero Prieto<sup>1</sup>, A. Rodríguez Ariza<sup>1</sup>, M.A. Khamashta<sup>3</sup>, E. Collantes Estévez<sup>1</sup>, M.J. Cuadrado<sup>3</sup> y C. López Pedrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IMIBIC y Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Salute. Università Magna Graecia di Catanzaro. Italia. <sup>3</sup>Lupus Research Unit. St Thomas Hospital. Londres. Reino Unido.

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido primario (SAF) y el síndrome antifosfolípido secundario a LES (SAFS) son enfermedades autoinmunes que comparten diversas características clínicas, incluyendo aterosclerosis (AT) y enfermedad cardiovascular (CVD), pero también poseen propiedades distintivas.

**Objetivos:** Identificar las vías comunes y divergentes involucradas en la patogénesis de la AT y CVD en estas tres enfermedades autoinmunes.

**Métodos:** En este estudio se incluyeron 127 pacientes (42 SAF, 20 SAFS y 56 LES) y 61 donantes sanos. ARN total, purificado de monocitos aislados a partir de sangre periférica, se sometió al análisis del perfil génico mediante microarray. Mediante RT-PCR de varios genes (seleccionados en base a su nivel de significación estadística, magnitud de la expresión diferencial entre patologías, y posible relevancia fisiológica para la enfermedad) se validaron los datos obtenidos en el array. De forma paralela se realizaron diversos análisis confirmatorios de expresión proteica.

**Resultados:** Se halló alterada la expresión de 555, 1.224 y 518 genes en monocitos de pacientes LES, SAFS y SAF respectivamente, en relación al grupo control. Al comparar entre patologías, se hallaron 1.243 genes diferencialmente regulados en SAF vs LES, y 605 genes en SAFS vs LES. Sorprendentemente, solo 220 genes se hallaron diferencialmente expresados entre SAF y SAFS. Aproximadamente el 25-30% del total de genes alterados en las tres enfermedades estaban implicadas en AT, inflamación y CVD (citoquinas y sus receptores, moléculas involucradas en angiogénesis, estrés oxidativo, dinámica mitocondrial, metabolismo lipídico y señalización célula-célula). No obstante, el array permitió la identificación de un perfil específico de expresión génica relacionada con AT/CVD/inflamación asociado a cada enfermedad. Así, comparando con LES, SAF mostró alteración en la biogénesis y función mitocondrial, estrés oxidativo y defensa antioxidante. Además de la alteración encontrada en el cluster de

genes asociados a la ruta del interferón, común entre pacientes SAFS y LES, se encontraron alterados, de modo exclusivo en SAFS, numerosos genes mediadores de AT e inflamación (quimioquinas, factores de crecimiento, miembros de la superfamilia del TNF, moléculas de adhesión y señalización intracelular). Dado que la presencia de anticuerpos anticardiolipina constituye el marcador que identifica al SAFS como patología única/intermedia entre el SAF y el LES, evaluamos la conexión entre los títulos de aCL-IgG y distintos marcadores proteicos y clínicos de inflamación, AT y CVD. Un análisis multivariante mostró que los títulos de aCL IgG predecían trombosis y AT en pacientes SAFS. Además, un alto porcentaje de pacientes con SAFS presentó mayor grosor de la intima media carotídea que los pacientes con LES. También se encontró una correlación significativa de los títulos aCL-IgG con los niveles circulantes de proteínas inflamatorias (tPA, MCP-1, TNF $\alpha$ , and IL-2).

**Conclusiones:** 1) El perfil de expresión génica permite la segregación de SAF, LES y SAFS, con características específicas que explican los cambios pro-ateroscleróticos, pro-trombóticos e inflamatorios observados en estas enfermedades autoinmunes. 2) La identificación de genes clave que regulan vías fisiopatológicas específicas permitiría el desarrollo de terapias dirigidas para cada condición autoinmune.

Financiado por P08-CVI-04234 y PI12/01511.

### 16. CAMBIOS EN LA METILACIÓN DEL ADN EN SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE COMIENZO Y TRAS TRATAMIENTO CON METOTREXATO

A. González<sup>1</sup>, M.C. de Andrés<sup>1</sup>, E. Pérez-Pampín<sup>1</sup>, M. Calaza<sup>1</sup>, I. Ortea<sup>1</sup> y J.J. Gómez-Reino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. <sup>2</sup>Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña.

**Introducción:** Aunque los factores genéticos juegan un papel fundamental en el desarrollo de la AR, la genética no explica totalmente el riesgo a desarrollar la enfermedad; otros factores, como los ambientales, también tienen un gran efecto. La regulación epigenética puede tener gran influencia en la susceptibilidad a enfermedades y en la respuesta a tratamientos. Se ha visto que la metilación del ADN genómico de células T está disminuida en la AR. Disminución que puede estar relacionada con la inflamación y daño tisular por pérdida del control sobre la transcripción de genes. Sin embargo, todavía se conoce muy poco de estos mecanismos, incluyendo lo que ocurre en otras poblaciones sanguíneas. Por otra parte, el metotrexato (MTX) tiene un mecanismo de acción no totalmente conocido, a pesar de ser el fármaco más empleado en el tratamiento de la AR. Es posible que el MTX modifique la metilación de ADN ya que el folato es precursor de S-adenosil metionina que es el principal donante de grupos metilo.

**Objetivos:** Analizar si la metilación global del ADN y la expresión de enzimas metiladoras del ADN, las DNA metiltransferasas (DNMTs) y demetiladoras del ADN, la GADD45a, están asociados con la AR o con el tratamiento con MTX en cualquiera de las 5 subpoblaciones celulares sanguíneas principales.

**Métodos:** Mediante separación magnética se aislaron linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células NK y granulocitos de sangre periférica de controles sanos (n = 17) y de pacientes con AR de reciente comienzo (n = 20). En este último grupo se obtuvieron muestras antes y entre 4 y 6 semanas después del inicio de tratamiento con MTX. El ADN genómico y el ARN fueron aislados simultáneamente. Los niveles de metilación global del ADN fueron analizados mediante espectrometría de masas con monitorización de reacción múltiple tras cromatografía líquida de alta presión e ionización de electro-espray (HPLC-ESI-MRM) y, la expresión génica de DNMT1,

DNMT3A, DNMT3B y GADD45A fue determinada mediante PCR en tiempo real.

**Resultados:** El nivel de metilación global del ADN genómico de linfocitos T fue significativamente menor en los pacientes con AR antes del tratamiento que en controles sanos ( $3,97\% \pm 0,35$  vs  $4,23\% \pm 0,45$ ,  $p = 0,023$ ). Este descenso estuvo acompañado de una menor expresión de DNMT1 (2 veces menor,  $p = 0,014$ ), la principal enzima de mantenimiento de la metilación. Aunque la metilación no estuvo significativamente disminuida, sí lo estuvo el nivel de DNMT1 también en monocitos ( $p = 0,0005$ ) y linfocitos B ( $p = 0,013$ ) de los pacientes. Tras tratamiento con MTX durante 4-6 semanas el nivel de metilación global aumentó tanto en linfocitos T ( $4,23\% \pm 0,43$  vs  $3,97\% \pm 0,35$ ,  $p = 0,007$ ) como en monocitos ( $4,13\% \pm 0,26$  vs  $3,99\% \pm 0,22$ ,  $p = 0,023$ ) en relación con el nivel antes del tratamiento y ya no fue diferente del observado en controles. Además, el nivel de expresión de DNMT1 aumentó de forma significativa en los linfocitos T ( $p = 0,027$ ) tras el tratamiento.

**Conclusiones:** Este estudio muestra que la hipometilación del ADN observada en pacientes con AR es predominante en los linfocitos T, está asociada con disminución de la enzima de mantenimiento DNMT1 en linfocitos T, B y en monocitos, y se revierte con el tratamiento con MTX. Por lo tanto, es posible que estos cambios en sangre reflejen mecanismos importantes tanto en la evolución de la enfermedad y como en su control por el MTX.

#### 17. ANÁLISIS DEL SECRETOMA DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN CONDRÓGENESIS PROCEDENTES DE PACIENTES CON ARTROSIS

B. Rocha<sup>1</sup>, V. Calamia<sup>1</sup>, V. Casas<sup>2</sup>, L. Lourido<sup>1</sup>, C. Fernández<sup>1</sup>, J. Mateos<sup>1</sup>, P. Fernández-Puente<sup>1</sup>, M. Carrascal<sup>2</sup>, F.J. Blanco<sup>1</sup> y C. Ruiz-Romero<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>División de Reumatología. Grupo de Proteómica-ProteoRed/ISCIII; INIBIC-CHUAC. A Coruña. <sup>2</sup>Laboratorio de Proteómica CSIC/UAB. Barcelona. <sup>3</sup>CIBER-BBN. INIBIC-CHUAC. A Coruña.

**Introducción:** Uno de los principales factores limitantes para el empleo de las células madre mesenquimales (CMM) en la reparación de las lesiones del cartílago propias de la artrosis (OA) es el limitado conocimiento sobre el proceso de formación de este tejido. Este proceso recibe el nombre de condrogénesis, y está regulado por una gran variedad de factores de crecimiento, así como por proteínas de la matriz extracelular (ECM).

**Objetivos:** Aplicar el marcaje SILAC para identificar y cuantificar mediante proteómica el panel de proteínas secretadas por las CMM sometidas a diferenciación condrogénica, con el fin de determinar el posible papel de las mismas en el proceso de formación de la ECM del cartílago.

**Métodos:** A partir de la médula ósea de 3 pacientes con OA, las CMM fueron aisladas y expandidas en un medio SILAC suplementado con diferentes variantes isotópicas de los aminoácidos arginina y lisina (Lis4, Arg6; Lis8, Arg10). Las poblaciones de CMM totalmente marcadas fueron cultivadas en micromasa durante un período de 14 días en un medio condrogénico con 10 ng/ml de TGF- $\beta$ 3, entre otros factores. 24 horas antes de la recogida del secretoma, el medio de diferenciación fue reemplazado por un medio condrogénico sin suero bovino. La expresión de diferentes colágenos y proteoglicanos marcadores de condrocitos se evaluó para verificar el potencial condrogénico de las CMM. Las proteínas presentes en las muestras de secretoma recogidas a días 2 y 14 de diferenciación fueron precipitadas, mezcladas en proporción 1:1 y separadas mediante SDS-PAGE. Los péptidos resultantes de la digestión con tripsina se analizaron mediante nanocromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (nanoLC-ESI-MS), y se cuantificaron con el programa MaxQuant.

**Resultados:** Estudios inmunohistoquímicos confirmaron la síntesis progresiva de moléculas de la ECM del cartílago (colágeno tipo II, agregano y condrotín sulfato 6) durante los 14 días de la diferenciación, lo que nos sugiere que las CMM mantienen su capacidad condrogénica en nuestras condiciones de cultivo. El análisis proteómico permitió la identificación y cuantificación de 172 proteínas extracelulares, de las cuales 34 resultaron estar moduladas significativamente durante el proceso de condrogénesis. La mayor parte de las proteínas aumentadas a día 14 son estructurales y están relacionadas con la ECM del cartílago. Entre ellas destacamos la COMP, el lumican, la prolargina, la CRAC1 y el CSPG2, que regula positivamente el inicio de la diferenciación de las CMM a condrocitos a través de la unión de las cadenas de condroitín sulfato. Por otro lado, únicamente 4 proteínas mostraron un descenso en su expresión a día 14 con respecto a día 2, de las cuales dos son marcadores de indiferenciación (CD90 y CSPG4).

**Conclusiones:** La identificación y cuantificación de las proteínas secretadas por las CMM bajo diferenciación condrogénica ha proporcionado una amplia información sobre los cambios que se producen en la síntesis de la ECM en las primeras etapas del proceso de condrogénesis. Algunas de las proteínas moduladas pueden ser útiles para monitorizar la formación de la ECM en técnicas de terapia celular encaminadas a la reparación del cartílago articular.

#### 18. PREVALENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS MEDIADAS INMUNOLÓGICAMENTE Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS. ESTUDIO AQUILES

R. García-Vicuña<sup>1</sup>, C. González<sup>2</sup>, P. Zarco<sup>3</sup>, A. Rodríguez de la Serna<sup>4</sup>, E. Peiró<sup>5</sup>, I. Mateo<sup>6</sup>, L. Linares<sup>7</sup>, J. Calvo Gutiérrez<sup>8</sup>, L. Cea-Calvo<sup>9</sup>, M.J. Arteaga<sup>9</sup>, D. Oliver<sup>9</sup>, I. Marín-Jiménez<sup>10</sup> y F. Vanaclocha<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Princesa. IISP. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid. <sup>3</sup>Hospital de Alcorcón. Madrid. <sup>4</sup>Hospital de Sant Pau. Barcelona. <sup>5</sup>Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>6</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>7</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>8</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>9</sup>Departamento Médico. Merck Sharp & Dohme de España. <sup>10</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

**Introducción:** AQUILES es un estudio observacional prospectivo en pacientes con espondiloartritis (EspA), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o psoriasis, diseñado para evaluar: 1) la prevalencia y coexistencia de estas enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente (EIMI); 2) la prevalencia de comorbilidades y 3) la incidencia de nuevas manifestaciones clínicas de EIMI en un periodo de dos años.

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de otras EIMI y de manifestaciones extra-articulares, y las variables clínicas asociadas a esta prevalencia, en los pacientes con diagnóstico de EspA reclutados en consultas de Reumatología en el momento de la inclusión en el estudio.

**Métodos:** Desde marzo de 2008 hasta diciembre de 2010, en 15 centros españoles se reclutaron pacientes consecutivos con diagnóstico conocido o nuevo de EspA, EII o psoriasis que acudieron a las consultas hospitalarias de Reumatología, Aparato Digestivo o Dermatología. Los datos se recogieron mediante entrevista directa y revisión de historias clínicas, según un protocolo consensuado entre las tres especialidades. Las asociaciones estudiaron mediante análisis multivariados donde se incluyeron edad, sexo, diagnóstico de novo o previo, historia familiar, tiempo de evolución y presencia de manifestaciones extra-articulares asociadas a la EspA.

**Resultados:** En las consultas de Reumatología se incluyeron 563 pacientes con EspA (edad media: 48,5 años [DE: 12,7]; 62,5% varones, 37,5% mujeres, 7,5% con diagnóstico nuevo, 19,2% con historia familiar, mediana de duración de la enfermedad 7 años [RIQ: 2-14 años]). Los diagnósticos específicos fueron: espondilitis

anquilosante (52,9%), artritis psoriásica (25,2%), EspA indiferenciada (7,3%), artritis enteropática (2,3%), y otras (12,3%). Presentaron manifestaciones extra-articulares asociadas a la EspA el 14,4% (principalmente conjuntivitis [4,6%], cistitis [2,3%], hiperqueratosis ungueal [6,2%], balanitis [1,6%] y, con prevalencia menor de 1%, fibrosis pulmonar, insuficiencia aórtica, y amiloidosis renal). Presentaron al menos otra EIMI 245 pacientes, con una prevalencia de 43,5% (IC95%: 39,3-47,7). El 5,0% (28 pacientes), tenía diagnóstico de EI (enfermedad de Crohn: 17 pacientes [3,0%], colitis ulcerosa: 6 [1,1%], colitis indiferenciada: 5 [0,9%]). Cuando se excluyeron los pacientes con artritis enteropática, la proporción con EI fue 2,7%. El diagnóstico de psoriasis estaba presente en el 27,5% (4,5% tras excluir los pacientes con artritis psoriásica), y el 13,3% presentó uveítis. En los análisis multivariados, la EIMI se asoció a edad más avanzada, sexo femenino y a la presencia de manifestaciones extra-articulares asociadas a la EspA (tabla). La EI se asoció a la historia familiar de EspA, la psoriasis al sexo femenino y a la presencia de manifestaciones extra-articulares asociadas a la EspA, y la uveítis a un mayor tiempo de evolución de la EspA, a la historia familiar de EspA y a la presencia de manifestaciones extra-articulares asociadas (tabla).

	OR (IC95%)	p
<b>1. Enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad, todas</b>		
Edad (incremento de un año)	1,02 (1,00-1,04)	0,006
Sexo femenino	1,4 (1,0-2,1)	0,055
Diagnóstico previo vs de novo	1,8 (1,4-4,8)	0,104
Manifestaciones extra-articulares a la espondiloartritis	3,1 (1,8-5,2)	< 0,001
<b>2. Enfermedad inflamatoria intestinal</b>		
Historia familiar de espondiloartritis	3,5 (0,8-14,9)	0,097
<b>3. Psoriasis</b>		
Sexo femenino	1,6 (1,0-2,4)	0,044
Manifestaciones extra-articulares a la espondiloartritis	3,0 (1,7-5,4)	< 0,001
<b>4. Uveítis</b>		
Tiempo de evolución 4-8 años	2,3 (1,0-5,6)	0,061
Tiempo de evolución = 8 años	3,1 (1,5-6,5)	0,002
Historia familiar de espondiloartritis	1,7 (0,9-3,2)	0,090
Manifestaciones extra-articulares a la espondiloartritis	2,4 (1,5-5,0)	0,020

**Conclusiones:** En los pacientes del estudio AQUILES reclutados con el diagnóstico de EspA en Reumatología, la prevalencia de otras EIMI fue similar a la encontrada en la literatura. El análisis multivariable identificó el sexo femenino, la historia familiar de EspA, la edad, el tiempo de evolución de la EspA, y la presencia de manifestaciones extra-articulares asociadas a la EspA, como variables independientes asociadas a la presencia de distintas EIMI.

### 19. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICA A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DE PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL EN REMISIÓN MANTENIDA A LOS QUE SE HA REDUCIDO LA DOSIS DE TERAPIA BIOLÓGICA

M. Almirall, T. Salman, M.P. Lisbona, S. Iniesta, J. Maymó y J. Carbonell

Servicio de Reumatología. Parc de Salut Mar. Barcelona.

**Introducción:** La eficacia de las terapias biológicas anti-TNF en el tratamiento de pacientes con espondiloartritis axial es bien conocida pero se desconocen las dosis más adecuadas en los tratamientos a largo plazo de pacientes en remisión clínica. Nuestro objetivo es evaluar la actividad clínica a los 3 y a los 6 meses de pacientes con espondiloartritis axial en remisión mantenida a los que se ha reducido la dosis de terapia biológica.

**Métodos:** Se seleccionaron 40 pacientes de nuestro servicio con espondiloartritis axial, incluyendo la espondilitis anquilosante, a los que se había reducido la dosis de terapia biológica anti-TNF (disminuyendo la dosis o aumentando el intervalo de administración)

entre enero de 2008 y septiembre de 2012 por remisión mantenida (puntuación BASDAI igual o inferior a 2, ausencia de artritis o entesitis y valor de PCR dentro de la normalidad) durante un mínimo de 6 meses sin consumo continuado de AINEs. Las pautas de reducción fueron etanercept 50 mg cada 10 días o 25 mg cada semana, infliximab 3 mg/kg cada 8 semanas y adalimumab 40 mg cada 3 semanas. A los 3 y 6 meses se evaluaron el porcentaje de pacientes que seguían en remisión (BASDAI igual o inferior a 2), que presentaban baja actividad de la enfermedad (BASDAI entre 2 y 4 unidades) y que recidivaban (BASDAI igual o mayor a 4) y requerían volver a la dosis anterior de terapia biológica.

**Resultados:** De los 40 pacientes en remisión mantenida 33 cumplían criterios de espondilitis anquilosante, 5 de espondiloartritis axial no radiológica y 2 de espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. 7 seguían terapia con etanercept, 7 con infliximab y 26 con adalimumab. Tenían una edad media de  $43,7 \pm 13$  años, una duración media de la enfermedad de  $8,6 \pm 6,1$  años y el 75% eran HLAB27 positivos. Los 40 pacientes presentaron un seguimiento mínimo de 3 meses tras la reducción de dosis. A los 3 meses el 85% de los pacientes seguían en remisión (34), el 10% presentaban baja actividad de la enfermedad (4) y solo el 5% recidivaron (2). En 24 pacientes se alcanzó un seguimiento de 6 meses tras la reducción. A los 6 meses el 71% seguían en remisión (17), el 12,5% presentaban baja actividad (3) y el 16,5% recidivaron (4), 2 a los 3 meses y 2 a los 6.

Número de pacientes (porcentaje)	3 meses	6 meses
Total	40 (100%)	24 (100%)
Remisión	34 (85%)	17 (71%)
Baja actividad	4 (10%)	3 (12,5%)
Recidiva	2 (5%)	4 (16,5%)

**Conclusiones:** La mayoría de nuestros pacientes con espondiloartritis axial permanecieron en remisión a los 3 y 6 meses tras reducir la dosis de terapia biológica. Solo un pequeño porcentaje de los pacientes recidivaron y necesitaron volver a la dosis anterior.

