

XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Valencia, 24-26 de mayo de 2006

Comunicaciones orales

1ª Sesión

Miércoles 24 de mayo

1

LA URICEMIA SE CORRELACIONA CON LA VARIACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS TOFOS PERIARTICULARES DURANTE EL TRATAMIENTO HIPOURICEMIANTE

F. Pérez Ruiz e I. Martín

Sección de Reumatología y Servicio de Radiología. Hospital de Cruces, Vizcaya.

Antecedentes: La reducción de los tofos subcutáneos se ha correlacionado con los niveles de uricemia (Perez-Ruiz F, Arthritis Rheum 2002; Becker MA, N Engl J Med 2005). La variabilidad en la medición de los tofos subcutáneos es grande (Schumacher HR 2005), mayor que para la ecografía (Perez-Ruiz F, Arthritis Rheum 2005, supl), por lo que la ecografía podría ser un método asequible para monitorizar los cambios de los tofos periarticulares profundos.

Objetivo: Evaluar los cambios en el tamaño de los tofos periarticulares durante el tratamiento hipouricemiente y su correlación con los niveles promedio de uricemia durante el tratamiento hipouricemiente.

Método: Estudio prospectivo, de intervención con tratamiento hipouricemiente según práctica clínica habitual. Se evaluó la presencia de tofos periarticulares mediante ecografía en rodilla o tobillo unilateralmente antes de iniciar tratamiento hipouricemiente estándar. Se monitorizaron los niveles de uricemia al mes y trimestralmente durante 12 meses, estimándose la uricemia media durante el tratamiento mediante el método trapezoidal y se realizó una segunda ecografía, con el mismo explorador, ciego para los resultados previos.

Resultados: Se han estudiado 19 tofos en 9 pacientes sometidos a tratamiento hipouricemiente, con niveles promedio de uricemia fue 5,66 mg/dl (rango 4,88- 7,19) mg/dl. Se observó una correlación significativa ($p < 0,01$) entre la variación neta del diámetro mayor de los tofos y del porcentaje de reducción del diámetro mayor respecto a la medición basal, con la uricemia: $R = 0,60$, $r2 = 0,36$ y $R = 0,47$, $r2 = 0,22$, respectivamente. El diámetro mayor basal de los tofos influía en la correlación, ya que al introducirlo como covariable, la correlación mejoró: $R = 0,70$, $r2 = 0,49$ y $R = 0,63$, $r2 = 0,39$, respectivamente. Los pacientes con niveles de

uricemia entre 5,9 y 7,2 mostraron variaciones menores que la diferencia mínima detectable.

Conclusiones: Los niveles de uricemia se correlacionan con la variación de los tofos durante el tratamiento hipouricemiente medidos mediante ecografía. Los pacientes con uricemia entre 5,9 y 7,2 mg/dl mostraron cambios no valorables.

2

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN NEFROPATÍA LÚPICA

M.P. Martínez Vidal, J. García González, A. Movasat, P. Carreira y M. Galindo Izquierdo

Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) tiene una prevalencia estimada entre 40-500/100.000 mujeres. La afectación renal aparece en 25-50% de los pacientes con LES. Aproximadamente un 35% de los pacientes con LES desarrollan síndrome antifosfolípido (SAF) secundario. A su vez, el SAF puede provocar daño renal en forma de microangiopatía trombótica con lesiones que pueden ser trombosis aguda o vasculopatía crónica. Existe escasa información sobre la coexistencia de nefritis lúpica y microangiopatía trombótica en pacientes con LES y SAF secundario. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de afectación trombótica vascular aguda asociada a SAF en pacientes con nefropatía lúpica en una cohorte de 413 pacientes diagnosticados de LES y establecer hipótesis sobre su repercusión en el pronóstico de la afectación tanto renal como vascular.

Métodos: Los datos clínicos, analíticos e histológicos se obtuvieron revisando la historia clínica de 413 pacientes diagnosticados de LES según los criterios ACR, en seguimiento en el Serv. de Reumatología. De estos 413 pacientes, se seleccionaron aquellos diagnosticados de nefropatía lúpica con confirmación histológica de acuerdo con los criterios de la OMS. El diagnóstico de SAF se realizó de acuerdo con los criterios modificados de Sapporo de 1998. Para el estudio de la microangiopatía se seleccionaron exclusivamente los pacientes que en la biopsia renal presentaron trombosis arteriales agudas, excluyendo otros pacientes con datos de vasculopatía crónica.