### 20. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS. ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y LAS ESPONDILOARTRITIS?

T. Clavaguera Poch<sup>1</sup>, I. Sánchez Pérez<sup>1</sup>, M.J. Sánchez Dossantos<sup>1</sup>, R. Valls García<sup>1</sup> y X. Juanola Roura<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Reumatología. Unitat de Recerca. Hospital de Palamós.

<sup>2</sup>Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

**Introducción:** Las terapias biológicas (TB) han supuesto un gran avance en el tratamiento de las artropatías inflamatorias pero no están exentas de efectos adversos. En los últimos años se evidenció la aparición de lesiones cutáneas inducidas por estos fármacos (LCITB).

**Objetivos:** Describir la prevalencia y las características de las LCITB de pacientes con artropatías inflamatorias de nuestro hospital. Como objetivo secundario analizar si existen diferencias entre el grupo con artritis reumatoide (AR) y las espondiloartritis (SPAs).

**Métodos:** Estudio transversal realizado entre abril 2006-setiembre 2012 de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de TB por una enfermedad reumática inflamatoria en una unidad de reumatología de un hospital de primer nivel. La variable de estudio principal fue la presencia de las LCITB. Se recogieron variables sociodemográficas, relacionadas con la enfermedad basal, con los

tratamientos recibidos y con las consecuencias de la variable a estudio.

**Resultados:** Se reclutaron 214 pacientes que habían recibido 351 tratamientos. El 57% fueron mujeres con una edad media al inicio del TB de 42,40 años (5-78). Las enfermedades reumáticas que presentaban fueron: 45,8% AR, 51,9% SPA y 2,3% AIJ. Hallamos 88 LCITB en los 351 tratamientos que correspondieron a 63 pacientes. La prevalencia en el periodo de estudio de LCITB es del 29,4%. El 25,07% de los tratamientos indujeron lesiones. Un 61,4% de las LCITB se presentaron en el primer fármaco empleado. Las lesiones que obtuvimos fueron: lesiones cutáneas asociadas al tratamiento (LCAT): 41 (46,6%); infecciones 20 (5,7%); lesiones inmunomediadas 26 (29,6%) y 1 nevus melanocítico benigno. Las infecciones más frecuentes fueron las víricas frente las bacterianas o las fúngicas. La prevalencia de herpes zóster en nuestros enfermos fue del 2,3%. 14 (6,5%) pacientes presentaron una psoriasis paradójica (PsP). La aparición de LCITB, fue más frecuente en la AR (18,8%) que en las SPAs (11,48%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,047$ ). Los enfermos con AR presentaron LCITB en un 18,18% frente un 11,48% de SPA. Finalmente, analizando individualmente cada lesión las únicas diferencias significativas se hallaron en el herpes zóster ( $p = 0,02$ ) y el prurito generalizado ( $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** Las LCITB son un efecto adverso frecuente que presenta una variabilidad clínica importante y que provoca frecuentemente una modificación de la pauta de tratamiento. Las LCITB son más frecuentes en la AR que en las SPA, especialmente los herpes zóster y las manifestaciones inmunomediadas.

## 21. VALORES DE CORTE EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE MANO EN PACIENTES CON AR Y EN REMISIÓN CLÍNICA SEGÚN DAS28-VSG, SDAI Y CRITERIOS BOOLEAN ACR/EULAR

M.P. Lisbona<sup>1</sup>, J. Maymó<sup>1</sup>, J. Ares<sup>3</sup>, M. Almirall<sup>1</sup>, M. Navallas<sup>3</sup>, A. Solano<sup>3</sup>, S. Sánchez<sup>2</sup> y J. Carbonell<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Enfermería; <sup>3</sup>Servicio de Radiología. IDIMAS-CRC. Hospital del Mar. Parc Salut Mar. Barcelona.

**Introducción:** El objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide (AR) es alcanzar la remisión clínica. Sin embargo, estudios previos con resonancia magnética de mano (RMm) han demostrado persistencia de inflamación subclínica en pacientes en remisión clínica así como progresión del daño estructural. No se conocen los valores de corte ("cut-offs") de las lesiones inflamatorias en RMm en pacientes con AR y en remisión clínica (Haavardsholm et al. Ann Rheum Dis. 2012;71(Suppl 3):149).

**Objetivos:** Definir los valores de corte de las lesiones inflamatorias en RMm (sinovitis, edema óseo, tenosinovitis e inflamación total) asociadas a la remisión clínica y comparar estos valores de corte entre los diversos índices compuestos de actividad y remisión en pacientes con AR.

**Métodos:** Estudio transversal. Para seleccionar los valores de corte ("cut-offs") se utilizaron las RMm del registro CRC-RM del Hospital del Mar (PSMAR, Barcelona) de pacientes con AR (según criterios de clasificación de la ACR 1987) y con diversos niveles de actividad de la enfermedad. Los pacientes del registro CRC-RM representan a pacientes con AR en general (con enfermedad establecida y de inicio y en tratamiento con FAME y/o terapia biológica). Se registraron las puntuaciones de las lesiones inflamatorias en RMm (sinovitis y edema óseo según el sistema de lectura RAMRIS), la tenosinovitis, la inflamación total (sinovitis + edema óseo + tenosinovitis) y los índices compuestos de actividad de la enfermedad (DAS28-VSG, SDAI y cumplimiento de los criterios boolean ACR/EULAR de remisión). Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se utilizaron para identificar el mejor valor de corte de cada lesión inflamatoria en RMm empleando como patrón de referencia la remisión clínica según DAS28-VSG < 2,6, SDAI < 3,3 y los criterios boolean ACR/EULAR. La exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) y área bajo la curva (ABC, con IC del 95%)) de cada valor de corte y para cada lesión inflamatoria (RAMRIS sinovitis (0-21), RAMRIS edema óseo (0-69), tenosinovitis (0-26) e inflamación total (0-116)) se basó en los resultados estadísticos. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v.15.

**Resultados:** Un total de 388 RMm de 196 pacientes con AR y con diferentes niveles de actividad de la enfermedad según DAS28-VSG fueron incluidos. 119 (30,6%) de las RMm correspondían a pacientes en remisión por DAS28-VSG < 2,6, 22,1% a remisión según SDAI < 3,3 y 21,1% a RMm de pacientes en remisión por criterios boolean ACR/EULAR. En pacientes con AR y en remisión (por DAS28-VSG, SDAI y/o criterios boolean ACR/EULAR) el valor de corte óptimo para sinovitis según RAMRIS fue  $\geq 6$  y para la inflamación total  $\geq 8$ . Para edema óseo y tenosinovitis fueron  $\geq 2$  y  $\geq 5$  respectivamente, en pacientes en remisión según DAS28-VSG < 2,6; sin embargo, estos "cut-offs" fueron inferiores para SDAI y para los criterios boolean ACR/EULAR ( $\geq 1$  para edema óseo y  $\geq 3$  para tenosinovitis). Considerando estos valores de corte, solo el 60-70% de las RMm fueron correctamente clasificadas (tabla).

**Conclusiones:** La validez de los valores de corte de las lesiones inflamatorias (sinovitis, edema óseo, tenosinovitis e inflamación total) en RMm entre los diferentes índices de actividad de la enfer-

Tabla Comunicación 21

Inflamación en RM mano	ROC	Valor de corte	DAS28 = 2,6	Valor de corte	SDAI = 3,3	Valor de corte	ACR/EULAR remisión (boolean)
RAMRIS edema óseo (0-69)	S/E (%)	$\geq 2$	62,1/53,8	$\geq 1$	68,9/51,2	$\geq 1$	68,9/51,2
	VPP/VPN(%)		75,2/38,6		74,4/39,9		83,2/31,9
	ABC (IC95%)		0,60 (0,54, 0,66)		0,62 (0,56, 0,68)		0,60 (0,53, 0,67)
	% aciertos		59,5		62,1		64,9
RAMRIS sinovitis (0-21)	S/E (%)	$\geq 6$	58,4/63,9	$\geq 6$	57,0/67,4	$\geq 6$	56,5/67,1
	VPP/VPN(%)		78,5/40,4		86,0/30,9		86,5/29,3
	ABC (IC95%)		0,64 (0,58, 0,70)		0,64 (0,58, 0,71)		0,63 (0,57, 0,70)
	% aciertos		60,1		59,2		58,8
Tenosinovitis (0-26)	S/E (%)	$\geq 5$	59,1/73,1	$\geq 3$	73,2/60,5	$\geq 3$	72,2/58,5
	VPP/VPN(%)		81,0/38,6		86,7/39,1		86,7/36,1
	ABC (IC95%)		0,71 (0,65, 0,76)		0,69 (0,63, 0,75)		0,69 (0,63, 0,75)
	% aciertos		65,2		70,4		61,1
Inflamación total (0-116)	S/E (%)	$\geq 8$	81,0/47,1	$\geq 8$	79,1/51,2	$\geq 8$	78,8/51,2
	VPP/VPN(%)		77,6/52,3		85,1/41,1		84,2/42,1
	ABC (IC95%)		0,69 (0,63, 0,74)		0,68 (0,62, 0,75)		0,67 (0,60, 0,73)
	% aciertos		62,7		68,9		63,5

medad y la remisión resultó moderada en este estudio. Sin embargo, la remisión clínica definida por índices más estrictos (SDAI y criterios boolean ACR/EULAR) se asoció a valores de corte inferiores para edema óseo y tenosinovitis.

Estudio de investigación en colaboración con Laboratorios Pfizer.

## 22. EFECTO DEL ESTRÉS MECÁNICO EN LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE SUJETOS SANOS: LA SINOVITIS DE LOS LUNES

C. Guillén Astete, C. Sobrino Grande, M. Ahijón Lana, C. Macía Villa y A. Zea Mendoza

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

**Introducción:** La ecografía musculoesquelética viene siendo considerada como herramienta al estudiar pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias debido a su capacidad de detectar sinovitis subclínica. Debido a ello, es imperativo excluir otras causas de sinovitis que pueden presentarse también en población sana. En nuestra experiencia, la realización de actividades físicas extraordinarias no habituales ocurre con mayor frecuencia durante los fines de semana. De acuerdo con ello, parece razonable asumir que el realizar un estudio ecográfico después de un fin de semana puede conducir a la detección de no solo la sinovitis relacionada con una enfermedad crónica inflamatoria sino también aquella relacionada con el ejercicio, sin embargo, hasta donde sabemos no existe ningún estudio que demuestre que la actividad física altera los resultados de una ecografía musculoesquelética en pacientes sanos. El objetivo del presente estudio es el de comparar la proporción de sinovitis detectada por ecografía musculoesquelética en sujetos sanos de acuerdo su autovaloración del nivel de sobre esfuerzo realizado el día previo.

**Métodos:** 407 voluntarios consecutivos fueron enrolados en un periodo de 12 meses y se les realizó una ecografía del carpo, segunda y tercera MCF. Todos los estudios fueron realizados en lunes o viernes. Los sujetos fueron agrupados según reconocieron haber realizado o no un esfuerzo más intenso que los habituales en el día previo. La presencia o ausencia de sinovitis fue comparada en estos grupos y de acuerdo a si se trataba o no de la mano dominante. Todas las ecografías fueron realizadas con una sonda lineal de 10-12 MHz.

**Resultados:** 4,2% de los sujetos examinados en viernes y 30,2% de los examinados en lunes informaron que el día previo habían realizado un esfuerzo físico extraordinario ( $p < 0,001$ , coeficiente de contingencia 0,331). En la mano dominante, las proporciones de hipertrofia sinovial en el carpo, efusión sinovial y señal power Doppler fueron 29,6, 12,6 y 9,1% respectivamente en los sujetos que habían realizado un esfuerzo extraordinario dichas proporciones fueron de 11,1, 5,4 y 3,9% respectivamente en el resto de sujetos ( $p < 0,05$ , en las tres comparaciones). Estas diferencias no se observaron al estudiar la mano no dominante. La presencia de cualquier hallazgo ecográfico indicativo de sinovitis (hipertrofia sinovial o efusión sinovial) fue estadísticamente mayor en pacientes que fueron estudiados en Lunes que aquellos estudiados en viernes (34,9% y 12,1%, respectivamente) y en sujetos que informaron un sobre esfuerzo el día previo comparados con el resto de sujetos (47,7% y 11,5%, respectivamente). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna proporción de los parámetros estudiados cuando se valoró la mano no dominante.

**Conclusiones:** Después de un esfuerzo físico superior a los habituales, la probabilidad de detección de sinovitis es significativamente mayor comparada con sujetos que realizaron actividades habituales. En general, recomendamos realizar los estudios ecográficos tras la actividad habitual para minimizar la posibilidad de detectar sinovitis relacionada con los sobre esfuerzos físicos. En situaciones en las que podamos elegir realizar el estudio ecográfico (investigación, estudio de pacientes sanos) recomendamos la valoración de la mano

no dominante en el caso en el que no podamos evitar realizar el examen lejos de un sobre esfuerzo físico.

## 23. RELACIÓN ENTRE ALGUNAS VARIANTES GENÉTICAS DE INTERLEUQUINA 15 Y LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, PROGRESIÓN RADIOLÓGICA E INTENSIDAD DE TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS DE RECIENTE COMIENZO

M. García-Arias, A. Lamana, A.M. Ortiz, B. Díaz-Sánchez, I. González-Álvaro y R. García-Vicuña

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. IIS La Princesa. Madrid.*

**Introducción:** Recientemente Knevel et al han descrito la asociación de cinco polimorfismos de único nucleótido (SNPs) en el gen de interleuquina 15 (IL15) con diferencias en la progresión radiológica de pacientes con artritis reumatoide (Knevel et al. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1651-7). En este contexto, nuestro grupo describió en 2011 que los niveles séricos elevados de IL15 se asociaban con un peor curso evolutivo y un mayor requerimiento de tratamiento en pacientes con artritis de reciente comienzo (ARC) (González-Álvaro et al. *PLoS ONE.* 2011;6: e29492).

**Objetivos:** Estudiar si los SNPs de IL15 asociados a una mayor progresión radiológica se asocian con la actividad de la enfermedad y la intensidad del tratamiento en una cohorte de ARC.

**Métodos:** Se utilizó la información clínica de las 638 visitas correspondientes a los 171 pacientes con ARC descritos previamente. Se aisló el DNA genómico de muestras de sangre mediante el sistema MagNA Pure LC DNA Isolation (Roche Molecular Biochemicals, Penzberg, Alemania). El genotipo de los SNPs rs2322182, rs4371699, rs6821171, rs7665842 y rs7667746 del gen de IL15 fue determinado mediante sondas Taq-Man específicas (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU) realizando la reacción en cadena de la polimerasa en un termociclador 7900 HT Real-Time (Applied Biosystems). La actividad de la enfermedad se determinó mediante el índice HUPI (Castrejón et al. *Arthritis Care Res.* 2013, en prensa, PMID 23002022), la lectura radiológica se realizó mediante el método de Sharp modificado por Van der Heijde y la intensidad del tratamiento se cuantificó como el número de días de tratamiento con cada fármaco modificador de la enfermedad en los dos primeros años de seguimiento. Para determinar la influencia de los SNPs en la actividad de la enfermedad se realizó un análisis multivariable longitudinal anidado por paciente y visita utilizando el comando xtgee de STATA 12 y para estudiar su relación con la progresión radiológica e intensidad de tratamiento se utilizaron modelos lineales generalizados (comando glm de STATA 12).

**Resultados:** Los pacientes homocigotos de los alelos menores de rs 7665842 (genotipo CC;  $p < 0,01$ ) y de rs 7667746 (genotipo CC;  $p = 0,02$ ) presentan una mayor progresión radiológica. En el caso de rs 4371699 se observó una tendencia no significativa en el mismo sentido. Respecto a la actividad de la enfermedad, fue mayor en los pacientes homocigotos del alelo menor de rs 2322182 (genotipo GG) así como aquellos portadores de, al menos, un alelo T de rs 7667746 ( $p = 0,044$  y  $p = 0,06$ , respectivamente). Los pacientes portadores de un alelo T de rs 7665842 presentan una tendencia no significativa en este sentido. Sin embargo, el tratamiento fue significativamente más intenso en los pacientes homocigotos del alelo menor de rs 7665842 (genotipo TT;  $p = 0,05$ ) y una tendencia similar se observó para el rs 7667746, aunque sin alcanzar significación estadística. Ninguno de los otros SNPs estudiados por Knevel et al (*Ann Rheum Dis.* 2012;71:1651-7) se asoció de forma significativa con las variables de nuestro análisis.

**Conclusiones:** Nuestros resultados reproducen, en parte, los descritos por Knevel et al, ya que demuestran una mayor progresión radiológica en los pacientes homocigotos del alelo C de rs 7665842 y

rs 7667746. Sin embargo, son los pacientes portadores del alelo opuesto (T) de dichos SNPs los que presentan mayor actividad de la enfermedad y los que reciben más tratamiento. Es probable que, como consecuencia, presenten menor progresión radiológica. Son necesarios estudios de validación de estos resultados en poblaciones diferentes y de mayor tamaño.

Este estudio ha sido financiado con las ayudas del ISCIII FIS PI11/00551 y RD08/0075 (RIER) y una ayuda para la investigación independiente de UCB.

#### 24. LA INCOMPATIBILIDAD ENTRE EL ALOTIPO IGG1 DEL PACIENTE Y EL DEL INFlixIMAB SE ASOCIA CON UNA MENOR EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

A. González<sup>1</sup>, A. Montes<sup>1</sup>, E. Pérez-Pampín<sup>1</sup>, J. Narváez<sup>2</sup>, J.D. Cañete<sup>3</sup>, F. Navarro-Sarabia<sup>4</sup>, V. Moreiras<sup>4</sup>, A. Fernández Nebro<sup>5</sup>, M.C. Ordóñez<sup>5</sup>, A. Rodríguez de la Serna<sup>6</sup>, B. Magallares<sup>6</sup>, Y. Vasilopoulos<sup>7</sup>, T. Sarafidou<sup>7</sup>, A.G. Wilson<sup>8</sup>, A. Barton<sup>9</sup>, J. Isaacs<sup>10</sup>, A. Morgan<sup>11</sup> y J.J. Gómez-Reino<sup>1,12</sup>, en nombre de BRAGGGSS

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Clínic. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>5</sup>Hospital Civil. Málaga. <sup>6</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>7</sup>University of Thessaly. Larissa. Grecia. <sup>8</sup>University of Sheffield. Reino Unido. <sup>9</sup>University of Manchester. Reino Unido. <sup>10</sup>University of Newcastle. Reino Unido. <sup>11</sup>University of Leeds. Reino Unido. <sup>12</sup>Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña.

**Introducción:** Los alotipos IgG1 (G1m) son variantes comunes en la población que tienen la capacidad de inducir anticuerpos en individuos con alotipos incompatibles. Los alotipos 1 y 17 están siempre en la misma molécula, el alotipo 2 solo está presente en moléculas que también tienen los alotipos G1m1,17, pero no viceversa; y por último, el alotipo G1m3 nunca está en la misma molécula de IgG1 que los otros tres. Infliximab y adalimumab incluyen los alotipos G1m1,17, por lo que son potencialmente inmunogénicos para los homocigotos para G1m3. Por lo tanto, es posible que los pacientes que expresan los alotipos G1m1,17 tengan una respuesta mejor que los homocigotos para G1m3 (incompatibles).

**Métodos:** Se analizaron dos grupos de pacientes con AR, en el de descubrimiento se incluyeron 206 pacientes de origen español tratados con infliximab (73.3%) o con adalimumab (26.7%); en el de replicación se incluyeron 404 pacientes de origen británico (359) o griego (45) tratados con infliximab (49.3%) o con adalimumab (50.7%). La actividad de la enfermedad fue evaluada basalmente y a los 3, 6 y 12 meses en el grupo de descubrimiento y 6 meses en el de replicación. Los alotipos se identificaron a nivel de ADN mediante minisequenciado de dos posiciones discriminantes, rs1071803 y rs11621259. La similitud entre IgG1 y otros isotipos de IgG hace que se puedan considerar los alotipos G1m1,17 como portador y no portador (o incompatible). Se realizó la asociación de los alotipos con el cambio del DAS28, mediante regresión lineal; y con la respuesta según el criterio EULAR (buen respondedor/no respondedor), mediante regresión logística. Se incluyeron como covariables el DAS28 basal, el sexo y el fármaco.