Resultados: De 413 pacientes con diagnóstico de LES, 148 tenían datos de nefropatía lúpica según la ACR (34%); en 129 (29,7% del total) se realizó biopsia renal. No fue posible recuperar

los datos de la biopsia renal de 13 de estos pacientes. Un total de 44/413 pacientes cumplían criterios de SAF (10,1%). Se ha hallado un total de cinco casos de trombosis arterial intrarrenal en las biopsias, los cinco mujeres. De éstos, sólo 3 pacientes tenían anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúcido positivos en al menos dos determinaciones, separadas por al menos 8 semanas, y de éstas 3 pacientes, sólo una cumplía criterios clínicos de SAF. En los tres casos, las lesiones glomerulares fueron de clase IV o superior y todas fueron tratadas con esteroides a dosis altas y ciclofosfamida en bolos intravenosos. Sólo la paciente con trombosis arterial en otras localizaciones recibe tratamiento crónico con anticoagulación oral. Con respecto a la función renal, en las tres pacientes persiste una proteinuria superior 0,4 g/día y un aclaramiento de creatinina menor del 75%.

Discusión: La prevalencia de trombosis intrarrenal aguda en nuestra serie es corta, coincidiendo con estudios previos, y por tanto solo con valor descriptivo, aunque la presencia de trombosis intrarrenal se presenta como un factor asociado a peor pronóstico de función renal, lo que sugiere que es necesario incidir en la búsqueda de la afectación vascular en pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúcido que desarrollan nefritis lúpica, y se debe valorar la anticoagulación en el tratamiento de estos pacientes. Por otra parte, sólo se han seleccionado los casos con trombosis aguda, por lo que pueden haberse perdido datos e infraestimado la prevalencia real de la afectación vascular.

3

ESTIMACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE PARA DEFINIR LOS DISTINTOS GRADOS DE ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE SEGÚN EL DAS28 CALCULADO CON VSG Y CON PCR EN PACIENTES CON ARTRITIS DE RECIENTE COMIENZO

I. González-Álvaro, A.M. Ortiz, S. Castañeda, R. García de Vicuña, I. Carvajal¹, J.M. Álvaro-Gracia, A. Humbria, J.P. López-Bote y A. García-Vadillo
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.
¹*Reumatólogo. Sanatorio Nuestra Señora del Rosario. Madrid.*

Introducción: El DAS28 es un índice compuesto con diferente ponderación de varios parámetros, entre los que se incluye la VSG, que ha sido validado para la evaluación de la actividad de la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, los puntos de corte para definir los diferentes grados de actividad de la enfermedad fueron calculados a partir de un índice previo más complejo (DAS). Su aplicación en diferentes cohortes ha revelado diferentes puntos de corte para estos grados de actividad. Así mismo, recientemente, se ha propuesto una fórmula para el cálculo del DAS28 con la proteína C reactiva (DAS28PCR), hipotéticamente equivalente al calculado con VSG (DAS28VSG).

Objetivo: Calcular los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad para diferenciar remisión, actividad leve, moderada e intensa, tanto para el DAS28VSG como para el DAS28PCR.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 587 visitas protocolizadas en 220 pacientes con artritis de reciente comienzo (57,3% cumplían criterios de AR y el resto eran artritis indiferenciadas). El 76,4% fueron mujeres, con una edad al inicio de la enfermedad de 50,6 ± 16,4 años (media ± DE) y un tiempo de evolución en la primera visita de 5,8 [3,7-8,9] meses (mediana [p25-p75]). En cada visita se recogieron, entre otras variables, las necesarias para calcular el DAS28VSG y el DAS28PCR y la valoración de la enfermedad por el médico (VEM [0-100]). Se utilizó como "gold estándar" de la actividad de la artritis la variable VEM, considerándose, de

forma arbitraria, remisión si VEM < 11, actividad leve si VEM > 11 y < 26, moderada si VEM > 26 y < 66 e intensa si VEM > 66. Mediante el programa Stata 9^o se calcularon las curvas ROC para definir los valores de DAS28VSG y DAS28PCR con mayor sensibilidad y especificidad para cada uno de los grados de actividad de la AR según nuestro "gold estándar". Se compararon las áreas bajo la curva mediante el comando "roccomp" de Stata 9^o.