**Resultados:** Los portadores de los alotipos G1m1,17 fueron buenos respondedores con mayor frecuencia a los 6 meses en el grupo de descubrimiento: 39,1% buenos respondedores vs 27,6% en los incompatibles y 18,5% no respondedores vs 28,7% en los incompatibles,  $p = 0,048$ . También, los pacientes compatibles tuvieron un mayor descenso en el DAS28 a los 6 meses que los incompatibles (2,4 vs 1,7,  $p = 0,02$ ). Al estratificar por fármaco, la asociación solo fue significativa con el cambio en DAS28 en pacientes tratados con infliximab ( $p = 0,03$ ). El grupo de replicación confirmó la asociación en el análisis

estratificado: más buenos respondedores (22,4%) y menos no respondedores (7,8%) entre los compatibles que entre los incompatibles (9,6% buenos respondedores y 12,05% no respondedores,  $p = 0,03$ ), así como mayor disminución de DAS28 a los 6 meses en los compatibles (2,6 vs 2,2,  $p = 0,02$ ). El análisis conjunto mostró cambios significativos en: mayor descenso de DAS28 en los pacientes compatibles que en los incompatibles en conjunto ( $p = 0,008$ ); o para los tratados con infliximab ( $p = 0,003$ ); y mayor frecuencia de buenos respondedores entre los pacientes compatibles, tanto sin estratificar ( $p = 0,036$ ), como en los tratados con infliximab ( $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** Se ha observado y replicado una asociación entre los alotipos de IgG1 de los pacientes con AR y su respuesta al tratamiento con infliximab. Los resultados sugieren que la administración de infliximab en pacientes incompatibles puede inducir anticuerpos anti-alotipo que disminuyan su eficacia. Sin embargo, la ausencia de diferencias significativas en los pacientes tratados con adalimumab indica la necesidad de considerar otras posibilidades.

#### 25. VARIABILIDAD EN LOS HOSPITALES DE DÍA DE REUMATOLOGÍA EN ESPAÑA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PROYECTO VALORA

R. García de Vicuña<sup>1</sup>, C. Martínez Fernández<sup>2</sup>, E. Loza Santamaría<sup>2</sup> y Comité Científico del Proyecto VALORA

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Investigación de la SER.

**Introducción:** El primer paso, imprescindible para mejorar cualquier prestación asistencial, es el conocimiento de su uso real teniendo en cuenta los recursos y peculiaridades del contexto en el que se presta.

**Objetivos:** Describir la variabilidad de los HdD de Reumatología en España, en términos de recursos, organización, gestión, y de aplicación de estándares de calidad. Identificar factores asociados a variabilidad evitable y las barreras para la implantación de dichos estándares

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico (116 centros con HdD seleccionados en 17 CCAA) realizado en dos fases: cuantitativa y cualitativa. En la primera se obtuvieron los datos mediante cuestionario autoaplicado, consensuado por un comité científico y pilotado en 3 centros. Las variables incluyen características del hospital (H), del Servicio y del HdD, para evaluar el grado de cumplimiento de los estándares de calidad (Estructura, Procesos y Resultados), previamente definidos por la SER (ICARO). El estudio cualitativo recogió opiniones y experiencias sobre los HdD en 14 grupos de discusión (GD, 8 de reumatólogos, 4 de enfermería y 2 de pacientes), seleccionados con muestreo teórico. Las sesiones fueron grabadas, transcritas y analizadas con Atlas.ti7. El análisis cuantitativo se realizó con STATA.

**Resultados:** Participaron 71 reumatólogos y 28 enfermeras de 89 Hospitales (H) en 16 CCAA y Melilla, con gran variabilidad de características estructurales (niveles 1-4) donde predominan los H complejos (40% de nivel 4), con una mediana de 4 camas asignadas al Servicio [rango IQ 0-6] y 59 [24-130] ingresos anuales. La mediana de facultativos es 5 [4-8], con 1-4 enfermera/os fijos (76%), y consulta de enfermería en el 52%. El 46% tiene docencia MIR y el 62% de pregrado. La actividad investigadora es habitual con frecuente financiación pública (rango 40-74%). En cuanto a los HdD, el 92% son polivalentes, coordinados por enfermería (50%), reumatólogos (30%), y con médico adscrito al HdD en el 48%. En 2011, la mediana de tratamientos reumatológicos anuales fue 667 [300-1.250], en turnos de mañana (52%) o mañana y tarde (48%). Más del 70% dispone de historia clínica digital, agenda electrónica o apoyo administrativo y el 69% registra los datos protocolizadamente. Las Guías y protocolos clínicos están disponibles en el 88%, pero < 50% cuenta con procedimientos normalizados de trabajo. Respecto a los procesos, el 63% utilizan Manual de organización, pero solo la mitad

tiene Plan de Calidad o de contingencia. Usan Consentimientos Informados el 84%. Los procesos de enfermería están bien definidos, la coordinación con farmacia se considera eficiente y los tiempos de espera asumibles, con visita integrada en el 80%. Sin embargo, solo 1/3 realiza cuestionarios de satisfacción y la presencia del HdD en contenidos formativos pre y postgrado son insuficientes (25 y 40%). En el 91% no hay demora en el acceso al HdD. Más del 90% evalúa la actividad, que incluye costes en el 60%. Solo 18 HdD tienen acreditación de Calidad. Bajo un marco de satisfacción general por su funcionamiento, las barreras detectadas en los GD traducen la incertidumbre de los facultativos por las comisiones reguladoras de fármacos a nivel local y regional; la preocupación por el manejo de la seguridad para enfermería; y los temores por la suspensión o reducción de los tratamientos, para los pacientes.

**Conclusiones:** Existe una notable variabilidad en las características y funcionamiento de los HdD reumatológicos, aunque comparten cierta homogeneidad en algunos estándares de estructura. Sin embargo, se revela mayor polaridad en la implantación de muchos estándares de proceso y resultados. La satisfacción sobre el funcionamiento de los HdD es general, si bien el contexto actual acentúa la incertidumbre y los miedos sobre el futuro inmediato de los mismos. La detección de la variabilidad no justificada ayuda a identificar áreas de mejora que deben ser priorizadas por su relevancia y factibilidad.

## 26. TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA Y POLIARTICULAR: RESULTADOS DE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

S. Bustabad<sup>1</sup>, J.J. Bethencourt-Baute<sup>1</sup>, M. Prieto-Morales<sup>2</sup>, M.E. Peiro-Callizo<sup>3</sup> y M.L. Gamir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Canarias. <sup>2</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

**Introducción:** La interleucina-6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria que se sobreexpresa en los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) y juega un importante papel en la patogénesis de muchas de sus manifestaciones clínicas. Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor, tanto soluble como de membrana, de la IL-6.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo de 14 pacientes con AIJ sistémica y poliarticular que fueron tratados con TCZ como uso compasivo, tras la respuesta insuficiente al metotrexate (n = 9) o tras ineficacia al tratamiento con anti-TNF y abatacept (n = 5). Los pacientes con AIJ sistémica con peso = 30 kg recibieron 8 mg/kg de TCZ cada 2 semanas y los de < 30 kg recibieron 12 mg/kg de TCZ cada 2 semanas. Los pacientes con AIJ poliarticular recibieron 8 mg/kg/mes. Las variables de eficacia y seguridad incluyeron parámetros de laboratorio, recuento articular y el uso corticoides.

**Resultados:** Se trataron con TCZ 7 pacientes con AIJ sistémica (5 mujeres y 2 varones) y 7 AIJ poliarticular (5 mujeres y 2 varones).

La mediana de edad de los pacientes con AIJ sistémica fue de 14 años (rango: 6-34) y el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 6 años (rango: 0,5-31). En los pacientes con AIJ poliarticular la edad media fue de 10 años (rango: 3-16) y la duración media de la enfermedad fue de 1,9 años (rango: 0,5-12). Antes de iniciar la terapia TCZ todos los pacientes con AIJ sistémica y 4 pacientes con AIJ poliarticular recibían corticosteroides (dosis media de 15 y 9 mg/día, respectivamente). La mediana de los valores de los parámetros de laboratorio al inicio del estudio y en los 1, 3 y 6 meses se muestra en la tabla. El porcentaje medio de reducción en el recuento de articulaciones inflamadas después del primer mes de terapia con TCZ, fue del 85,7% ( $\pm$  17,0) y 79,7% ( $\pm$  36,1) en los pacientes con AIJ sistémica y poliarticular, respectivamente. A los 6 meses del tratamiento con TCZ los pacientes presentaron una reducción del 100% en el recuento de articulaciones inflamadas y solo uno de ellos, con AIJ poliarticular, permanecía con dosis bajas de corticosteroides. La incidencia de infecciones fue del 20% y no se observaron infecciones graves. No hubo cambios significativos en los niveles de colesterol y triglicéridos.

**Conclusiones:** TCZ es muy eficaz y bien tolerado en pacientes con AIJ sistémica y AIJ poliarticular en la práctica clínica habitual. Una disminución marcada en los signos y síntomas de la AIJ se observó después de un mes de tratamiento. Aunque, de momento, solo existe la aprobación para la AIJ sistémica, nuestros resultados indican que TCZ debe también considerarse en pacientes AIJ poliarticular.

## 27. TERAPIA BIOLÓGICA EN AORTITIS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 24 PACIENTES

J. Loricera<sup>1</sup>, R. Blanco<sup>1</sup>, S. Castañeda<sup>2</sup>, A. Humbría<sup>2</sup>, J. Calvo<sup>3</sup>, E. Aurrecochea<sup>3</sup>, I. Rúa-Figueroa<sup>4</sup>, N. Ortego<sup>5</sup>, M. Mínguez<sup>6</sup>, G. Herrero-Beaumont<sup>7</sup>, B. Bravo<sup>8</sup>, J. Rosas<sup>9</sup>, J. Narváez<sup>10</sup>, J. Calvo<sup>11</sup>, R. Ariza<sup>12</sup>, M. Freire<sup>13</sup>, E. Peiró<sup>1</sup>, V. Calvo-Río<sup>1</sup>, F. Ortiz-Sanjuán<sup>1</sup> y M.A. González Gay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IFIMAV. Santander. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Princesa. IIS-Princesa. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de Sierrallana. Torrelavega. <sup>4</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas. <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital San Cecilio. Granada. <sup>6</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario San Juan. Alicante. <sup>7</sup>Laboratorio de Patología Osteoarticular. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>8</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. <sup>9</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de la Marina Baixa. Villajoyosa. <sup>10</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. <sup>11</sup>Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. <sup>12</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>13</sup>Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario A Coruña.

**Objetivos:** La aortitis inflamatoria es una entidad grave que puede presentarse de forma aislada o asociada a otros síndromes y que con frecuencia es refractaria al tratamiento inmunosupresor habitual.

Tabla Comunicación 26

	Parámetro	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
AIJ sistémica	VSG (mm/hr)	75,0 (35-117)	11,0 (2-19)	9,0 (6-15)	11,0 (5-52)
	PCR (mg/dL)	49,6 (12,1-98,5)	1,0 (0,2-11,2)	1,0 (0,2-3,1)	12,3 (0,0-32,9)
	Hb (g/dL)	12,0 (9,4-12,6)	13,0 (12,0-13,8)	13,5 (12,6-14,2)	13,0 (11,8-14,3)
	Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> )	10.500 (8.260-14.300)	3.730 (2.720-11.300)	2.680 (1.050-11.700)	2.800 (1.700-11.700)
	GPT (U/L)	23,0 (8-98)	35,5 (16-286)	19,0 (10-62)	20,0 (10-53)
AIJ poliarticular	VSG (mm/hr)	36,0 (5-88)	6,0 (1-32)	10,0 (2-15)	10,0 (2-15)
	PCR (mg/dL)	11,9 (0,2-26,5)	0,3 (0,0-10,2)	0,2 (0,0-5,2)	0,2 (0,0-6,5)
	Hb (g/dL)	11,6 (9,0-14,3)	12,0 (9,6-14,0)	13,0 (9,4-13,9)	13,1 (10,1-13,4)
	Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> )	4.700 (2.640-18.650)	2.990 (1.950-5.250)	3.430 (2.580-3.900)	3.550 (1.950-7.180)
	GPT (U/L)	19,0 (8-24)	21,5 (9-44)	22,0 (10-35)	25,0 (10-90)

Nuestro objetivo fue valorar la eficacia y efectos secundarios de la terapia biológica en la aortitis inflamatoria.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de 24 pacientes con aortitis de diferente etiología. El diagnóstico de aortitis se fundamentó en una prueba de imagen (angio TAC o RM, angiografía, PET o ecocardiograma).

**Resultados:** Los 24 pacientes (21 mujeres/3 hombres) tenían una edad media  $\pm$  DE de 47,8  $\pm$  19,9 años. Las etiologías subyacentes fueron: arteritis de Takayasu (TKY) (13 casos), arteritis de células gigantes (ACG) (5 casos), policondritis recurrente (1 caso), sarcoidosis (1 caso), colitis ulcerosa (1 caso), síndrome de Sjögren (1 caso), enfermedad de Behçet (1 caso) e idiopática (1 caso) (tabla). De los 23 pacientes, en 3 casos hubo que suspender la terapia biológica: una ACG con tocilizumab (TCZ) por neutropenia, 1 ACG con infliximab (IFX) por reacciones infusionales y 1 TKY con IFX por varias

neumonías. De los 20 pacientes que permanecen con terapia biológica, 9 están con TCZ (5 TKY, 3 ACG y una aortitis idiopática); 6 con IFX (4 TKY, 1 Behçet y 1 policondritis recurrente); 2 pacientes están con etanercept (2 TKY); 2 con rituximab (1 TKY y 1 síndrome de Sjögren) y los otros 2 con adalimumab (1 colitis ulcerosa y 1 sarcoidosis). Asimismo, en 6 casos ha existido un "switching" de un biológico a otro; en 5 casos debido a la ineficacia y en 1 caso por reacción alérgica. Tras una mediana [intercuartil 25-75] de seguimiento de 15 [11-36] meses, se observa una mejoría clínica y analítica con disminución de la VSG (47,1  $\pm$  28,9 mm/1ªh a 17,4  $\pm$  16,2 mm/1ªh). Todo ello permitió un descenso en la dosis de corticoides (prednisona: de 27,6  $\pm$  17,7 mg/día a 6,5  $\pm$  3,0 mg/día).

**Conclusiones:** La terapia biológica parece ser una opción eficaz en las aortitis inflamatorias refractarias al tratamiento inmunosupresor habitual.

Tabla Comunicación 27

Caso	Edad/ Sexo	Etiología	Último biológico (dosis inicio)	Inmunosupresores y biológicos previos	Esteroides (Inicio biológico)*	Esteroides (última consulta)*	PCR/VSG** (inicio biológico)	PCR/VSG** (última consulta)	Seguimiento con último biológico (meses)	Efectos secundarios graves
1	27/M	TKY	IFX 3 mg/kg/0,2,6 y cada 8 sem	MTX	0	0	0,4/34	0,1/24	14	Ninguno
2	44/M	TKY	IFX 5 mg/kg/0,2,6 y cada 8 sem	MTX, CYM, micofenolato	25	5	2,6/54	2,8/34	90	Ninguno
3	33/M	TKY	IFX 5 mg/kg/ 0,2,6 y cada 8 sem	MTX, CYM, clorambucil	5	5	6,8/67	1/20	54	Ninguno
4	43/M	TKY	IFX 3 mg/kg/ 0,2,6 y cada 8 sem	MTX, CYM, AZA	5	5	0,4/26	0,3/23	78	Suspendido por neumonía
5	46/M	TKY	IFX 5 mg/kg/ 0,2,6 y cada 8 sem	MTX, CYM, micofenolato	60	10	2,6/ND	0,3/ND	36	Ninguno
6	7/M	TKY	TCZ 8 mg/kg/2 sem	MTX, CYM, micofenolato, IFX, ETN	30	0	12/72		24	Ninguno
7	57/M	TKY	TCZ 8 mg/kg/4 sem	CYM	45	5	3,33/99	0,25/2	18	Ninguno
8	16/M	TKY	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX, ADA	50	7,5	0,5/14	ND/ND	12	Ninguno
9	45/M	TKY	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX, AZA, micofenolato, IFX	25	0			13	Ninguno
10	41/M	TKY	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX, ADA	40	ND	3,7/29	ND/ND	3	Ninguno
11	30/M	TKY	ETN 50 mg/sem	MTX, IFX	15	7,5	1,3/32	0,7/21	ND	Ninguno
12	32/M	TKY	ETN 50 mg/sem	MTX	50	5	ND/ND	ND/ND	15	Ninguno
13	42/M	TKY	RTX 1 g ( $\times$ 2)	MTX, AZA, ciclosporina A, IFX	60	15	7,9/57	0,7/12	6	Ninguno
14	77/M	ACG	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX	10	ND	3,7/120	ND/ND	1	Ninguno
15	65/M	ACG	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX	17,5	0			20	Suspendido por neutropenia
16	67/M	ACG	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX	10	7,5	1,9/44	1,45/13	4	Ninguno
17	74/M	ACG	TCZ 8 mg/kg/4sem	MTX	0	0	0,8/46		11	Ninguno
18	66/M	ACG	IFX 5 mg/kg/0,2,6 y cada 8 sem	MTX, AZA, micofenolato	12,5	2,5	5,5/40	0,8/21	12	Suspendido por reacción infusional
19	40/M	Policondritis recurrente	IFX 5 mg/kg/0,2,6 y cada 8 sem	MTX, AZA, CYM	20	5	6,4/93	0,81/24	69	Ninguno
20	72/M	Sd, Sjögren	RTX 375 mg/m <sup>2</sup> /4sem	Ninguno	0	0	0,8/61	0,89/69	9	Ninguno
21	70/M	Colitis ulcerosa	ADA 40 mg/14días	Sulfasalazina	15	5	0,1/12	0,43/13	19	Ninguno
22	21/V	Behçet	IFX 5 mg/kg/0,2,6 y cada 8 sem	AZA, CYM	ND	ND	ND/ND	ND/ND	36	Ninguno
23	57/V	Sarcoidosis	ADA 40 mg/14 días	MTX	30	6,25			21	Ninguno
24	75/V	Idiopática	TCZ 8 mg/kg/4sem	Ninguno	0	0	ND/ND	ND/ND	17	Ninguno

TCZ: tocilizumab; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; RTX: rituximab; MTX: metotrexato; AZA: azatioprina; ND: no datos, CYM: ciclofosfamida, \*Dosis equivalente de prednisona en mg/día, \*\*PCR (mg/dL)/VSG (mm en 1ª hora).

## 28. CRITERIOS DE DERIVACIÓN DESDE REUMATOLOGÍA A FISIOTERAPIA Y REHABILITACIÓN

M. Gobbo<sup>1</sup>, E. Marco<sup>2</sup>, S. López Medina<sup>3</sup>, P. Ortega García<sup>3</sup>, C. Zubizarreta<sup>4</sup>, I. Inhiesta<sup>5</sup>, C. Hidalgo<sup>6</sup>, C. Delgado<sup>7</sup>, C. Tornero<sup>8</sup>, F. Díaz<sup>9</sup>, S. Lerma<sup>10</sup>, E. de Dios<sup>11</sup>, J. Martínez<sup>12</sup>, M.J. García Neila<sup>13</sup>, G. Kürländer Arigón<sup>14</sup>, E. Pérez Pampín<sup>15</sup>, F. Medina<sup>16</sup>, G. Díaz Moya<sup>17</sup>, B. Joven<sup>18</sup> y A. Romero Pérez<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Sociedad Española de Reumatología.

<sup>2</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>4</sup>Hospital de Sierrallana. Torrelavega. <sup>5</sup>Hospital de Basurto. Bilbao. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>8</sup>Hospital Morales Meseguer. Murcia. <sup>9</sup>Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya. <sup>10</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>11</sup>ASAPAR y Mutua de Accidentes. Madrid. <sup>12</sup>Centro de Salud Lavadores. Vigo. <sup>13</sup>ASAPA. <sup>14</sup>Hospital La Paz. Madrid. <sup>15</sup>Hospital Clínico de Santiago. A Coruña. <sup>16</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. <sup>17</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>18</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>19</sup>Hospital General de Jaén.