Resultados: Se eligieron los siguientes puntos de corte para definir cada uno de los grados de actividad de la enfermedad con el DAS28VSG y el DAS28PCR:

Actividad	Remisión/leve				Leve/moderada				Moderada/intensa			
	Punto	S	E	%	Punto	S	E	%	Punto	S	E	%
DAS28VSG	2,9	85%	78%	83%	4,1	75%	75%	75%	5,6	83%	87%	86%
DAS28PCR	2,4	86%	84%	86%	3,6	77%	75%	76%	5,0	81%	87%	86%

S: sensibilidad; E: especificidad; %: porcentaje de pacientes adecuadamente clasificados.

El área bajo la curva para definir el punto que separa remisión de actividad leve fue significativamente mayor con el DAS28PCR que con el DAS28VSG (0,92 [intervalo de confianza 95%: 0,90-0,95] vs. 0,89 [0,86-0,92]; p = 0,002). En el resto de puntos de corte no hubo diferencias significativas (p = 0,8 y p = 0,35 para los puntos que separan actividad leve y moderada y moderada e intensa, respectivamente).

Conclusiones: El DAS28PCR detecta significativamente mejor la remisión que el DAS28VSG. Deben establecerse puntos de corte específicos para cada índice, ya que con el DAS28PCR se obtienen valores más bajos para cualquiera de los grados de actividad de la enfermedad.

Este proyecto ha sido financiado con los proyectos FIS G03/0152 y 04/2009.

4

LOS LINFOCITOS T DE SANGRE PERIFÉRICA Y LÍQUIDO SINOVIAL DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EXPRESAN RANKL (RECEPTOR ACTIVATOR OF NF-KAPPA B LIGAND) EN SUPERFICIE E INDUCEN DIFERENCIACIÓN OSTEOCLÁSTICA EN MONOCITOS AUTÓLOGOS

M. Benito Miguel¹, A. Balsa¹, T. Cobo¹, C. Pérez de Ayala¹, D. Pascual-Salcedo², E. Martín Mola¹ y M.E. Miranda Carús¹
Servicios de Reumatología¹ e Inmunología². Hospital La Paz. Madrid.

Objetivo: Determinar el papel de los linfocitos T en la diferenciación osteoclástica de los monocitos de sangre periférica y del líquido sinovial de pacientes con AR, y estudiar los factores implicados en este proceso.

Métodos: Aislamos magnéticamente células T y monocitos a partir de sangre periférica de 20 pacientes con AR de reciente comienzo y 20 controles sanos, así como del líquido sinovial de 20 pacientes con AR establecida. Establecimos cocultivos autólogos de linfocitos T y monocitos en ausencia de citoquinas ó factores de crecimiento exógenos, con el fin de examinar la formación espontánea de osteoclastos ex vivo, determinada mediante tinción con TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase) y medición de la actividad resorptiva de superficies recubiertas con hidroxiapatita.

Resultados: Por citometría de flujo, observamos expresión de RANKL en la superficie de linfocitos T de sangre periférica de pacientes con AR de reciente comienzo y en linfocitos T de líquido sinovial de pacientes con AR establecida, pero no en linfocitos T de sangre periférica de sujetos control sanos. Observamos también expresión de IL-15 de superficie en monocitos de sangre pe-

riférica de pacientes con AR de inicio y monocitos de líquido sinovial de pacientes con AR establecida pero no en monocitos de sangre periférica de controles sanos. Los cocultivos autólogos de células T y monocitos derivados de líquido sinovial de pacientes con AR establecida y de sangre periférica de pacientes con AR de inicio pero no de controles sanos, dieron lugar a la formación de osteoclastos. Este proceso de osteoclastogénesis espontánea se redujo significativamente en presencia de osteoprotegerina (OPG) y de anticuerpos neutralizantes anti-IL15, anti-IL17, anti-TNF α y anti-IL-1 β . La OPG mostró un efecto cooperativo con anti-TNF α y con anti-IL1 β . Después de un año de seguimiento, aquellos pacientes que alcanzaron remisión clínica con el tratamiento dejaron de mostrar tanto expresión de superficie de RANKL e IL-15 como osteoclastogénesis ex vivo.