**Tabla 1 Comunicación 28**

Criterios de derivación de pacientes desde reumatología a fisioterapia

¿Qué signos indican que es conveniente derivar al paciente a fisioterapia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aparición y/o rápida evolución de deformidades osteoarticulares que repercuten en la funcionalidad.</li> <li>- Atrofia muscular asociada a pérdida de función.</li> <li>- Pérdida de la expansión torácica y/o alteración en la capacidad vital y volúmenes pulmonares.</li> <li>- Pérdida del rango de movimiento articular con limitación funcional.</li> <li>- Secuelas físicas postquirúrgicas.</li> </ul>
¿Qué debemos preguntar para valorar la conveniencia de derivar a Fisioterapia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Presenta el paciente importante limitación de la movilidad?</li> <li>- ¿Tiene el paciente a causa de su enfermedad dificultades para mantener su actividad normal?</li> <li>- ¿Tiene el paciente deformaciones recientes en las articulaciones?</li> <li>- ¿Ha realizado en el pasado con éxito tratamientos fisioterapéuticos?</li> </ul>
¿Cuándo se debe derivar un paciente a fisioterapia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando haya pérdida de movilidad de las articulaciones</li> <li>- Cuando haya pérdida de capacidad funcional.</li> <li>- Cuando la respuesta al tratamiento médico sea insuficiente</li> </ul>
¿Qué pacientes son susceptibles de beneficiarse más con la intervención del fisioterapeuta y obtener unos mejores resultados?	<p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con nivel socio-cultural medio alto son los que mejor responden, no obstante todos los pacientes con capacidad para comprender el tratamiento y las pautas de ejercicio son susceptibles de beneficiarse del tratamiento fisioterápico.</li> <li>- Diagnóstico precoz y poco tiempo de evolución, fases iniciales de deformidad y afectación articular.</li> <li>- Colaboradores, implicados en su autocuidado.</li> <li>- Bien clasificados, con un diagnóstico claro y establecido.</li> <li>- Pacientes con frecuentes o largas bajas laborales por enfermedad reumática.</li> </ul>
¿Qué medidas facilitan una buena derivación y una colaboración estrecha con fisioterapia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir listas de espera, el tiempo desde la derivación hasta la atención, mejorar la accesibilidad y establecer protocolos que faciliten la derivación.</li> <li>- Integrar al fisioterapeuta en la atención de los enfermos con afectación articular, mejorando la comunicación con otros profesionales y con los pacientes.</li> <li>- Aumentar el número de fisioterapeutas por paciente.</li> <li>- Mejorar la formación de los fisioterapeutas en enfermedades reumáticas y diseñar protocolos específicos para el manejo de la afectación articular de este tipo de pacientes.</li> <li>- Mejorar los conocimientos de especialistas y pacientes sobre la labor del fisioterapeuta.</li> </ul>

**Introducción:** Las enfermedades reumáticas presentan características propias como son la cronicidad, y la incapacidad y dolor asociados a la mayoría de ellas, que las hacen subsidiarias de beneficiarse de la actuación de otros profesionales, distintos a los reumatólogos, cuya labor complementa y apoya la de éstos. Sin embargo esta colaboración potencial entre distintas disciplinas se ve mermada por la falta de unos criterios que permitan conocer fácilmente cuándo los pacientes deben ser derivados.

**Objetivos:** Desarrollar criterios de derivación desde reumatología a fisioterapia y rehabilitación, que permitan: identificar los signos de alerta para derivación, valorar correctamente estos signos, y establecer los criterios para decidir la derivación.

**Métodos:** Para el desarrollo de los criterios se utilizó metodología cualitativa (grupos nominales). En los grupos se involucraron 19 profesionales, 9 reumatólogos, 5 rehabilitadores y 5 fisioterapeutas, con perfiles representativos en cuanto a distribución geográfica, sexo, edad, años de experiencia profesional, años de experiencia en reumatología y años de colaboración con otros profesionales. Los grupos fueron moderados por un experto en metodología cuali-

**Tabla 2 Comunicación 28**

Criterios de derivación de pacientes desde reumatología a rehabilitación.

¿Qué signos indican que es conveniente derivar al paciente a Rehabilitación?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de la movilidad articular.</li> <li>- Dolor no controlado con tratamiento farmacológico.</li> <li>- Debilidad muscular.</li> <li>- Alteración de la marcha.</li> <li>- Síndrome de desacondicionamiento físico secundario a enfermedad reumática.</li> <li>- Alteraciones del sistema músculo esquelético que cursen con discapacidad.</li> </ul>
¿Qué debemos preguntar para valorar la conveniencia de derivar a Rehabilitación?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Ha tenido que modificar o prescindir de alguna actividad física que venía realizando por dolor/limitación?</li> <li>- ¿Ha notado dificultad/enlentecimiento/imposibilidad para realizar alguna actividad doméstica, laboral o de relación habituales de su vida diaria?</li> </ul>
¿Cuándo se debe derivar un paciente a Rehabilitación?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si el rango de movimientos de alguna articulación es limitado a pesar del control inflamatorio</li> <li>- Si es claramente necesario recuperar fuerza y tono muscular.</li> <li>- Si hay alteraciones respiratorias, del equilibrio, o complicaciones neurológicas derivadas de la enfermedad o de su tratamiento</li> <li>- Si hay deformidades vertebrales (escoliosis, cifosis, hiperlordosis)</li> <li>- Si el paciente ha pasado por una cirugía ortopédica recientemente.</li> <li>- Para valoración de la discapacidad, necesidad de material ortoprotésico y/o ayudas técnicas</li> </ul>
¿Qué pacientes son susceptibles de beneficiarse más con la intervención del rehabilitador y obtener unos mejores resultados?	<p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con un nivel cognitivo adecuado para realizar los tratamientos.</li> <li>- Colaboradores y que entiendan la finalidad de su derivación al servicio de rehabilitación comprometiéndose a realizar los ejercicios y pautas indicadas una vez que son dados de alta de dicho servicio.</li> <li>- Sin alteraciones psiquiátricas o psicológicas que les impidan participar de forma activa en su tratamiento.</li> <li>- Con buen apoyo familiar.</li> </ul>
¿Qué medidas facilitan una buena derivación y una colaboración estrecha con rehabilitación?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejorar la accesibilidad: proximidad al centro de tratamiento, adaptación flexible de horarios, facilitar el desplazamiento del paciente, posibilidad de hacer rehabilitación en los centros de salud, etc.</li> <li>- Disminuir las listas de espera.</li> <li>- Mejorar la información que se proporciona a los pacientes.</li> <li>- Conocimiento compartido de las actuaciones de cada profesional (colaboración interdisciplinar)</li> </ul>

tativa. En la dinámica cada profesional presentó independientemente sus propuestas de criterios clave. Estos criterios se valoraron y graduaron, también de modo individual, con una escala Likert (0 mínima relevancia- 5 máxima relevancia). Posteriormente se realizó un proceso iterativo para: argumentar las discrepancias, descartar los criterios en los que no había acuerdo, consensuar los puntos claves considerados más relevantes para responder a los objetivos propuestos, y sintetizar su redacción. El resultado final fue circulado entre los miembros de los grupos, y adicionalmente entre otros 39 profesionales (15 reumatólogos, 5 psicólogos, 5 terapeutas ocupacionales y 5 enfermeros), que revisaron los contenidos para evitar el solapamiento con los criterios de derivación a otras especialidades. Además de consensuar los objetivos principales, y utilizando la misma metodología, se establecieron los aspectos que identifican qué pacientes podrían beneficiarse más y qué medidas permiten optimizar la derivación.

**Resultados:** Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

**Conclusiones:** La implantación en los servicios de reumatología de los criterios de derivación propuestos podría ser una medida sencilla para facilitar la interacción con rehabilitación y fisioterapia, y mejorar la atención y la satisfacción de los cuidados a los pacientes reumáticos. Sería preciso explorar en futuros estudios la utilidad de estos criterios para ambos profesionales, y su influencia en el estado de salud y la satisfacción de los pacientes.

## 29. LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS SON DIRECTOS INDUCTORES DE LA INFLAMACIÓN Y EL ESTRÉS OXIDATIVO, CON EFECTOS ESPECÍFICOS SOBRE CADA SUBTIPO CELULAR DE LOS LEUCOCITOS DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

N. Barbarroja<sup>1</sup>, P. Ruiz Limón<sup>1</sup>, C. Pérez Sánchez<sup>1</sup>, M.A. Aguirre<sup>1</sup>, R. Carretero Prieto<sup>1</sup>, A. Rodríguez Ariza<sup>1</sup>, P. Font<sup>1</sup>, M.J. Cuadrado<sup>2</sup>, E. Collantes Estévez<sup>1</sup> y C. López Pedrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación y Servicio de Reumatología. IMIBIC/Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup>Lupus Research Unit. St Thomas Hospital. Londres. Reino Unido.

**Introducción:** Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCPs) son los auto-anticuerpos más específicos de pacientes con artritis reumatoide (AR). Hasta hoy, ningún estudio ha evaluado su efecto directo en los leucocitos y su relación con el desarrollo de aterogénesis y enfermedad cardiovascular (CVD) observadas en estos pacientes.

**Objetivos:** Investigar el efecto del tratamiento in vitro con los anticuerpos anti-CCPs en la inducción del estado pro-oxidativo e inflamatorio de los leucocitos de pacientes AR, y su relación con el desarrollo de la inflamación crónica y aterogénesis temprana característica de estos pacientes.

**Métodos:** En este estudio se incluyeron 53 pacientes con AR y 31 donantes sanos. Como marcador de aterosclerosis se analizó el grosor de la íntima media carotídea (CIMT), y se evaluaron también marcadores de riesgo ateroesclerótico/CVD. Mediante citometría de flujo se analizaron en monocitos, linfocitos y neutrófilos distintos factores procoagulantes, marcadores de activación celular, niveles de peróxidos y peroxinitritos, glutatión (GPx) y potencial de membrana mitocondrial (PMM). En el plasma se analizaron marcadores de estrés oxidativo (capacidad antioxidante total, óxido nítrico y nitración de proteínas tirosina) e inflamación (diversas interleucinas, IFN, VEGF, MCP-1, MIP-?, MMP-13, sP-selectina y tPA). Para elucidar el origen celular de las moléculas inflamatorias detectadas en plasma se realizó RT-PCR en las tres poblaciones celulares. Por último, se aislaron anti-CCPs de plasma de pacientes con AR y se trataron in vitro monocitos, linfocitos y neutrófilos aislados de controles sanos.

**Resultados:** Se hallaron niveles elevados de factores proinflamatorios (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17a, MCP-1, MIP-A, Sp-selectina) y óxido nítrico en plasma de pacientes AR comparado con controles. Por el contrario, la capacidad antioxidante y la nitración de proteínas tirosina estaba disminuida. Los elevados títulos de anti-CCPs se asociaron a la elevada expresión de estos marcadores protrombóticos, pro-inflamatorios, estrés oxidativo y CIMT patológico. Los monocitos y neutrófilos de pacientes con AR presentaban niveles elevados de peroxinitritos y peróxidos, mayor despolarización de la membrana mitocondrial y baja actividad GPx. También mostraron una mayor expresión de marcadores de activación celular comparada con controles sanos. EL análisis de ARNm de moléculas proinflamatorias mostró que cada subtipo celular tenía un perfil de expresión específico. El tratamiento in vitro con los anti-CCPs apoyó los resultados observados in vivo en los pacientes con AR y confirmó los distintos efectos de los anti-CCPs en los subtipos de leucocitos.

**Conclusiones:** 1) Los anticuerpos anti-CCPs inducen directamente inflamación y estrés oxidativo en leucocitos de pacientes con AR. 2) Los efectos de los anti-CCPs en los leucocitos son distintos según el subtipo celular, siendo los monocitos los más implicados en el estado protrombótico, pro-oxidativo e inflamatorio, los linfocitos en la inflamación y los neutrófilos en el estrés oxidativo. 3) El conocimiento de los efectos específicos producidos por los anti-CCPs permitirá el desarrollo de una terapia dirigida celular prometedora para la prevención de aterosclerosis y CVD en pacientes con AR. Financiado por: P08-CVI-04234, PI12/01511, Sociedad Española de Reumatología.

## 30. FACTORES ASOCIADOS CON EVENTOS ADVERSOS EN ARTRITIS REUMATOIDE

A.B. Rodríguez-Cambrón, R. Peña, Z. Rosales, E. Toledano, E. Pato, J.M. Leal, P. Macarrón, L. Abásolo y J.A. Jover

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Introducción:** Hay un alto riesgo de eventos adversos (EA) en la práctica diaria en Reumatología, la mayoría en relación con el uso de fármacos inmunosupresores en pacientes con enfermedades autoinmunes. Existe una gran dificultad para registrar los EA en la práctica clínica habitual y para analizarlos con los sistemas de información tradicional.

**Objetivos:** Analizar los factores de riesgo independientes asociados a la aparición de EA en la práctica clínica habitual registrados mediante un sistema informatizado de información y análisis de eventos adversos (SNAIEA).

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional desde octubre de 2010 hasta octubre de 2011. Sujetos: pacientes vistos durante este periodo en el servicio de reumatología de un hospital terciario de Madrid con diagnóstico artritis reumatoide (AR) en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y/o agentes biológicos (AB). Variable principal: EA de los pacientes en tratamiento con FAME y/o AB durante el periodo de estudio. Variables secundarias: edad, sexo, grado de discapacidad, duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad, tratamientos utilizados. Análisis: se usaron modelos de regresión de Cox bivariados y multivariados para buscar factores independientes asociados con el desarrollo de EA. Los resultados se muestran como Hazard ratio (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

**Resultados:** 1.202 pacientes con AR (78% mujeres, edad media 62 ± 5 años, media de duración de la enfermedad de 10 ± 8,6 años) tomaban al menos un FAME o AB. De ellos 31 (2,6%) tomaban solo AB, 217 (18%) tratados con AB y FAMES y los 954 restantes tratamiento con FAME en monoterapia o combinación. El modelo multivariado para el desarrollo de EA incluía: sexo (HR: 1,42; IC95% 0,9-2,17), edad (HR: 1,02; IC95% 1-1,03), duración de la enfermedad

(HR: 0,97; IC95% 0,95-0,99), discapacidad grave (HR: 2,32; IC95% 1,26-4,29), toma de corticoides (HR: 2,12; IC95% 1,28-3,51), antiinflamatorios (HR: 1,47; IC95% 1,03-2,09) y terapia combinada frente a monoterapia (HR: 2; IC95% 1,15-3). La toma de biológicos no alcanzó significación estadística (HR: 1,3; IC95% 0,8-1,9;  $p = 0,18$ ). Se desarrolló un sub-análisis incluyendo solo pacientes con terapia combinada ( $n = 429$ ) para valorar qué combinación de terapias tenían más riesgo de EA: las combinaciones de LEF/AM (HR: 1,9,  $p = 0,03$ ) y MTX/LEF (HR: 1,94, IC95% 1,2-3,1) tuvieron más riesgo de desarrollar EA frente al resto de combinaciones, mientras que la toma de MTX/AB (HR: 0,5;  $p = 0,02$ ) fue la de menor riesgo.

**Conclusiones:** Los pacientes mayores, con discapacidad severa, menor duración de la enfermedad, uso concomitante de AINE y/o corticoides, uso de LEF, terapia combinada (especialmente MTX/LEF y LEF/AM) tienen mayor riesgo de eventos adversos. Una clara ventaja de MTX/AB es que es la combinación que menor riesgo de eventos adversos presenta, en comparación con el resto de las combinaciones.

### 31. INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES AFECTOS DE ARTRITIS REUMATOIDE SEGUIDOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO: 28 AÑOS DE EXPERIENCIA

O. Fontseré, L. Rodríguez-Rodríguez, J. Ivorra, L. Abásolo, I. González, J.M. Leal, R. Peña-Blanco, M. Blanco, C. Lajas y J.A. Jover

*Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad autoinmune más frecuente en la población española, con una prevalencia en torno al 0,5%. Es además una enfermedad asociada a un aumento de mortalidad y una reducción de la esperanza de vida.

**Objetivos:** Describir la supervivencia de los pacientes diagnosticados de AR, en seguimiento en consultas externas por nuestro servicio de reumatología y analizar factores asociados a la mortalidad.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional longitudinal retrospectivo de 28 años de seguimiento. Se incluyeron a los pacientes diagnosticados de AR que fueron o son seguidos en consultas de reumatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Se aplicaron técnicas de supervivencia para estimar la tasa de mortalidad. El tiempo de exposición se definió como el intervalo de tiempo desde la fecha de diagnóstico de AR y la fecha de fallecimiento (obtenida a partir de Índice Nacional de Defunciones) o el 1 de octubre de 2012 (momento en el que se obtuvo dicho índice). La incidencia de mortalidad fue estimada dividiendo el número de fallecimientos ocurridos durante el seguimiento entre el número de personas-año de exposición. Los datos fueron expresados por cada 1.000 pacientes/año, con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Modelos bivariados de regresión de Cox fueron generados para estudiar los factores asociados a mortalidad. Los resultados fueron expresados mediante hazard ratios (HR) e IC95%.

**Resultados:** En total fueron incluidos en el estudio 2.610 pacientes, el primero de ellos diagnosticado en abril de 1984, y el último en febrero de 2012. Las principales características socio-demográficas de los pacientes están incluidas en la tabla. Durante el seguimiento, fallecieron 644 pacientes, de los cuales se disponemos fecha de fallecimiento de 575 individuos. Las causas de mortalidad fueron registrada en 229 pacientes, siendo las más frecuentes infección (29,3%), cáncer (26,2%), cardiovascular (25,8%), pulmonar (6,6%), renal (3,5%) y otras (8,6%). La incidencia de mortalidad fue de 21 fallecidos por cada 1.000 pacientes y año, con un IC95% [19-23], y tras un seguimiento de 18.729 personas año. Asociadas a una mayor tasa de mortalidad encontramos el sexo masculino (HR 1,93 IC95% [1,56-2,37],  $p < 0,001$ ), y ser factor reumatoide positivo (FR; 1,41 IC95% [1,09-1,82],  $p = 0,008$ ). La presencia de anticuerpos anti péptido citrulinado no se asoció a un mayor riesgo de mortalidad (HR 0,94 IC95% [0,55-1,61],  $p = 0,83$ ).

Característica	
Mujeres, n (%)	1.951 (74,75)
Edad diagnóstico AR, X (RIC)	60 (48-70)
FR positivo, n (%)	1.653/2.483 (66,6)
Anti-CCP positivo, n (%)	641/1.336 (48,0)

**Conclusiones:** La incidencia de mortalidad en nuestra población de AR es de 21 casos por 1.000 pacientes año. El riesgo de fallecimiento aumenta en el sexo masculino y en individuos FR positivo.

### 32. INTERLEUCINA 6 Y AFECCIÓN VASCULAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

J.J. Alegre Sancho<sup>1</sup>, M. Robustillo Villarino<sup>1</sup>, J.M. Zaragoza García<sup>2</sup>, F. Gil Latorre<sup>1</sup>, V. Cubero Tarín<sup>1</sup>, C. Feced Olmos<sup>1</sup>, I. de la Morena Barrio<sup>1</sup>, D. Ybáñez García<sup>1</sup>, E. Valls Pascual<sup>1</sup>, M.A. Martínez Ferrer<sup>1</sup>, J.E. Oller Rodríguez<sup>1</sup>, E. Vicens Bernabeu<sup>1</sup>, E. Rodilla Sala<sup>3</sup> y M.T. Tuzón Segarra<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. <sup>4</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

**Introducción:** Se considera que la interleucina 6 (IL6) es una de las citoquinas con mayor protagonismo en la patogenia de la Esclerosis Sistémica (ES), particularmente en los primeros años de evolución de la misma. Se ha relacionado con la actividad inflamatoria y con manifestaciones fibróticas (afección cutánea extensa, fibrosis pulmonar [EPID]), así como con determinados autoanticuerpos (anti-Scl70 y anti-RNA polimerasa III). Se ha comunicado también su asociación a la aparición de úlceras digitales isquémicas (UDI) e hipertensión pulmonar (HP).

**Objetivos:** Evaluar la posible utilidad de la determinación de IL-6 plasmático en pacientes con ES, como marcador de la afección vascular propia de la enfermedad. Explorar su posible relación con otras manifestaciones y marcadores biológicos de la ES.