Conclusión: Los linfocitos T juegan un papel importante en la patogenia de las erosiones óseas de la AR mediante su interacción con precursores osteoclastóticos de la familia de los monocito/macrófagos.

5

ANTICUERPOS ANTI-*SHACCAROMYCES CEREVISIAE* Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE: CORRELACIONES CLÍNICAS

J.L. Fernández Sueiro¹, J.A. Pinto¹, M.J. López Armada², S. Pertéga³, J.A. Mosquera¹, A. Sanmartín Álvarez¹, M. Freire¹, C. Fernández¹, F. Galdo¹ y F.J. Blanco¹

¹Servicio de Reumatología, ²Laboratorio de investigación, ³Unidad de Epidemiología, Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña.

Objetivos: Hemos demostrado que la presencia de anticuerpos IgG anti-*shaccaromyces cerevisiae* (ASCAS) es específica de la espondilitis anquilosante (EA), además el HLA-B27 no influye en su presencia en los pacientes con EA. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar su papel como marcador biológico de actividad en la EA.

Pacientes: Los pacientes en seguimiento en la consulta monográfica de EA del Hospital Universitario Juan Canalejo fueron el objeto del presente estudio, estos pacientes son seguidos regularmente en la clínica en la que se realizan los siguientes estudios: datos epidemiológicos, metrología, recuento articular y de entesis, evaluación global del médico, paciente, dolor espinal nocturno y total, BASDAI, BASFI, BASRI, AsQoL, SF12, VSG y PCR. En todos los pacientes mediante consentimiento informado se toman muestras de suero y sangre en cada visita.

Métodos: Del total de los 107 pacientes seguidos en la consulta, se dispusieron de muestras de suero de 89 pacientes, siendo tan solo analizados aquellos pacientes con EA primaria (n = 77). El presente estudio se realizó con las muestras obtenidas al inicio de la cohorte. La determinación de ASCAS IgA e IgG, se realizó mediante ELISA con el kit comercial GA generic assays®. Siguiendo las instrucciones del fabricante se realizó una interpretación cuantitativa de los resultados, considerándose los valores positivos tanto para IgA como IgG una determinación ≥ 20 U/ml. Para realizar la correlación de la presencia de ASCAS y la actividad de la enfermedad, ésta se consideró activa si el BASDAI era ≥ 4 cm en una escala numérica. Se establecieron correlaciones con el BASRI, BASFI, ASQoL, SF12, VSG y PCR, ASCAS IgA, IgG. Para comparar la presencia de ASCA IgA e IgG en los pacientes activos y no activos se utilizó el test chi-cuadrado. La comparación de las escalas numéricas entre grupos se realizó mediante el test de Mann-Whitney.

Resultados: De los 77 pacientes estudiados 14 (18,2%) eran mujeres. La edad actual fue de 49,5 ($\pm 8,7$) años, el tiempo medio de seguimiento de 14,3 ($\pm 8,7$) años, el HLA-B27 fue positivo en el 88,3%. Uveitis se presentó en el 35,1%, historia familiar en el 19,5%, entesitis 13%. La IgA estuvo elevada en el 22,1% y la IgG en el 50,6% de los pacientes. El 71,4% de los pacientes presentaron un BASDAI < 4 , y el 28,6% un BASDAI ≥ 4 . La IgA estuvo elevada en el 16,4% de pacientes con un BASDAI < 4 y en el 36,4% con un BASDAI ≥ 4 ($p = 0,072$), mientras que la IgG estuvo elevada en el 52,7% y el 45,5% respectivamente ($p = 0,564$). Teniendo en cuenta la combinación de IgA-IgG normal; IgA normal IgG elevada; IgA elevada IgG normal y ambas elevadas, el 56,3% de los pacientes con BASDAI < 4 presentaron alguna alteración en la presencia de ASCAS, frente al 59,1% de los pacientes con BASDAI ≥ 4 ($p = 0,827$). Los pacientes con BASDAI ≥ 4 presentaron diferencias significativas en los siguientes parámetros: fatiga ($p < 0,001$), entesitis ($p = 0,005$), BASFI ($p < 0,001$), VAS médico, paciente, dolor espinal nocturno y global última semana ($P = < 0,001$) ASQoL 10,36 ($P = < 0,001$), SF12 componente físico 37,22 ($P = < 0,001$).