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal, con componentes analíticos, en el que se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes diagnosticados de ES cutánea limitada (ESL), ES cutánea difusa (ESD), síndrome de solapamiento y ES precoz (ESp), y a los que se les solicitó una determinación de IL6 plasmática. El estudio analítico se complementó con la determinación de marcadores biológicos de actividad y de riesgo vascular y autoanticuerpos específicos. Se recogieron diferentes variables relacionadas con la enfermedad a partir de la revisión de la Historia Clínica. Simultáneamente, se procedió a la revisión clínica de los pacientes, se recogió el score cutáneo de Rodnan modificado (mRSS), la flexión y la extensión media de los dedos, una medida de la apertura bucal, los hallazgos de la capilaroscopia periungueal, el sHAQ y el Cochin Hand Function Score (CHFS). A continuación, un cirujano vascular, ciego al resto de hallazgos, realizó una ecografía carotídea recogiendo la medida del Grosor Intima-Media (GIM) y la existencia de placas de ateroma. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics 17.0, utilizando el coeficiente de correlación de Spearman para comparar variables cuantitativas, las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para comparar éstas con variables categóricas, y el estadístico  $\chi^2$  para comparar variables cualitativas.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 47 pacientes (29 con ESL, 8 con ESD, 2 con ESp, y 8 síndromes de solapamiento), predominantemente mujeres (90%), con una edad media de  $56 \pm 15$  años, y una media de  $11 \pm 9$  años de evolución de la ES. El mRSS medio fue de  $8 \pm 8$  (0-35). El 28% de los pacientes tenían antecedentes de UDI, 9% HP, 40% EPID, 12% afección cardíaca y 30% afección digestiva. El GIM medio fue de  $0,6 \pm 0,15$  (0,44-1,09). 11% tenían placas de ateroma en carótida. Las concentraciones plasmáticas medias de IL6 fueron

de  $4 \pm 4$  (0-20) pg/mL. Las concentraciones de IL6 se correlacionaron con la presión sistólica en arteria pulmonar ( $r = 0,583$ ), y se asociaron a la presencia de áreas avasculares en la capilaroscopia ( $p = 0,001$ ). No se asociaron a la presencia de UDI ni al hallazgo de placas de ateroma en la eco carotídea. Tampoco se demostró una correlación con el GIM. En relación con el resto de variables analizadas, la IL6 se relacionó con PCR ( $r = 0,425$ ), PCR ultrasensible ( $r = 0,455$ ), fibrinógeno ( $r = 0,450$ ), sHAQ ( $r = 0,449$ ), y tiempo de evolución de la enfermedad ( $r = 0,434$ ). La correlación fue negativa con la albúmina ( $r = -0,629$ ). Se asoció, asimismo, a la presencia de manifestaciones digestivas ( $p = 0,035$ ), contracturas articulares ( $p = 0,04$ ) y anticuerpos anti Scl70 ( $p = 0,002$ ). Las concentraciones de IL6 fueron, en cambio, más bajas en pacientes con anticuerpos anticentrómero positivos ( $p = 0,01$ ).

**Conclusiones:** La IL6 se comporta en pacientes con ES no solo como marcador subrogado de inflamación y de fibrosis, sino también de afección microvascular. Estos resultados se deberían tener en cuenta en el planteamiento de futuros ensayos clínicos con la IL6 como diana terapéutica en el tratamiento de la enfermedad.

### 33. TERAPIA BIOLÓGICA A CORTO Y LARGO PLAZO EN LAS UVEÍTIS REFRACTARIAS DEL SÍNDROME DE BEHÇET. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 102 PACIENTES

V. Calvo-Río<sup>1</sup>, R. Blanco<sup>1</sup>, E. Beltrán<sup>2</sup>, J. Sánchez-Bursón<sup>3</sup>, M. Mesquida<sup>4</sup>, A. Adán<sup>4</sup>, M. Hernández-Grafella<sup>2</sup>, A. Rueda<sup>2</sup>, E. Valls-Pascual<sup>5</sup>, L. Martínez-Costa<sup>5</sup>, A. Sellas<sup>6</sup>, M. Cordero-Coma<sup>7</sup>, D. Salom<sup>8</sup>, M. Díaz-Llopis<sup>8</sup>, J.L. García-Serrano<sup>9</sup>, N. Ortego<sup>9</sup>, J.M. Herreras<sup>10</sup>, A. Fonollosa<sup>11</sup>, A. Aparicio<sup>12</sup>, O. Maíz<sup>13</sup>, A. Blanco<sup>13</sup>, I. Torre<sup>14</sup>, C. Fernández-Espartero<sup>15</sup>, V. Jovani<sup>16</sup>, C. Castillo<sup>17</sup>, E. Pato<sup>18</sup>, J. Cruz<sup>19</sup>, C. Fernández-Cid<sup>19</sup>, E. Aurrecoechea<sup>20</sup>, M. García<sup>21</sup>, M. Caracul<sup>22</sup>, C. Montilla<sup>23</sup>, A. Atanes<sup>24</sup>, F. Francisco<sup>25</sup>, S. Insúa<sup>26</sup>, S. González-Suárez<sup>27</sup>, A. Sánchez-Andrade<sup>28</sup>, F. Gamero<sup>29</sup>, L. Linares<sup>30</sup>, F. Romero-Bueno<sup>31</sup>, C. Bejerano<sup>1</sup>, J. Loricera<sup>1</sup>, F. Ortiz-Sanjuán<sup>1</sup>, J. Cañal<sup>1</sup> y M.A. González-Gay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatología y Oftalmología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IFIMAV Santander. <sup>2</sup>Reumatología y Oftalmología. Hospital General Universitario de Valencia. <sup>3</sup>Reumatología. Hospital de Valme. Sevilla. <sup>4</sup>Oftalmología. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>5</sup>Reumatología y Oftalmología. Hospital Dr. Peset. Valencia. <sup>6</sup>Oftalmología Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>7</sup>Oftalmología. Hospital de León. <sup>8</sup>Oftalmología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>9</sup>Oftalmología y Enfermedades Autoinmunes. Hospital San Cecilio. Granada. <sup>10</sup>Oftalmología. Hospital Universitario. IOBA. Valladolid. <sup>11</sup>Oftalmología. Hospital de Cruces. Bilbao. <sup>12</sup>Reumatología. Hospital de Toledo. <sup>13</sup>Reumatología y Oftalmología. Hospital Donostia. San Sebastián. <sup>14</sup>Reumatología. Hospital de Basurto. Bilbao. <sup>15</sup>Reumatología. Hospital Universitario de Móstoles. <sup>16</sup>Reumatología. Hospital General de Alicante. <sup>17</sup>Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>18</sup>Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>19</sup>Reumatología y Oftalmología. Hospital de Pontevedra. <sup>20</sup>Reumatología. Hospital Sierrallana. Torrelavega.

<sup>21</sup>Reumatología. Hospital La Princesa. Madrid. <sup>22</sup>Reumatología. Hospital de Córdoba. <sup>23</sup>Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. <sup>24</sup>Reumatología. HUCA. A Coruña. <sup>25</sup>Reumatología. Hospital Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>26</sup>Reumatología. Hospital Universitario Santiago de Compostela. <sup>27</sup>Reumatología. Hospital de Cabueñes. Gijón. <sup>28</sup>Reumatología. Hospital Lucus Augusti Lugo. <sup>29</sup>Reumatología. Hospital San Pedro Alcántara. Cáceres. <sup>30</sup>Reumatología. Hospital Arraxaca. Murcia. <sup>31</sup>Reumatología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**Objetivos:** Valorar la respuesta a la terapia biológica a corto y largo plazo en las uveítis asociadas al síndrome de Behçet refractarias al tratamiento sistémico habitual.

**Métodos:** Estudio, multicéntrico, de 102 pacientes seguidos en las unidades de uveítis de 31 hospitales. Todos ellos presentaban respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento tradicional con corticoides y al menos 1 inmunosupresor sistémico.

El grado de inflamación ocular se evaluó según "the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working Group" (Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-516), y el espesor macular por tomografía de coherencia óptica (OCT). Las comparaciones se realizaron entre la visita basal y la 1ª semana, 1er mes, 6º mes, 1er año, 2º año, 3er año y 4º año. El análisis estadístico se realizó con el software STATISTICA (Statsoft Inc. Tulsa, Oklahoma, EEUU). Los resultados se expresan como media  $\pm$  1DE para las variables con una distribución normal, o como mediana [intercuartil 25-75 (IQ)] cuando no es normal. La comparación de las variables continuas se realizó con el test de Wilcoxon.

**Resultados:** Se estudiaron 102 pacientes/182 ojos afectados (57 hombres, 45 mujeres), con una edad media de  $37,7 \pm 10,4$  años (rango 10-67). El HLA-B51 fue positivo en un 69,6%. Previamente al biológico y como tratamiento sistémico además de corticoides vía oral habían recibido, bolos endovenosos de metilprednisolona (30 pacientes), ciclosporina A (CyA) (87), metotrexato (MTX) (50) y azatioprina (AZA) (59). Como tratamiento biológico de primera opción el infliximab (IFX) se utilizó en 61 casos (59,8%) y el adalimumab (ADA) en los 41 casos (40,2%) restantes. Estos biológicos se usaron en monoterapia en 20 casos o combinados con inmunosupresores: CyA (49 casos), MTX (19), AZA (12), micofenolato (1) y tacrolimus (1). La pauta de IFX más utilizada fue 5 mg/kg/ev a las 0, 2, 6 y cada 4-8 semanas y la de ADA 40 mg sc/2 semanas. En la evolución y en determinados casos refractarios se utilizó Golimumab (4 casos), tocilizumab (1 caso) y rituximab (1 caso). La mediana [25-75 intercuartil] de seguimiento tras el inicio de la terapia anti-TNF fue de 35 [16-68] meses. La agudeza visual (AV), Tyndall y Vitritis, ya desde la 1ª semana tuvieron una mejoría estadísticamente significativa, y la OCT, desde el 1er mes. Desde el inicio del biológico hasta los 2 años se objetivó una mejoría en la AV de una media de  $0,5 \pm 0,3$ , hasta  $0,7 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ), el Tyndall desde una mediana de 1 [0-2] hasta 0 [0-0] ( $p < 0,001$ ) y la vitritis, desde una mediana de 1 [0-2] hasta 0 [0-0] ( $p < 0,001$ ). Al inicio, 50 pacientes, 79 ojos presentaban engrosamiento macular (OCT  $> 250 \mu$ ) y 31 pacientes (44 ojos) tenían edema macular quístico (EMQ) (OCT  $> 300 \mu$ ). El EMQ mejoró

**Tabla Comunicación 33**

	N pacientes	Basal % ojos activos	1 semana % ojos activos	1 mes % ojos activos	6 meses % ojos activos	1 año % ojos activos	2 años % ojos activos	3 años % ojos activos	4 años % ojos activos
Inflamación anterior (Tyndal)	67	57,9%	32,9%	17,2%	14,7%	6,4%	4,4%	1%	1%
Vitritis	79	64,7%	38,7%	27,5%	20,6%	13,7%	9,8%	2,9%	1,9%
Coroiditis	24	17,3%	7,4%	6,4%	3,9%	1,9%	1%	0%	0%
Retinitis	42	32,3%	18,3%	10,4%	2,5%	0%	0%	0,5%	0%
Vasculitis retiniana	79	64,9%	40,6%	24,8%	14,3%	5,9%	8%	3,4%	0,9%
Espesor macular $> 250$ micras	50	39%	29,0%	23,8%	26,2%	25,8%	20%	6,6%	1%

El % se hace respecto al número de ojos de los que se dispone de datos en cada visita. Se considera ojo activo si: inflamación anterior: si Tyndall  $> 0$ ; vitritis si  $> 0$ ; en coroiditis, retinitis o vasculitis retiniana: si hay actividad.

desde  $427,6 \pm 120,2$  micras hasta  $284 \pm 55,9$  micras a los 2 años ( $p < 0,001$ ). Los efectos secundarios más graves fueron una tuberculosis miliar y un linfoma que terminó siendo mortal.

**Conclusiones:** El tratamiento biológico, especialmente el IFX y el ADA, parece un tratamiento eficaz, a corto y largo plazo, y relativamente seguro en las uveítis refractarias al tratamiento sistémico habitual del síndrome de Behçet.

### 34. TRASTORNOS DEL SUEÑO Y SU INFLUENCIA EN LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

C. Galisteo<sup>1</sup>, M. Larrosa<sup>1</sup>, M.J. Masdeu<sup>2</sup>, M. Jodar<sup>3</sup>,  
M. García Manrique de Lara<sup>1</sup>, E. Casado y J. Gratacós<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Neumología; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell.

**Introducción:** En un anterior estudio (Reumatol Clin. 2011;7:115) demostramos diferencias neurocognitivas entre pacientes con fibromialgia (FM) y mujeres sanas (menor capacidad de atención y memoria de trabajo, velocidad de escaneo visual, atención visual y memoria verbal) pero no respecto a pacientes con dolor crónico (DC).

**Objetivos:** Estudiar los trastornos del sueño en pacientes con FM y su posible asociación con las alteraciones cognitivas y severidad de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio transversal con 30 pacientes con FM (criterios clínicos de ACR/90), 30 mujeres con DC no oncológico sin FM ni depresión y 30 mujeres sanas. Criterios inclusión: Mujeres posmenopáusicas, IMC  $< 34,9$  kg/m<sup>2</sup>. Criterios exclusión: comorbilidad, tóxicos o fármacos con afectación del sistema nervioso central o autonómico. Variables estudiadas: 1) Variables demográficas, antropométricas y nivel estudios. Test de depresión; 2) Polisomnografía nocturna con, a) variables neurológicas: latencia del sueño (minutos en conciliar el sueño), eficiencia (% de tiempo de sueño respecto al tiempo en cama), presencia de Patrón cíclico alternante (CAP) e hipnograma (fases del sueño) y b) variables respiratorias (presencia de apneas/hipopneas, esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (RERA) y limitación inspiratoria al flujo aéreo (horas del sueño con limitación inspiratoria al flujo aéreo (normal  $< 30\%$ )) 3) Estudio neurocognitivo (10 cuestionarios) valorando: atención (sostenida, dividida y selectiva), memoria verbal y visual (memoria de trabajo, capacidad de aprendizaje, retención a corto y largo término y memoria lógica) y velocidad de procesamiento de la información y 4) en pacientes con FM: recuento puntos dolorosos/18 y Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).

**Resultados:** Pacientes con FM: 1) Edad  $53,8 \pm 3,2$  años ( $p = ns$  con otros grupos), sin diferencias en otras variables. 2) Polisomnografía, a) Variables neurológicas:  $>$  latencia ( $32,5 \pm 25,1$  min) y  $<$  eficiencia del sueño ( $76,6 \pm 11,9$ ) respecto a sanas ( $p = 0,04$  y  $p = 0,028$ ) sin diferencias con DC;  $>$  presencia de CAP ( $60,2 \pm 9,99$ ) respecto a DC y sanas ( $p = 0,04$  y  $p = 0,003$  respectivamente); sin diferencias en hipnograma. b) variables respiratorias: sin diferencias entre grupos en presencia de apneas/hipoapneas;  $>$  RERA respecto a DC y sanas ( $p = 0,000$ ); presencia de limitación inspiratoria al flujo aéreo en 46% FM, 11,7% DC y 3% sanas con  $>$  tiempo de sueño con esta limitación en FM (51% horas de sueño y 36% en DC) y de mayor intensidad en FM ( $30\% \pm 22$ ) que en DC ( $14,7\% \pm 12,8$ ) y sanas ( $9\% \pm 10,2$ ) ( $p = 0,004$  y  $p = 0,001$  respectivamente). Estos trastornos respiratorios se asocian a mayor fragmentación total del sueño solo en grupo FM ( $p = 0,04$ ). Existe relación significativa entre variables del sueño y variables cognitivas en el grupo FM: latencia del sueño y atención visual ( $p = 0,01$ ); eficiencia del sueño y capacidad de atención ( $p < 0,02$ ), velocidad de rastreo ( $p = 0,01$ ) y procesamiento visual ( $p = 0,01$ ); y limitación al flujo aéreo y memoria reciente verbal ( $p < 0,05$ ). No se encontró relación con número de puntos dolorosos ni FIQ.

**Conclusiones:** Las alteraciones neurológicas detectadas en la polisomnografía coinciden con las descritas en la literatura. Hemos detectado una limitación inspiratoria al flujo aéreo en el grupo de FM, debida a mayor resistencia de la vía aérea, y que podrían explicar la mala calidad del sueño de estas pacientes que a su vez podrían estar en la base de los déficits cognitivos que presentan.

Financiación: Beca Marató de TV3.

### 3.ª Sesión

Viernes, 24 de mayo de 2013

### 35. UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE LAS DISTINTAS ESPECIFICIDADES DE ANTICUERPOS FRENTE A SSA/RO EN UNA COHORTE DE 347 PACIENTES

I. Salvador-Corres<sup>1</sup>, E. Martínez-Cáceres<sup>1</sup>, A. Olivé<sup>2</sup>,  
M. Martínez-Morillo<sup>2</sup> e I. Bielsa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Inmunología; <sup>2</sup>Servicio de Reumatología; <sup>3</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

**Introducción:** Los autoanticuerpos frente a SS-A/Ro presentan 2 especificidades (Ro52 y Ro60) dirigidas frente a antígenos distintos. Los sueros frente a Ro52 son habitualmente precipitina negativos y no pueden detectarse mediante ELISAs basados en SS-A/Ro nativo. Esto ha generado un sesgo hacia la detección de Ro60 para catalogar a los pacientes SS-A/Ro positivos. Actualmente la idea de que Ro52 y Ro60 deben ser considerados como marcadores independientes en colagenopatías está ganando peso.

**Objetivos:** Relacionar la aparición aislada o concomitante de anticuerpos frente a Ro52 y/o Ro60 en pacientes con colagenosis con el desarrollo de un patrón clínico órgano específico.

**Métodos:** Se incluyeron sueros de pacientes del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP) que fueron analizados entre 1999 y 2012 en los que se determinó la presencia de autoanticuerpos frente a las diferentes especificidades de Ro (Ro52 o Ro60) mediante ELISA (Orgentec) o inmunoblot (Innolia). Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de los pacientes que presentaron positividad en al menos una ocasión para alguna de estas especificidades. En el caso de los pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica (ES) o miopatía inflamatoria (MI), se recogieron diferentes parámetros demográficos, inmunológicos y clínicos.

**Resultados:** Se reclutaron datos de 347 pacientes (299 mujeres y 48 varones) con sueros positivos. El tiempo medio de seguimiento fue de 7,1 años (0-12,8 años). De éstos, 151 presentaron reactividad exclusivamente frente a Ro52 (Ro52+), 34 frente a Ro60 (Ro60+) y 162 frente a ambas especificidades (Ro52+60+). Los diagnósticos asociados fueron: LES (n = 99), SS (n = 57), MI (n = 15), ES (n = 20), conectivopatías indiferenciadas (n = 12), artropatías inflamatorias (n = 20; artritis reumatoide = 9) y hepatopatías (n = 34; VHC = 21 y hepatopatías autoinmunes = 13). Finalmente, 30 pacientes no pudieron clasificarse dentro de ningún grupo. Los pacientes Ro52+ incluían LES (n = 24), SS (n = 17), ES (n = 18) y MI (n = 15). Mientras que los Ro52+Ro60+ incluía mayoritariamente LES (n = 60) y SS (n = 43) pero también ES (n = 3) y MII (n = 1). Finalmente los Ro60+ incluían exclusivamente LES (n = 15) y SS (n = 2). Un 18% (n = 26) de los pacientes Ro52+ y un 8% de los Ro52+Ro60+ (n = 13) presentaron afectación pulmonar, mientras que el grupo de los Ro60+ no se evidenció ningún caso. Los pacientes Ro52+ mostraron

un aumento significativo en la frecuencia de aparición de manifestaciones pulmonares  $p = 0,003$  respecto a los Ro60+. Los grupos Ro52+ y Ro60+ también mostraron diferencias en la frecuencia de aparición de síndrome seco  $p = 0,024$  y fenómeno de Raynaud  $p = 0,016$ , mientras que la artritis se encontraba al límite de la significación estadística  $p = 0,055$ . No se encontraron diferencias en la frecuencia de aparición de afectación cardiaca, renal, cutánea, hematológica ni de tumores.

**Conclusiones:** Los anticuerpos frente a Ro60 se asocian a LES y SS mientras que Ro52 puede aparecer en un grupo muy heterogéneo de enfermedades. Nuestros datos apoyan que Ro52 es un marcador de mal pronóstico y afectación sistémica que se asocia a un aumento en la afectación pulmonar, síndrome seco y fenómeno de Raynaud.

### 36. LA INMUNOGENICIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS SE CORRELACIONA CON LA EFICACIA CLÍNICA EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA (APS) EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB

D. Cajigas Pezo<sup>1</sup>, C. Plasencia<sup>1</sup>, D. Pascual-Salcedo<sup>2</sup>, G. Bonilla<sup>1</sup>, P. Alcocer<sup>1</sup>, S. García-Carazo<sup>1</sup>, K.N. Franco<sup>1</sup>, L. Lojo<sup>1</sup>, L. Nuño<sup>1</sup>, A. Villalba<sup>1</sup>, D. Peiteado<sup>1</sup>, S. Ramiro<sup>2</sup>, M. López-Casla<sup>2</sup>, J. Díez<sup>3</sup>, E. Martín-Mola<sup>1</sup> y A. Balsa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Reumatología; <sup>2</sup>Unidad de Inmunología; <sup>3</sup>Departamento de Estadística. Hospital La Paz-Idipaz. Madrid.