Conclusiones: Los ASCAS IgA e IgG se presentaron en el 22,1% y el 50,6% respectivamente, de los pacientes con espondilitis anquilosante. Una alteración en cualquiera de los ASCAS IgA e IgG independientemente del BASDAI se presentó en más del 50% de los pacientes. Si embargo su presencia no se correlacionó con la actividad de la enfermedad en esta cohorte, lo que sugiere que los ASCAS no son útiles como marcadores biológicos de actividad. La presencia de entesitis en el grupo de pacientes con BASDAI ≥ 4 demuestra su relevancia clínica.

Financiado por: Proyectos de investigación en establecimientos sanitarios públicos da comunidade autónoma de Galicia. PGIDIT05SAN32PR

6

ESTUDIOS EN PACIENTES CON ARTROSIS BASADOS EN CÉLULAS MADRE MESENCQUIMALES Y PCR CUANTITATIVA A TIEMPO REAL: ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE TGF- β Y ASOCIACIONES VIRALES POTENCIALES

R. Rollín¹, R. Álvarez-Lafuente¹, F. Marco², L. López-Durán², L. Rodríguez¹, R. López¹, D. Clemente¹ y B. Fernández-Gutiérrez¹

¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Objetivos: Determinar en células madre mesenquimales (MSCs) de pacientes con artrosis (OA): 1) la expresión génica del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) la prevalencia y carga viral de parvovirus B19 (B19), virus de la varicela zóster (VZV) y virus herpes humano 6 (HHV-6).

Pacientes y métodos: Se incluyeron en el estudio 18 pacientes con OA de rodilla (edad media, 74,7, rango 61-89) y 10 sujetos sanos sin signos radiológicos de OA (edad media 66,6, rango 44-90). La médula ósea de los pacientes con OA se obtuvo durante el procedimiento quirúrgico de artroplastia total de rodilla y en el caso de los controles, durante el procedimiento de extracción de órganos o en la cirugía de cadera. A partir de la médula ósea, se aislaron las MSCs teniendo en cuenta sus características: 1) físico-químicas (adherencia al plástico en cultivo), 2) morfológicas (formación de colonias con estructura fibroblástica), 3) fenotípicas (expresión de marcadores de superficie celular) y 4) funcionales (capacidad de diferenciarse hacia las líneas condrogénica y osteogénica). A continuación, se extrajeron, mediante técnicas estándar, el ADN y el ARN total de las MSCs aisladas y expan-

didias en cultivo, con el fin de estudiar: 1) la expresión del TGF- β por RT-PCR cuantitativa a tiempo real, utilizándose la expresión del ARN ribosomal 18S como control endógeno de amplificación; los datos se expresan como la media del ratio de normalización (NR) y la desviación estándar (SD); 2) la prevalencia y carga viral del B19, VZV y HHV-6 por PCR cuantitativa a tiempo real empleando iniciadores y sondas de doble marcaje específicos. Los datos de prevalencia se expresan como casos positivos/casos totales, y los de carga viral como copias/ μ g de ADN \pm SD.

Resultados: 1) Los pacientes con OA presentaron un aumento estadísticamente significativo ($p = 0,042$) en la expresión de TGF- β (NR = $0,61 \pm 0,28$) en comparación con el grupo control (NR = $0,40 \pm 0,24$). 2) En el análisis de las MSCs del grupo de pacientes con OA, se detectó la presencia de genomas virales de: B19 en 1/21 pacientes ($6,1 \pm 1,4$ copias/ μ g de ADN), VZV en 2/21 ($1,4 \pm 0,3$ copias/ μ g de ADN) y HHV-6 en 0/21. En el análisis de las MSCs del grupo control, se detectaron genomas virales de B19 en 2/10 controles ($4,1 \pm 0,2$ copias/ μ g de ADN), pero no de VZV ni de HHV-6. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, ni en cuanto a prevalencias de ADN, ni en cuanto a cargas virales, para ninguno de los tres virus estudiados.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que: 1) las MSCs de pacientes con OA presentan una sobre-expresión de TGF- β , que podría apuntar a una actividad acelerada de las MSCs en la OA para favorecer la condrogénesis y responder al daño tisular, en un intento de reparar el cartílago articular dañado; 2) no encontramos evidencias de que una infección viral de las MSCs de pacientes con OA contribuya a la patogenia de la enfermedad.