**Introducción:** En la artritis psoriásica (APs) de afectación periférica refractaria a FAMES clásicos, la terapia anti-TNF ha demostrado ser eficaz. En los últimos años han surgido publicaciones que demuestran el desarrollo de ineficacia al tratamiento anti-TNF asociada a la aparición de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide (AR) y las espondiloartritis (EspA). Hasta la actualidad no existe ningún estudio que demuestre esto en pacientes con APs en tratamiento anti-TNF con Infliximab (Ifx) y Adalimumab (Ada).

**Objetivos:** Evaluar en pacientes con APs en tratamiento con Ifx y Ada si el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (ADA) se correlaciona con la actividad clínica y el abandono del tratamiento biológico.

**Métodos:** Se estudiaron 37 pacientes con APs en tratamiento con Ifx y Ada del Hospital la Paz. La actividad clínica se evaluó mediante el Disease Activity Score 28 (DAS28), la mejoría clínica mediante el delta-DAS28 y la respuesta al tratamiento mediante The European League Against Rheumatism (EULAR) en el momento basal y a los 6 meses, 1º año y > 2º año de tratamiento. Ifx se administró por vía intravenosa a dosis de 5 mg/kg a las 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas y Ada por vía subcutánea a dosis de 40 mg/2 semanas. Los niveles séricos de fármaco y ADA se midieron mediante un ELISA. El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSS 11.0.

**Resultados:** De los 37 pacientes con APs 24/37 (64,9%) fueron tratados con Ifx y 13/37 (35,1%) con Ada, siendo de sexo femenino 23 (62,1%). La media de edad de los pacientes era  $55,1 \pm 12,3$  años y la media de la duración de la enfermedad fue de  $14,4 \pm 9,9$  años. El tiempo medio en terapia biológica con anti-TNF fue de  $4,4 \pm 3,2$  años. La mayoría de los pacientes recibieron FAMES clásicos de forma concomitante [29/37 (78,3%) con FAMES vs 8/37 (21,7%) en monoterapia]. En el momento basal, la actividad clínica (DAS28) era mayor en los pacientes que posteriormente no desarrollaron ADA ( $5,1 \pm 0,9$  sin ADA vs  $4,13 \pm 0,6$  con ADA,  $p = 0,021$ ). La actividad clínica (DAS28) tendía a ser mayor en los pacientes con ADA en todos los momentos estudiados ( $5,4 \pm 1,2$  con ADA vs  $2,8 \pm 1,3$  sin ADA al 6 meses,  $p = 0,007$ ;  $4,0 \pm 1,2$  con ADA vs  $3,0 \pm 1,3$  sin ADA al 1º año,  $p = 0,144$ ;  $2,9 \pm 1,3$  con ADA vs  $2,4 \pm 0,4$  sin ADA a > 2º año,  $p = 0,169$ ). La mejoría clínica (delta-DAS28) fue menor en los pacientes con ADA durante todo el estudio ( $-1,0 \pm 1,6$  con ADA vs  $2,0 \pm 1,4$  sin ADA al 6 meses,

$p = 0,006$ ;  $0,3 \pm 1,8$  con ADA vs  $2,1 \pm 1,5$  sin ADA al 1º año,  $p = 0,052$ ;  $0,9 \pm 1,5$  con ADA vs  $2,7 \pm 0,8$  sin ADA a > 2º año,  $p = 0,007$ ). Los pacientes sin ADA fueron más frecuentemente clasificados como respondedores según criterios EULAR [2/5 (40%) con ADA vs 27/30 (90%) sin ADA,  $p = 0,006$ ]. El tiempo medio de suspensión del fármaco fue menor en los pacientes con ADA ( $4,83 \pm 1,6$  años con ADA vs  $7,93 \pm 1,4$  años sin ADA,  $p = 0,061$ ). El incremento de dosis fue más frecuente en pacientes con ADA [3/6 (50%) con ADA vs 4/31 (12,9%) sin ADA,  $p = 0,053$ ] y, en cambio, en pacientes sin ADA fue más frecuente realizar reducción de dosis de la terapia anti-TNF [0/6 (0%) con ADA vs 15/31 (48,3%) sin ADA,  $p = 0,053$ ].

**Conclusiones:** El desarrollo de ADA se correlaciona con una peor respuesta clínica al tratamiento y con una mayor frecuencia de abandono de la terapia anti-TNF en pacientes con APs en tratamiento a largo plazo con Ifx y ADA.

### 37. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PERFIL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS SIN ARTRITIS Y EN SUJETOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA

P. Tejón, R. Queiro, P. Coto, S. Alonso, M. Alperi, S. Rodríguez, B. Acasuso, J.L. Riestra, L. Arboleya y J. Ballina

Servicios de Reumatología y Dermatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

**Introducción:** Trabajos recientes atestiguan que la psoriasis, al igual que otras enfermedades de base inmune, se asocia con una mayor prevalencia de comorbilidad cardiovascular (CV). Esta frecuencia se asocia en parte a una mayor presencia de factores de riesgo CV clásicos y no clásicos en esta población. Pocos trabajos han analizado las diferencias en la frecuencia de factores de riesgo CV clásicos en pacientes con psoriasis sin artritis frente a aquellos con artritis psoriásica (AP).

**Objetivos:** Analizar las diferencias en el perfil de factores de riesgo CV clásicos en pacientes con psoriasis sin artritis frente a sujetos con AP.

**Métodos:** Se analizó el perfil de factores de riesgo CV clásicos (obesidad, dislipemia, HTA, DM, tabaquismo) en 86 pacientes con AP (edad media  $49 \pm 12,5$  años) y 310 con psoriasis sin artritis (edad media  $46 \pm 15,6$  años). La población de estudio se estratificó también de acuerdo al sexo, la edad de inicio de psoriasis, la severidad de psoriasis, y el HLA-Cw6. Se realizaron análisis uni y multivariados para investigar estas asociaciones según el subgrupo de enfermedad.

**Resultados:** Con respecto a los pacientes con psoriasis sin artritis, en los sujetos con AP destacó una mayor frecuencia de DM tipo II (11,8% vs 8,8%,  $p = 0,022$ ), y una tendencia a mayores niveles de dislipemia (21,2% vs 13,7%,  $p = 0,08$ ). No se hallaron diferencias en la frecuencia de los otros factores de riesgo CV estudiados. Los varones presentaron niveles menores de HDL ( $49 \pm 12,5$  mg/dl vs  $59 \pm 15,6$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), mayores de triglicéridos ( $142 \pm 86,4$  mg/dl vs  $107 \pm 67,8$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), mayor perímetro abdominal ( $101 \pm 11,4$  cm vs  $91 \pm 14,12$  cm,  $p < 0,05$ ), y mayor IMC ( $29 \pm 4,17$  vs  $27 \pm 5,09$ ,  $p < 0,05$ ). Los sujetos con inicio de psoriasis por encima de los 40 años presentaron mayor riesgo de DM tipo II (OR 2,6, IC95%: 1,14-5,93,  $p = 0,022$ ), sin embargo tras ajuste por otros factores este riesgo se atribuyó a la presencia de artritis (OR 14, IC95%: 1,73-112,5,  $p = 0,013$ ). Se apreció una tendencia a mayor frecuencia de HTA en pacientes con PASI < 10 frente a aquellos con PASI > 10 (22,3% vs 15,5%,  $p = 0,08$ ). Los pacientes HLA-Cw6 (+) tuvieron menor prevalencia de HTA respecto a los Cw6 (-), 13,7% vs 23,2%,  $p = 0,025$ .

**Conclusiones:** El perfil de factores de riesgo CV clásicos difiere en sujetos con AP frente a los que solo tienen afección cutánea. El riesgo de DM II es claramente superior en pacientes con AP, sobre todo cuando la edad de inicio de psoriasis se sitúa por encima de los 40 años.

### 38. PREVALENCIA DEL HLA-DRB1 EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA, PSORIASIS Y ARTRITIS REUMATOIDE: COMPARACIÓN CON CONTROLES SANOS

C. Bejerano, E. Alonso, I. Rego, S. Pértega, J.A. Pinto, N. Oreiro, A. Lois, J. de Toro, F.J. Blanco y J.L. Fernández-Sueiro

Servicio de Epidemiología y Estadística. Universidade da Coruña. INIBIC. Servicio de Reumatología. CHU A Coruña.

**Introducción:** El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) ha mostrado vinculación consistente con la psoriasis, la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs) en múltiples estudios y los complejos patrones de herencia de estas patologías sugieren que varios alelos de diferentes genes del HLA son necesarios para la susceptibilidad de padecer estas enfermedades.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue investigar la frecuencia de los genes del HLA-DRB1 (incluyendo el epítipo compartido, EC) en la psoriasis, APs y AR en comparación con los controles sanos.

**Métodos:** El genotipado del HLA-DRB1 se realizó en muestras de ADN de 625 sujetos de raza caucásica del noroeste de España. Las frecuencias de los alelos del HLA-DRB1 se determinaron en pacientes con psoriasis (n = 115), APs (n = 163), AR (n = 170) y se compararon con las de controles sanos (n = 177). Se analizó la asociación entre los alelos y enfermedad por odds ratio (OR) y para comparar las diferencias entre los individuos portadores y no portadores de los alelos, se utilizaron el test de  $\chi^2$  y test exacto de Fisher cuando fue necesario. Se tomó como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** La prevalencia de HLA-DRB1\*10 y \*14 no tuvo diferencias significativas en las 3 patologías con respecto a controles sanos. HLA-DRB1\*02, \*05 y \*06 fueron más frecuentes en los controles ( $p < 0,0001$ ). HLA-DRB1\*03 fue menos frecuente en Psoriasis (OR 0,1, IC95%: 0,02-0,42,  $p < 0,002$ ) y APs (OR 0,3, IC95%: 0,02-0,77,  $p < 0,009$ ). HLA-DRB1\*07 fue menos frecuente en la AR (OR 0,4, IC95%: 0,2-0,7,  $p < 0,001$ ). HLA-DRB1\*13 fue más frecuente en psoriasis (OR 2,3, IC95%: 1,1-4,9,  $p < 0,027$ ) y APs (OR 2,6, IC95%: 1,3-5,2,  $p < 0,006$ ). HLA-DRB1\*15 fue más frecuente en la psoriasis (OR 2,6; IC95%: 1,2-5,6,  $p < 0,009$ ) y AR (OR 3,2, IC95%: 1,6-6,5,  $p < 0,001$ ). HLA-DRB1\*17 fue más frecuente en la psoriasis (OR 67,3; IC95%: 4,0-1129,9,  $p < 0,034$ ) y APs (OR 31,2, IC95%: 1,8-529,  $p < 0,017$ ). HLA-DRB1\*0101 fue más frecuente en la AR (OR 2,2, IC95%: 1,2-4,0,  $p < 0,012$ ) y \*0102 en la AR (OR 2,4, IC95%: 1,0-5,4,  $p < 0,04$ ) y APs (OR 4,0, IC95%: 1,8-9,3,  $p < 0,001$ ). DRB1\*0401 fue más frecuente en la AR (OR 2,7, IC95%: 1,3-5,6;  $p < 0,01$ ). Otros alelos del EC no tuvieron diferencias significativas.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, tanto la psoriasis como la APs se asociaron con HLA-DRB1\*13 y \*17. HLA-DRB1\*03 parece estar asociado a menor riesgo de Psoriasis y APs. HLA-DRB1\*07 parece estar asociado a menor riesgo AR. HLA-DRB1\*0101, \*0102 y \*0401 (alelos del EC) fueron asociados con la AR, pero no con psoriasis ni APs.

### 39. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE GENES CANDIDATOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA ANTI-TNF EN ARTRITIS REUMATOIDE

J.Torner<sup>1</sup>, I. Acosta-Colman<sup>2</sup>, N. Palau<sup>2</sup>, A. Fernández-Nebro<sup>3</sup>, F. Blanco<sup>4</sup>, I. González-Álvarez<sup>5</sup>, J.D. Cañete<sup>6</sup>, J. Maymó<sup>7</sup>, J. Ballina<sup>8</sup>, B. Fernández-Gutiérrez<sup>9</sup>, A. Olivé<sup>10</sup>, H. Corominas<sup>11</sup>, A. Erra<sup>12</sup>, A. Alonso<sup>2</sup>, M. López Lasanta<sup>2</sup>, R. Tortosa<sup>2</sup>, A. Julià<sup>2</sup> y S. Marsal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. <sup>2</sup>Grup de Recerca de Reumatologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>4</sup>INIBIC-Hospital Universitario A Coruña. <sup>5</sup>Hospital Universitario La Princesa. IIS Princesa. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Clínic. Barcelona. <sup>7</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>9</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>10</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>11</sup>Hospital Moisès Broggi. Barcelona. <sup>12</sup>Hospital Sant Rafael. Barcelona.

**Objetivos:** Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han permitido identificar un gran número de genes de riesgo para la artritis reumatoide (AR). Esta estrategia se está aplicando en la actualidad para identificar predictores genéticos para la respuesta al tratamiento. El presente estudio se llevó a cabo para evaluar la asociación de genes candidatos de respuesta a tratamientos anti-TNF identificados en un GWAS reciente realizado en población danesa.

**Métodos:** Se obtuvo DNA genómico de 315 pacientes con AR que habían recibido un agente anti-TNF como su primera terapia biológica (36% infliximab, 36% etanercept y 28% adalimumab). Se seleccionaron 5 loci candidatos en base a su asociación en un GWAS reciente publicado en población danesa. Para testar la asociación de los loci candidatos con la reducción del DAS28 y la respuesta según los criterios EULAR, se utilizó la regresión lineal y el test chi-cuadrado, respectivamente. En un análisis secundario, se utilizó la regresión logística para controlar la posible existencia de variables de confusión como el sexo y la edad, así como para testar la presencia de interacción con variables clínicas. Los resultados del presente estudio se integraron con el del GWAS previo mediante un metaanálisis.

**Resultados:** se replicó la asociación de uno de los genes candidatos ( $p < 0,05$ ) con la respuesta clínica. La asociación presentó la misma dirección del efecto genético (i.e. Odds ratio  $> 1$ , para respuesta). Se comprobó que la asociación del gen con la respuesta a anti-TNF no se modificaba por la inclusión de covariables como el sexo, la edad o la positividad a autoanticuerpos anti-CCP y factor reumatoide. Integrando la evidencia estadística del presente estudio en población española con la del estudio en población danesa se incrementó la evidencia estadística global para este gen ( $p < 5^{-7}$ ).

**Conclusiones:** El presente estudio ha replicado un gen candidato para la respuesta a tratamiento anti-TNF originalmente identificado en población danesa. Estudios adicionales serán necesarios para identificar el mecanismo biológico responsable de la respuesta diferencial a este tratamiento en la AR.

### 40. EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MICRORNA EN MONOCITOS Y NEUTRÓFILOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. VALOR POTENCIAL COMO BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD ATERTROMBÓTICA

C. Pérez-Sánchez, P. Ruiz-Limón<sup>1</sup>, R. Teruel<sup>2</sup>, M.A. Aguirre<sup>1</sup>, R.M. Carretero-Prieto<sup>1</sup>, N. Barbarroja<sup>1</sup>, A. Rodríguez-Ariza<sup>1</sup>, E. Collantes<sup>1</sup>, M.J. Cuadrado<sup>3</sup>, R. González-Conejero<sup>2</sup>, C. Martínez<sup>2</sup> y C. López-Pedraza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación y Servicio de Reumatología. IMIBIC. Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup>Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. <sup>3</sup>Lupus Research Unit. St Thomas Hospital. Londres. Reino Unido.

**Introducción:** Los miRNA desempeñan un papel clave en numerosos procesos fisiopatológicos y moleculares (cardiogénesis, inmunidad innata y adquirida, apoptosis, diferenciación, ciclo celular, etc.). Diversos estudios han analizado su implicación en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF). No obstante, aun no se ha evaluado el perfil de expresión de miRNA asociados a la patología cardiovascular y aterotrombótica tan prevalente en estos pacientes con enfermedades autoinmunes.

**Objetivos:** Identificar y caracterizar los miRNA implicados en el control de proteínas proinflamatorias, protrombóticas y asociadas al estatus oxidativo en pacientes con LES y SAF.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda in silico de miRNA que pudieran modular la expresión de diversas proteínas proinflamatorias (MCP-1, MIP-1alfa, IL-1 $\beta$ , -2, -6, -8, -17, -23, VEGF, tPA) protrombóticas (TF, PAR2) y/o marcadores de estrés oxidativo (producción de peróxidos, actividad mitocondrial y enzimas antioxidantes). Se ais-

laron neutrófilos y monocitos de 11 pacientes con SAF, 17 pacientes con LES y 26 donantes sanos, en los que se cuantificaron tanto los niveles de miRNA, mediante RT-PCR, como la expresión de las citadas proteínas, mediante técnicas de citometría de flujo, flow cytometry y/o cuantificación de actividad enzimática. Como marcador de aterosclerosis temprana se midió el grosor de la íntima media carotídea (CIMT) a todos los sujetos.

**Resultados:** La búsqueda in silico identificó miR-124a, -125a, -125b, -146a, -155, y -222 como candidatos a regular la expresión de diversas proteínas proinflamatorias y/o asociadas al estatus oxidativo presente en pacientes SAF y LES. Los niveles de expresión de dichos miRNA aparecieron significativamente disminuidos en neutrófilos de pacientes con SAF y LES respecto a los donantes sanos. Sin embargo, solo miR-124a se encontró significativamente reducido en monocitos de pacientes SAF y LES, mientras que miR-146a apareció significativamente incrementado. Los niveles de expresión de los miRNA analizados, en pacientes LES, correlacionaron de forma inversa con la actividad de la enfermedad (SLEDAI), así como con los títulos de anti-dsDNA. En pacientes SAF también se encontró una correlación inversa entre los títulos de anticuerpos anticardiolipina y la expresión de los miRNA analizados. En pacientes SAF se observaron numerosas correlaciones de miRNA (tanto en monocitos como en neutrófilos) con moléculas relacionadas con disfunción mitocondrial y estrés oxidativo (JC-1, DHR123, Catalasa, GPx, SOD mitocondrial). Se observó una clara especificidad en las correlaciones con proteínas inflamatorias en SAF (VEGF-R1, IL-8, PAR-2) respecto a LES (IL-2, IL-6, IL-10, MCP1). Niveles bajos de miR-146a en neutrófilos de SAF y LES, y de miR-155 en neutrófilos de SAF, se asociaron a un CIMT patológico. La presencia de eventos trombóticos en SAF y LES se asoció a niveles bajos de miR-146a y miR-155 en neutrófilos y monocitos.

**Conclusiones:** Diversos miRNA, diferencialmente expresados en monocitos y neutrófilos de pacientes con SAF y LES, correlacionan con marcadores de autoinmunidad, inflamación, trombosis y estrés oxidativo, y se asocian a procesos aterotrombóticos. Por tanto, dichos miRNA podrían pues considerarse posibles biomarcadores de patología pro-inflamatoria y aterosclerosis en ambas enfermedades autoinmunes.

Financiado por P08-CVI-04234, PI12/01511 y PI11/00566.

#### 41. UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE SACROILÍACAS PARA LA CLASIFICACIÓN/DIAGNÓSTICO DE ESPONDILOARTROPATÍAS

J. Calvo Gutiérrez, M.C. Castro Villegas, P. Font Ugalde y E. Collantes Estévez

Unidad de Gestión Clínica de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Objetivos:** Determinar la utilidad de resonancia magnética de articulaciones sacroilíacas para la clasificación o el diagnóstico precoz de la espondiloartritis axial en una cohorte de pacientes seguidos durante 4 años.

**Métodos:** Hemos diseñado un estudio longitudinal en el que se incluyeron pacientes jóvenes, menores de 45 años, con lumbalgia crónica inflamatoria. A todos los pacientes en el momento de su inclusión se les aplicó un protocolo estandarizado que constaba de: a) anamnesis b) exploración clínica que incluía la metrología c) analítica con VSG, PCR y determinación HLA-B27. d) estudios de imagen: radiografía de sacroilíacas y RM de articulaciones sacroilíacas según el protocolo indicado por el grupo ASAS/OMERACT. Las imágenes fueron analizadas por un especialista en radiología teniendo en cuenta las indicaciones expuestas por los criterios ASAS, definiendo "RM positiva" de las articulaciones sacroilíacas de la siguiente forma: -Es obligatoria la presencia de un edema sub-

condral de la medula ósea o de osteítis inequívocas muy indicativas de sacroileítis. -Cantidad de señal necesaria: si solo hay una señal (lesión), debe estar presente en dos cortes como mínimo. Si hay más de una señal en un solo corte, puede bastar solo con un corte. Posteriormente se siguieron a todos los pacientes cada 6 meses durante 4 años, realizándoles en cada visita: anamnesis, exploración física incluyendo metrología y analítica con VSG y PCR y Rx de sacroilíacas de forma bianual. Transcurrido ese tiempo un reumatólogo experto procedió a clasificar a los pacientes como a) Espondiloartritis o b) No espondiloartritis aplicando los criterios de clasificación/diagnóstico del grupo ASAS que utilizamos como "gold estándar" para ver su relación con la presencia o no de edema óseo en la resonancia de SI previamente realizada al inicio. Durante los doce meses que duró la fase de inclusión de pacientes (2009) se derivaron 100 pacientes a la consulta monográfica de espondiloartritis del HURS de Córdoba, de ellos se incluyeron finalmente 94 y todos ellos se siguieron durante 48 meses.

**Resultados:** De los pacientes incluidos un 52,1% eran varones, con una edad media de 32,8 años con una media de tiempo de evolución de 8,43 meses. Encontramos edema óseo en RM (positiva) en 45 (47,9%) de los casos, siendo normal en 49 pacientes. Tras 4 años de evolución, del total de pacientes, 62 pacientes no cumplían criterios de espondiloartritis, 32 (34%) fueron clasificados como espondiloartritis axial (SpAx) según criterios ASAS, y de esos 32,9 pacientes (9,6%) desarrollaron Espondilitis Anquilosante según criterios de New York. De los 45 pacientes que tenían edema en la resonancia al inicio, 27 (60%) evolucionaron a espondiloartritis axial y 18 (40%) no cumplían criterios de espondiloartritis de éstos 7 (11,3%) pacientes tenían HLA B27. De los 49 pacientes con RM normal al inicio solo 5 (10,2%) desarrollaron espondiloartritis a los 4 años siendo todos ellos HLA B27, de los 44 (90%) que no desarrollaron espondiloartritis también 7 (11,3%) eran HLAB27 positivo. Los datos obtenidos que hacen referencia a la sensibilidad y especificidad estimada para la RM analizada en 2 grupos de pacientes (espondiloartritis si o no a los 4 años) así como en valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, se muestran en la tabla. Por tanto, en un individuo menor de 45 Años, con LIC y RM+ la probabilidad de desarrollar una SpAx es de 60%. Pero la inversa, un individuo menor de 45 Años, con LIC y RM- la posibilidad de que no sea una SpAx es del 90%.

Sensibilidad	84,4% IC95% (71,8-97)
Especificidad	71% IC95% (59,7-82,3)
Valor predictivo positivo	60% IC95% (45,7-74,3)
Valor predictivo negativo	89,4% IC95% (81,3-98,3)
Proporción de falsos positivos	29% IC95% (17,7-40,3)
Proporción de falsos negativos	15,6% IC95% (3-28,2)
Precisión	75,5 IC95% (66,8-84,2)

**Conclusiones:** La capacidad de la RM de SI para detectar la SpAx es casi del 85% por lo que es capaz de clasificar correctamente casi al 85% de los casos, siendo estos datos similares a los estudios publicados hasta la fecha. Quizá la RM de SI sea más útil para descartar una SpA.

#### 42. EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL METOTREXATO FRENTE A TERAPIAS BIOLÓGICAS (ANTI-TNF Y ANTI-RECEPTOR DE IL-6) SOBRE CÉLULA B EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

D. Hernández<sup>1</sup>, T. del Río<sup>1</sup>, I. de la Torre<sup>1</sup>, L. Valor<sup>1</sup>, A. Gallego<sup>2</sup>, E. Chamizo<sup>2</sup>, M. Montoro<sup>1</sup>, C. González<sup>1</sup>, J. López-Longo<sup>1</sup>, I. Monteagudo<sup>1</sup> y L. Carreño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>2</sup>Hospital Clínico. Mérida.

**Introducción:** En la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) se describe una desregulación crónica del sistema inmune en la cual la

célula B juega un papel fundamental. Este estudio trasversal evalúa los cambios fenotípicos en célula B y la expresión de sus receptores de diferenciación/supervivencia, llamados BAFF-Binding Receptors (BBR): BAFF-R (B-cell activating factor) y TACI (transmembrane activator and calcium-modulating and cyclophilin ligand interactor), en pacientes tratados con metotrexato (MTX) en monoterapia o combinado con terapia biológica: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept (ETN) y tocilizumab (TCZ) y su posible asociación con la remisión clínica.

**Métodos:** Un total de 102 pacientes con AR fueron estudiados y clasificados según el tratamiento: MTX (n = 22), IFX (n = 22), ADA (n = 21), ETN (n = 23) y TCZ (n = 14). También se incluyeron 12 controles sanos. La remisión clínica fue determinada según el índice DAS28 (Disease Activity Score 28 Joints). Definiendo un DAS28 > 3,2 como no remisión y DAS28 < 2,6 como remisión. El fenotipado se realizó utilizando anticuerpos monoclonales contra CD19, CD27, IgD, CD38, BAFF-R y TACI y citometría de flujo multiparamétrica.

**Resultados:** La frecuencia de las células B naïve (CD19+/CD27-) y de memoria (CD19+/CD27+) fue similar entre grupos de pacientes y controles sanos. Sin embargo el porcentaje de células B transicionales (CD19+IgD+CD38+) fue mayor en los pacientes tratados con TCZ (p = 0,005). El porcentaje de células B naïve con expresión de BAFF-R, fue similar en todos los grupos de pacientes. Por otro lado las células B de memoria presentaron una expresión de BAFF-R reducida en el grupo de pacientes tratados con TCZ, (p < 0,05) frente a todos demás grupos, y específicamente en células B de memoria (CD19+IgD+) y de memoria resting (CD19+IgD+CD38-) en pacientes activos (p < 0,05). Con respecto a la expresión de TACI sobre las células B naïve, no se observaron diferencias entre grupos, sin embargo, las células B de memoria presentaron una menor expresión de TACI en el grupo de TCZ comparada con los controles sanos y los demás grupos de pacientes (p < 0,001) tanto en post-GC (CD19+IgD-CD38+), memoria resting (CD19+IgD+CD38-) y plasmablastos (CD19+IgD-CD38++), independientemente de la actividad de la enfermedad.

**Conclusiones:** La reducción en la frecuencia de células B de memoria que expresan BAFF-R o TACI en pacientes tratados con TCZ en comparación con aquellos paciente tratados con MTX en monoterapia o combinados con anti-TNF podría indicar un posible efecto único de este tratamiento en el proceso de maduración/supervivencia de célula B, constituyendo un posible indicador de respuesta terapéutica. Estudios longitudinales prospectivos en este sentido están siendo evaluados.

#### 43. ¿EXISTE UNA VENTANA DE OPORTUNIDAD EN LA POLIMIALGIA REUMÁTICA? ANÁLISIS DE LAS REMISIONES, LAS RECIDIVAS Y LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO GLUCOCORTICOIDE EN RELACIÓN A UN MANEJO PRECOZ

B. García-Magallón<sup>1</sup>, L. Cáceres<sup>2</sup>, R. López<sup>2</sup>, F. Francisco<sup>2</sup>, M. Jiménez-Palop<sup>1</sup> y A. Naranjo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín. Gran Canaria.

**Introducción:** La polimialgia reumática (PMR) es una entidad a la que se presta menor atención en comparación con la artritis reumatoide (AR) en cuanto a diagnóstico y tratamiento, existiendo incertidumbre sobre las ventajas del tratamiento precoz de la PMR. Nos propusimos analizar si los pacientes que se tratan precozmente tienen una evolución más favorable en términos de remisión, recidivas y dosis de glucocorticoide.

**Métodos:** Se recogieron de manera retrospectiva los pacientes con diagnóstico de PMR en los servicios de reumatología de dos hospitales españoles. Los pacientes debían cumplir algunos de los criterios siguientes: Bird et al (1979) o EULAR/ACR (2012). Además de los datos demográficos y criterios diagnósticos (dolor en cinturas, dolor

periférico, rigidez matinal, exploración física y factor reumatoide), se recogió la siguiente información de las historias clínicas en la visita basal: tiempo desde comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento, VSG y dosis equivalente de prednisona. Se consideró tratamiento precoz cuando se inició en las 8 primeras semanas de evolución de los síntomas. Los datos de seguimiento recogidos fueron: remisión total de los síntomas, dosis de prednisona al año, duración total del tratamiento, recidivas, infiltraciones y asociación de FAME. Se consideró recidiva cuando suponía un empeoramiento reciente acompañado de elevación de reactantes y mejoría al aumentar el glucocorticoide.

**Resultados:** Se evaluaron 158 pacientes (117 del Hospital Dr. Negrín y 41 del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda), con una edad media de 73 años, en 5 casos la PMR estaba asociada con arteritis de la temporal. El período evaluado abarcó desde 1989 hasta 2011. La demora promedio de tratamiento fue de 4 meses y el seguimiento promedio fue de 4,8 años. La comparación de los pacientes tratados en los primeros 2 meses con los tratados después de 2 meses de evolución se expone en la tabla. El único parámetro significativamente diferente fue la dosis inicial de glucocorticoide, más alta en el grupo de tratamiento precoz. Cuando se analizó la demora de tratamiento a lo largo de los años, antes de 2006 fue de 5,3 ± 6 meses y a partir de entonces de 3,2 ± 3,4 meses (p = 0,004).

#### Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Tratamiento precoz	Tratamiento retrasado	p
Número de pacientes	70	88	
Edad, años, media ± DE	73 ± 7	73 ± 7	0,90
Sexo, mujeres, n (%)	49 (70)	68 (77)	0,30
VSG inicio, excluyendo arteritis, media ± DE	57 ± 27	52 ± 31	0,17
Dosis de prednisona al inicio, media ± DE	17,7 ± 12	13,6 ± 5	0,002
Remisión total de los síntomas, n (%)	47 (67)	52 (59)	0,29
Recidivas, n (%)	16 (22)	20 (22)	0,98
Tiempo total con corticoides, meses, media ± DE	27 ± 13	26 ± 15	0,82
Dosis prednisona a los 6 meses, media ± DE	8 ± 10	7 ± 4	0,32
Dosis prednisona a los 12 meses, media ± DE	6 ± 8	5,3 ± 8	0,37
Paciente sin glucocorticoide a los 12 meses, n (%)	4 (5)	10 (11)	0,21
Necesidad de inmunosupresores/FAME, n (%)	6 (8)	6 (6)	0,67
Infiltraciones basales, n (%)	5 (7)	8 (9)	0,65
Infiltraciones en el seguimiento, n (%)	20 (28)	23 (26)	0,80

**Conclusiones:** Los pacientes con PMR que inician tratamiento en las primeras 8 semanas de evolución de los síntomas no presentan diferencias con los que se tratan más tarde en cuanto a remisión clínica, recidivas o dosis de prednisona al año. Aunque en los últimos 5 años el inicio del tratamiento es más precoz, nuestros resultados sugieren que no existe una ventana de oportunidad como la descrita en la AR.

#### 44. USO REAL DE ANTAGONISTAS DEL TNF EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: OPTIMIZACIÓN DE DOSIS Y COSTES ASOCIADOS EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN 2 HOSPITALES GENERALES UNIVERSITARIOS

E. Ramírez Herráiz<sup>1</sup>, V. Escudero Vilaplana<sup>2</sup>, E. Alañón Plaza<sup>1</sup>, A. Herranz Alonso<sup>2</sup>, M. Sanjurjo Sáez<sup>2</sup>, R. García de Vicuña<sup>3</sup> y A. Morell Baladrón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

**Introducción:** En los últimos años, la necesidad de uso racional y eficiente de terapias biológicas, ha conducido a la optimización de

Tabla Comunicación 44

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
Casos (tratamientos)	28	48	61
% afectación axial	54,2	64,4	62,7
% FAME concomitante	46,4	54,2	42,6
PCR final (media en mg/dl)	0,40	0,57	0,92
BASDAI final (media)	3,3	3,5	3,3
% pacientes alcanzan BASDAI < 4	60	60,5	58,3
% Pacientes alcanzan BASDAI < 2	28	32,56	36,67
Coste/paciente/año según FT	12.860 €	11.846 €	13.928 €
Dosis media del estudio (% dosis respecto a FT)	37,12 mg/2 sem (92,80%)	44,39 mg/sem (88,78%)*	5,1 mg/kg/8 sem (101,99%)
Coste/paciente/año práctica clínica real	11.934 €* <sup>p</sup>	10.516 €* <sup>p</sup>	14.235 €
Coste total por paciente respondedor	19.889,47 €	17.392,48 €	24.403,28 €

\*<sup>p</sup> FT: Ficha técnica

dosis de tratamientos biológicos [desintensificación respecto a recomendaciones de ficha técnica (FT)] como práctica clínica habitual en los Servicios de Reumatología, cuando el paciente ha alcanzado la remisión.

**Objetivos:** Evaluar la dosis media de antagonistas del los TNF (a-TNF) adalimumab (ADA), etanercept (ETN) o infliximab (IFX) en pacientes con espondilitis anquilosante (EA), tratados según práctica clínica habitual, así como los costes reales asociados y la respuesta terapéutica alcanzada.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, en pacientes con EA (diagnostico según criterios de Nueva York 1988) que recibían tratamiento con ADA, ETN o IFX, entre octubre 2006 y octubre 2010, en dos hospitales generales universitarios de la Comunidad de Madrid. Los pacientes debían cumplir un tiempo de tratamiento de al menos 6 meses durante el periodo de estudio. Se planteaba desintensificación progresiva de dosis en aquellos pacientes que alcanzaban remisión (BASDAI < 2, PCR < 0,8 mg/dl o criterio del médico responsable) o mínima actividad, y la mantenían durante el seguimiento. Se analizó el consumo medio basado en las dispensaciones en farmacia. Otras variables analizadas incluyeron: variables demográficas, proteína C reactiva (PCR), HLA-B27, tipo de afectación (axial o axial y periférica), actividad de la enfermedad (BASDAI), función (BASFI) y los tratamientos previos y concomitantes con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y/o biológicos. Se definió paciente respondedor aquel que conseguía alcanzar un objetivo terapéutico BASDAI < 4. El coste por paciente respondedor se calculó en función del porcentaje de pacientes que consiguen ese objetivo.

**Resultados:** Se incluyeron 137 casos (tratamientos), correspondientes a 119 pacientes (82,5% varones), con una edad media de 42,9 (DE: 11,7) años. La mayoría eran HLA B27 positivos (83,8%) y tenían afectación solo axial (ver tabla) No hubo diferencias significativas en cuanto al tiempo de evolución de enfermedad o actividad basal (BASDAI) al inicio del a-TNF. El 18,25% de los pacientes habían recibido tratamiento con otro biológico previo (ADA 28,6%, ETN 25%, IFX 8,2%;  $p < 0,05$  vs ETA y ADA), siendo la media de 1,24 biológicos previos. La duración media del a-TNF fue de 1,65 años para aquellos que en la inclusión al estudio recibían ADA, 1,46 años para ETN y 2,43 años para IFX. Datos obtenidos durante el periodo de estudio: Un análisis multivariante y ANCOVA determinaron que ninguna de las variables estudiadas influía en el coste por paciente, a excepción del tratamiento anti TNF. Un 28,57% de los pacientes tratados con ADA presentaban una pauta media desescalada (inferior a la descrita en FT) a lo largo del estudio, un 41,67% de los de ETN y un 31,15% de los de IFX. Contrariamente, se observó dosis intensificada respecto a FT en el 10,71%, 12,50% y 21,31%, respectivamente El resto de variables, dosis y costes asociados se presentan en la tabla.

**Conclusiones:** Las dosis de a-TNF para EA en la práctica clínica real de nuestros hospitales, pueden ser optimizadas, respecto a las recomendadas en FT, con repercusión directa en los costes asociados. El análisis farmacoeconómico sugiere que, con similares tasas de respondedores para los 3 a-TNF y en nuestra práctica clínica, las dosis

necesarias para mantener la respuesta son menores en el caso de ETN, seguido por ADA, y puede resultar más coste-efectivo.

#### 45. ESTUDIO EPIRCAN: RESULTADOS DEL I ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN LA POBLACIÓN CANARIA ADULTA

S. Bustabad<sup>1</sup>, J.J. Bethencourt<sup>1</sup>, A. Álvarez<sup>2</sup>, F. Álvarez<sup>3</sup>, C. Luna<sup>3</sup>, V. Hernández<sup>1</sup>, A. Arteaga<sup>3</sup>, S. Machín<sup>4</sup> y M. Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. <sup>2</sup>Hospital General de La Palma. <sup>3</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. <sup>4</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Gran Canaria.

**Introducción:** Las enfermedades reumáticas, en su mayoría crónicas, tienen alta prevalencia y un gran impacto socioeconómico con elevado consumo de recursos sanitarios. Son una de las primeras causas de incapacidad. A pesar de ello, hasta el estudio EPISER 2000, sobre prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española, los estudios epidemiológicos de las enfermedades reumáticas eran escasos.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de un grupo de enfermedades musculoesqueléticas en la población canaria adulta mayor de 20 años: artrosis de manos, artrosis de rodilla, lumbalgia puntual, lumbalgia inflamatoria, fibromialgia, osteoporosis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.

**Métodos:** Nos hemos basado en el estudio EPISER 2000, realizando una encuesta poblacional a los sujetos mayores de 20 años mediante un cuestionario estructurado y seleccionando la población mediante un muestreo estratificado polietápico. Los municipios se eligieron de forma aleatorizada: 2 rurales (< 10.000 habitantes) y 2 urbanos (> 10.000 habitantes) por provincia. Se excluyeron los municipios de > 15% de extranjeros. La encuesta fue realizada por reumatólogos entrenados y se recogió muestras de sangre de la población encuestada, previo consentimiento informado. Las muestras se almacenan en una seroteca y en una genoteca para su posterior procesamiento.

**Resultados:** La tasa de reclutamiento del estudio fue del 70% con una distribución por intervalos de edad semejante a la población española. El 55% encuestados fueron mujeres y el 45% varones. El 78,5% de los sujetos referían enfermedades crónicas: enfermedades reumáticas (21,4%), HTA (21,9%), dislipemia (21,35%), alergias (12,5%) y enfermedades digestivas (6,1%). Del 21,4% de los pacientes que referían enfermedades reumáticas la más frecuente fue la artrosis. El 14,8% habían acudido por el problema de los huesos al traumatólogo y solo el 1,4% refería haber ido al reumatólogo. Tenían criterios clínicos de lumbalgia inflamatoria el 2,4%, de AR el 0,42%, de LES el 3,7%, y el 3,2% criterios clínicos de Síndrome de Sjögren. Clínica de fenómeno de Raynaud lo referían el 12,4% de los sujetos.

**Conclusiones:** 1. Las enfermedades reumáticas son una de las enfermedades crónicas más prevalentes y son los traumatólogos los espe-

cialistas de referencia para la patología del aparato locomotor. 2. Los datos de prevalencia de la artrosis de manos, artrosis de rodillas, fibromialgia, osteoporosis, lumbalgia puntual y a los 6 meses, y de la artritis reumatoide son similares a los descritos en el estudio EPISER 2000. 3. La proporción de sujetos con fenómeno de Raynaud y de lumbalgia inflamatoria es más elevada en la población canaria. 4. Reunían criterios clínicos de LES una alta proporción de sujetos y la proporción de criterios de Síndrome de Sjögren fue similar a los descritos en otras poblaciones. Confirmaciones analíticas son necesarias en estos sujetos para confirmar el diagnóstico.

#### 46. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

M. López Lasanta<sup>1</sup>, J. Tornero<sup>2</sup>, J. Cañete<sup>3</sup>, A. Fernández Nebro<sup>4</sup>, F. Blanco<sup>5</sup>, J.L. Fernández Sueiro<sup>5</sup>, P. Carreira<sup>6</sup>, I. González<sup>7</sup>, J. Rodríguez<sup>8</sup>, R. Blanco<sup>9</sup>, R. Sanmartí<sup>3</sup>, V. Martínez Taboada<sup>9</sup>, J. Maymó<sup>10</sup>, J. Gratacós<sup>11</sup>, L. Carreño<sup>12</sup>, J. Ballina<sup>13</sup>, R. Queiro<sup>13</sup>, A. Olivé<sup>14</sup>, B. Fernández<sup>15</sup>, C. Montilla<sup>16</sup>, J.L. Andreu<sup>17</sup>, H. Corominas<sup>18</sup>, J.C. Torre Alonso<sup>19</sup>, M.A. Aguirre<sup>20</sup>, A. Erra<sup>21</sup>, J.J. Pérez Venegas<sup>22</sup>, P. Vela<sup>23</sup>, S. Muñoz<sup>24</sup>, J.L. Marengo<sup>25</sup>, C. González<sup>26</sup>, D. Roig<sup>27</sup>, J.M. Nolla<sup>4</sup>, P. Zarco<sup>28</sup>, A. Zea<sup>29</sup>, J.M. Pego<sup>30</sup>, A. Alonso<sup>1</sup>, T. Julià<sup>1</sup>, R. Tortosa<sup>1</sup>, A. García<sup>31</sup> y S. Marsal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grup de Recerca de Reumatologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. <sup>3</sup>Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>4</sup>Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>5</sup>INIBIC-Hospital Universitario A Coruña. <sup>6</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>7</sup>Hospital Universitario La Princesa. IIS Princesa. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>10</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>11</sup>Hospital Parc Taulí. Barcelona. <sup>12</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>13</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>14</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>15</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>16</sup>Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. <sup>17</sup>Hospital Puerta de Hierro. Madrid. <sup>18</sup>Hospital Moisès Broggi. Barcelona.

<sup>19</sup>Hospital Monte Naranco. Oviedo. <sup>20</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>21</sup>Hospital Sant Rafael. Barcelona. <sup>22</sup>Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. Cádiz. <sup>23</sup>Hospital General Universitario de Alicante.

<sup>24</sup>Hospital Infanta Sofía. Madrid. <sup>25</sup>Hospital de Valme. Sevilla. <sup>26</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>27</sup>Unidad de Reumatología. CAE Cornellà. Barcelona. <sup>28</sup>Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. <sup>29</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>30</sup>Hospital do Meixoeiro. Vigo. <sup>31</sup>Banco Nacional de ADN. Salamanca.

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son enfermedades crónicas que afectan a un sector de la población laboralmente activo. Producen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes al limitar de forma importante las actividades de la vida diaria incluyendo la función física, social y ocupacional. La AR, APs y LES son enfermedades complejas de etiología desconocida, donde participan factores tanto genéticos como ambientales (i.e. tabaco, consumo de alcohol, dieta) que influyen no solo en su inicio sino también en la evolución de la enfermedad.

**Objetivos:** Analizar las características epidemiológicas de una gran cohorte de pacientes con AR, APs y LES en la población española.

**Métodos:** Estudio transversal, descriptivo y multicéntrico de una cohorte de pacientes con AR, APs y LES controlados en n = 30 Servicios de Reumatología de distintos Hospitales pertenecientes al Sistema Nacional de Salud. Para la obtención de los datos se utilizó el cuestionario epidemiológico elaborado por el Banco Nacional de ADN en el que se registran entre otros, datos relativos a la edad, género, peso, altura, estilo de vida y nivel de estudios. Se incluye-

ron aquellos pacientes en los que el grado de cumplimentación del cuestionario epidemiológico superaba el 60% sobre el conjunto de las variables de registro obligatorio.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 3.991 pacientes (AR = 52,7%; APs = 28,3%; LES = 19%) de un total de 4.942 encuestados, un 72% eran mujeres. En los pacientes con AR el valor medio de la edad fue de 63,9 ± 13,18 años con una altura y peso medio de 160,86 ± 8,9 cm y 68,48 ± 13,29 kg respectivamente. En los pacientes con APs fue de 55,6 ± 13,6 años con una altura y peso medio de 165,1 ± 10,2 cm y 75,5 ± 14,6 kg. En los pacientes con LES fue de 47,6 ± 13,9 años con una altura y peso medio de 161,1 ± 10,3 cm y 66,6 ± 14,64 kg. En relación a la actividad física que realizan en su trabajo o de forma habitual un 43% de los pacientes con AR (n = 893) y un 41% (n = 307) de los pacientes con LES considera que permanece de pie la mayor parte de la jornada sin grandes desplazamientos o esfuerzos. Entre los pacientes con APs un 37% (n = 408) considera que permanece sentado la mayor parte del tiempo. En relación a la situación laboral, se observó que la mayoría de los pacientes con AR y LES eran amas de casa [AR = 43%, (n = 903); LES = 35%, (n = 266)] mientras que la mayoría de los pacientes con APs (30%, n = 317) eran trabajadores por cuenta ajena. Como medio de transporte habitual los pacientes con AR utilizan preferentemente el transporte público (39%, n = 930) y los pacientes con APs y LES utilizan su coche particular [(APs = 46%, n = 595); LES = 40%, n = 334]. Los datos relacionados con los hábitos alimenticios se describen en la tabla 1. El consumo medio de café/te fue de 1,5 ± 1,3/1,7 ± 1,3/1,5 ± 1,4 tazas al día en los pacientes con AR, APs y LES respectivamente. En el momento de la inclusión en el estudio eran fumadores activos un 20% (n = 401) de los pacientes con AR, un 24% (n = 258) de los pacientes con APs y un 30% (n = 223) de los pacientes con LES. Se observó que el valor medio de la edad de inicio del hábito tabáquico en estos pacientes fue de 18,48 ± 5,87 en AR, 18,09 ± 5,20 en APs y 17,53 ± 3,92 en LES. Se observó que entre los pacientes con AR, APs y LES un 56% (n = 1.142), 48% (n = 505) y un 39% (n = 298) respectivamente tenían estudios primarios. Un 34% (n = 700), 46% (n = 470) y 55% (n = 414) tenían estudios superiores y un 10% (n = 209), 6% (n = 60) y 6% (n = 45) respectivamente no tenían estudios. Los pacientes con AR tenían un valor medio del número de hijos de 1,9 ± 1,3. Los pacientes con APs un valor medio de 1,7 ± 1,2 hijos y los pacientes con LES 1,3 ± 1,2 hijos.

Tabla 1 Comunicación 46

	AR/APs/LES (%)			
	0 días	1-2 días	3-5 días	6-7 días
Fruta fresca	2,1/4,1/5,9	9,4/12,7/15,3	12,5/20,5/18,3	76/62,7/60,6
Carne	3,5/2,1/2,6	51,5/40,1/36,2	38,9/47,6/51,8	6,1/10,2/9,4
Pescado	3,7/6,1/5	52/54,3/51,8	40,3/35/37,8	3,9/4,7/5,4
Pasta, arroz, patatas	2,6/3,9/3,9	37,7/40,7/42,8	41,4/39,6/44,9	18,3/15,8/8,4
Pan, cereales	3,3/3,2/4,9	8,1/8,3/11,7	7,6/11,1/11,3	81/77,4/72,1
Verdura	2,2/2,7/3,9	24,6/29,6/29,4	35,8/35/35,4	37,4/32,7/31,3
Legumbres	7,4/11,5/12,4	71,4/63,1/66,9	18/21/18,5	3,1/4,4/2,2
Embutidos	35,1/29,1/25,6	45,7/42,2/48,7	13,8/19,1/15,3	5,3/9,6/10,4
Lácteos	2,4/3,4/3,5	5,6/7,6/9,2	7/11/11,3	85/78/76
Huevos	6,1/6,6/4,5	75,9/75,6/75,9	16,9/16,1/18,2	1,1/1,7/1,4
Dulces	24,9/22,7/17,5	35/31,7/32,9	16,2/18,5/21,4	23,8/27,1/28,2

Tabla 2 Comunicación 46

	Diariamente	Ocasionalmente	Nunca
Tabaco	16,1/18,4/24,3	3,5/5,3/5	80,2/76,3/70,7
Vino	En las comidas 16,1/22,8/6,7	Fuera de las comidas 2,32/5,1/3	
Cerveza	A diario 5,6/10/6,7	Fin de semana 13,7/24,4/18,4	

**Conclusiones:** El presente estudio ha permitido describir las características epidemiológicas generales de una gran cohorte de pacientes con AR, APs y LES representativa de la población española.

#### 47. EFECTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE PROTEÍNAS RELACIONADAS CON EL MANEJO CELULAR DE ÁCIDO FÓLICO Y METOTREXATO EN LA TOXICIDAD DE ESTE ÚLTIMO

I. González Álvaro, A. Lamana, A.M. Ortiz y R. García de Vicuña

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid.

**Introducción:** El estudio de variantes genéticas en enzimas de la ruta de metabolización del ácido fólico que puedan predecir la respuesta o toxicidad a metotrexato (MTX) ha proporcionado información contradictoria. Existen múltiples causas para explicar esta falta de reproducibilidad: origen de la población a estudio, variabilidad en la definición de ausencia de respuesta o presencia de toxicidad, así como en las consideraciones subjetivas, tanto del paciente como del médico, que pueden sesgar la decisión de suspender MTX.

**Objetivos:** Analizar el efecto de variantes genéticas funcionales de la Metileno-TetraHidroFolato Reductasa (MTHFR; rs1801131 y rs1801133), el transportador de membrana ABCB1 (rs1045642), la Aicar Transformilasa/IMP Ciclohidrolasa (ATIC; rs2372536) y Foliil PoliGlutamato Sintetasa (FPGS; rs1544105) en los niveles de GPT, leucocitos, plaquetas y hemoglobina (Hb) en pacientes con artritis de reciente comienzo (ARC) expuestos a MTX.

**Métodos:** Se analizaron un total de 1034 visitas (511 con MTX, 523 sin MTX) correspondientes a 287 pacientes (77% mujeres; mediana de edad al inicio de la enfermedad: 54 años [rango intercuartilico: 43-67] de nuestro registro de ARC en el que se recogen de forma protocolizada (visitas basal, 6, 12, 24 y 60 meses) datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y terapéuticos. Se determinó el genotipo de los diferentes SNPs estudiados mediante sondas TaqMan específicas (Applied Biosystem). Se realizó un análisis multivariable para cada uno de las cuatro variables dependientes (GPT, leucocitos, plaquetas y Hb) mediante modelos lineales generalizados usando el comando "glm" de Stata12. Por la realización de comparaciones múltiples se estableció la significación estadística en  $p < 0,0125$ ; no obstante se incluyeron en los modelos multivariable todas aquellas variables con niveles de significación  $p < 0,15$ .

**Resultados:** La tabla muestra los resultados del análisis estadístico (coeficiente  $\alpha \pm$  error estándar y nivel de significación; ns no significativo) en las visitas en las que los pacientes recibieron MTX para las cuatro variables analizadas (tabla). El efecto de los SNPs estudiados no se observó en el análisis de las visitas en las que los pacientes no recibieron MTX. En este segundo análisis se mantuvieron diferencias significativas de algunas variables sociodemográficas y clínicas sobre las variables hematológicas. También se detectaron interferencias entre los dos SNPs de MTHFR, por lo que se eligió, en los modelos finales, el de mayor significación.

	GPT	Hemoglobina	Leucocitos ( $\times 1.000$ )	Plaquetas ( $\times 1.000$ )
Sexo femenino	-4,6 $\pm$ 1,9; p = 0,015	-1,1 $\pm$ 0,1; p < 0,001	-1,7 $\pm$ 0,4; p < 0,001	26,5 $\pm$ 6,9; p < 0,001
Edad (por cada 10 años)	-0,1 $\pm$ 0,05; p = 0,056	ns	0,3 $\pm$ 0,1; p = 0,013	ns
DAS28 (por unidad)	ns	-0,33 $\pm$ 0,04; p < 0,001	ns	6,4 $\pm$ 2,5; p = 0,009
MTX (por mg/sem)	ns	-0,02 $\pm$ 0,01; p = 0,050	ns	ns
Creatinina (por mg/dl)	ns	ns	ns	ns
rs1801131 (MTHFR)	ns	-0,48 $\pm$ 0,19; p = 0,010	ns	ns
rs1801133 (MTHFR)	4,1 $\pm$ 1,6; p = 0,009	ns	ns	ns
rs1045642 (ABCB1)	5,8 $\pm$ 1,6; p < 0,001	ns	ns	ns
rs2372536 (ATIC)	ns	ns	ns	ns
rs1544105 (FPGS)	ns	-0,24 $\pm$ 0,1; p = 0,012	-0,6 $\pm$ 0,3; p = 0,037	-13,2 $\pm$ 5,6; p = 0,020

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que variantes genéticas de las enzimas MTHFR para hepatotoxicidad y de FPGS para toxicidad hematológica podrían influir más que otros factores como la dosis de MTX, la edad o la función renal, aunque probablemente existe un sesgo de indicación en estas dos últimas variables.

Este trabajo está financiado parcialmente con el Programa RETICS, RD08/0075 (RIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y el FIS 11/551.

#### 48. SUPERVIVENCIA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN LAS ARTRITIS INFLAMATORIAS CRÓNICAS: ANÁLISIS PRELIMINAR DE 13 AÑOS DE SEGUIMIENTO SEGÚN LA PRÁCTICA CLÍNICA

S. Marsal<sup>1,2</sup>, G. Ávila<sup>1</sup>, A. Alonso<sup>2</sup>, C. Díaz<sup>1</sup>, E. Quesada<sup>1</sup>, I. Acosta<sup>1,2</sup> y M. López Lasanta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología; <sup>2</sup>Grup de Recerca de Reumatologia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** El desarrollo de terapias biológicas (TB) ha permitido un gran avance en el tratamiento de las artritis inflamatorias crónicas (AIC). Estos tratamientos están dirigidos contra diferentes dianas terapéuticas, tienen distintos mecanismos de acción, pautas de administración y su supervivencia en la práctica clínica no se conoce con exactitud.

**Objetivos:** Analizar la supervivencia de las TB en pacientes con AIC (artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (ApS)) y comparar dicha supervivencia entre las tres enfermedades.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional de una serie de pacientes con AIC que han recibido TB durante el periodo comprendido entre diciembre de 1999 y diciembre de 2012 controlados en un hospital de tercer nivel. Se analizaron el género, la edad, la edad al diagnóstico, tipo de tratamiento, fecha de inicio y finalización. En la Fase I del estudio se analizó el efecto de las variables clínicas (FR, anti-CCP, erosiones y número de TB previas) y epidemiológicas (edad y género) en las curvas de supervivencia y las tasas de discontinuación (TD) en pacientes con AR. En la Fase II se analizaron las tres AIC para valorar las diferencias en las curvas de supervivencia entre EA y ApS con la AR, teniendo en cuenta factores de confusión mediante el análisis multivariante. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R. La curva de supervivencia fue determinada con el estimador de Kaplan-Meier y el test log-rank se utilizó para evaluar la significación de la diferencia entre las diferentes curvas de supervivencia. Para medir las diferencias en ratios de discontinuación se utilizó el ajuste de modelos de regresión Cox, que permitió a su vez evaluar diferentes covariables.

**Resultados:** Se analizaron las historias clínicas de 308 pacientes con AIC y se incluyeron 247 pacientes en los que se pudo cumplimentar todos los datos (AR n = 192; EA n = 30; ApS n = 25). El número de TB registradas en estos 247 pacientes fue de 442 (AR n = 360; EA n = 41; ApS n = 41). En la Fase I se observó que Etanercept tenía una diferencia significativa ( $p = 1e-4$ ) en la TD respecto al resto de tratamientos (HR = 0,55 [IC95% 0,40-0,75]). El número de tratamientos previos fue una variable significativa en la tasa de discontinuación ( $p = 0,01$ ), teniendo una mayor TD aquellos pacientes con más de 1 tratamiento previo (HR = 4,85 [IC95% 1,24-18,93]). La comparación de TD y curvas de supervivencia entre las AIC objetivó resultados interesantes. Si bien en el grupo de APS no se observaron diferencias significativas respecto al grupo de AR ( $p = 0,19$ ) en relación a las curvas de supervivencia, en el grupo de EA si se observó una gran diferencia ( $p = 5^{-4}$ ) objetivándose una TD claramente inferior (HR = 0,38 [IC95% 0,22-0,65]). La introducción de covariables redujo la significación de la diferencia entre el grupo de AR y de EA ( $p = 0,02$ ; HR = 0,70 [IC95% 0,52-0,94]), detectando que los tratamientos previos ( $p = 0,03$ ; HR = 1,12 [IC95% 1,01-1,24]) y las

erosiones ( $p = 0,03$ ;  $HR = 1,37$  [IC95% 1,03-1,83]) tenían un efecto significativo en la TD.

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes con AIC hemos observado que en el grupo de pacientes con AR el tratamiento con etanercept presentó una mayor supervivencia durante el periodo a estudio. Al comparar la supervivencia de las TB entre las distintas patologías hemos observado que la EA es la artritis crónica en la que las TB en general presentan una mayor supervivencia.

#### 49. EVENTOS ADVERSOS A FÁRMACOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Z. Rosales<sup>1</sup>, L. Arietti<sup>1</sup>, A.B. Rodríguez-Cambrón<sup>1</sup>, C. Martínez-Prada<sup>1</sup>, L. Abásolo<sup>2</sup>, V. Castaño<sup>3</sup>, C. Vadillo<sup>1</sup>, G. Candelas<sup>1</sup> y J.A. Jover<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Reumatología; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria;

<sup>3</sup>Unidad de Innovación. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Introducción:** Existe un alto riesgo de que aparezcan eventos adversos (EA) a fármacos en pacientes con artritis reumatoide (AR), debido fundamentalmente al uso de inmunosupresores en su tratamiento. También influyen la carga de trabajo y la dificultad para registrar los EA en la práctica clínica diaria.

**Objetivos:** Describir la incidencia y características de los EA a los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) y agentes biológicos (AB) en pacientes con AR mediante el empleo de nuestro Sistema software de Notificación y Análisis para el Aprendizaje de incidentes y Eventos Adversos (SNAEA).

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo desde el 1 octubre 2010 hasta el 1 octubre 2011. Sujetos: todos los pacientes atendidos durante ese periodo en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico de Madrid con diagnóstico de AR, en tratamiento con algún FAME o AB. Variable principal: EA de los FAMES (metotrexate (MTX), leflunomida (LFN), antipalúdicos, sulfasalacina) y AB (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, abatacept) recogidos mediante el SNAEA de los pacientes incluidos. Variables secundarias: a) Gravedad: leve, moderada, grave o mortal. b) Relación con medicación:

improbable, posible, probable, segura. c) Sociodemográficas: edad, sexo. d) Clínicas: duración de la enfermedad, actividad. c) Régimen de tratamiento. Análisis: descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos y de los EA mediante distribución de frecuencias, la media y desviación estándar. Incidencia de EA mediante técnicas de supervivencia, expresándose la incidencia por 100 pacientes año con su respectivo intervalo de confianza 95% (IC95%).

**Resultados:** 1.202 pacientes con AR fueron atendidos durante el periodo de seguimiento y recibieron algún FAME o AB. De ellos el 78% eran mujeres con una edad media de  $62,4 \pm 15$  años. 249 (20,7%) pacientes recibían AB y 1.171 (97,4%) FAME tanto en monoterapia como en terapia combinada, y 405 (34,2%) terapia combinada FAME/AB. El fármaco más frecuentemente utilizado fue el MTX (834 pacientes), seguido de la LFN (244 pacientes). Se registraron 159 EA en 138 pacientes con una tasa de EA de 15,1 (IC95%: 12,9-17,7) y una tasa de EA moderado-grave de 12,1 (IC95%: 10,2-14,4). La incidencia de EA en pacientes que tomaban FAME fue de 13,6 (IC95%: 11,6-16,1) y en los que tomaban AB de 12,3 (IC95%: 8,3-17,9). La incidencia de EA en pacientes con terapia combinada fue de 23,3 (IC95%: 18,9-28,7) frente a 10,5 (IC95%: 8,3-13,3) en la monoterapia. La incidencia de EA graves en pacientes con AB fue de 2,4 (IC95%: 1,0-5,6) y en pacientes con FAME fue de 1,7 (IC95%: 1,1-2,7). Las causas más frecuentes de EA fueron: alteraciones gastrointestinales (18,3%), infecciones (17,1%) y problemas oftalmológicos (13,8%). Las causas más frecuentes de EA grave fueron las infecciones (82%) seguidas de las alteraciones hematológicas. La relación del EA con el fármaco fue probable en el 74% de los casos, y requirió suspensión del fármaco en el 79,7% de las ocasiones.

**Conclusiones:** Tanto los FAME como los AB generan una alta tasa de EA, la mayoría son moderados obligando a suspender el fármaco. La incidencia de EA en general es mayor en pacientes que toman terapia combinada y la incidencia de EA grave es mayor en pacientes que reciben AB. Las causas más frecuentes de EA en general son las alteraciones gastrointestinales, mientras que las de EA que requiere ingreso hospitalario son las infecciones.