

Análisis de los efectos de los glucocorticoides sobre la proliferación celular y la síntesis de colágeno. Estudio experimental en cultivo de osteoblastos humanos

M.V. Hernández Miguel

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 23 de octubre de 2003.

Directores: Dra. Nuria Guañabens Gay.

Realizada en: Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es, actualmente, la principal causa de osteoporosis secundaria debido a la amplia utilización de estos fármacos en diversas patologías. Aunque se ha demostrado que los glucocorticoides producen una disminución de la formación ósea, se desconocen aún muchos de sus efectos celulares.

Objetivos

Analizar *in vitro* el efecto de los glucocorticoides en la proliferación celular y la función de osteoblastos humanos, valorada por la síntesis de colágeno tipo I.

Material y métodos

Se estableció el cultivo de osteoblastos a partir de hueso trabecular humano obtenido de pacientes que precisaban colocación de una prótesis articular de cadera, excluyendo previamente aquéllos con sospecha de osteoporosis. Seguidamente, se estudió el efecto de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (dexametasona 10^{-6} M y 10^{-7} M) en la proliferación celular de osteoblastos humanos, valorada a través de la síntesis de ADN por la incorporación de timidina tritiada; en la síntesis de procolágeno tipo I intracelular, por técnica de inmunocitoquímica utilizando un anticuerpo monoclonal antiprocolágeno I, y en la secreción de los péptidos amino (PINP) y carboxi (PICP) terminal del procolágeno tipo I en el medio de cultivo por técnica de radioinmunoanálisis. Se valoraron los resultados a las 24 y 48 h de incubación y se compararon con los del grupo control de cultivo de osteoblastos humanos, sin adición de glucocorticoides.

Resultados

Se observó una disminución de la síntesis de procolágeno I intracelular en los cultivos de osteoblastos tratados con dexametasona (DEX) 10^{-6} M a las 24 y 48 h de incubación respecto al grupo control ($32 \pm 5\%$ y $35 \pm 6\%$, respectivamente; $p < 0,05$), así como en la secreción de PINP y PICP en el sobrenadante a las 24 h (PINP: $20 \pm 8\%$; PICP: $22 \pm 10\%$), que persistía a las 48 h (PINP: $19 \pm 5\%$; PICP: $14 \pm 3\%$; $p < 0,05$). No se hallaron diferencias signifi-

cativas entre ambas concentraciones. Los valores de PINP y de PICP se correlacionaron en el medio de cultivo entre sí ($r = 0,827$) y con la síntesis de procolágeno I intracelular (PINP $r = 0,515$; PICP $r = 0,486$; $p < 0,001$). Se observó un discreto incremento de la proliferación celular en relación con el tiempo de incubación, que sólo fue significativo en el grupo control y en el tratado con DEX 10^{-6} M ($p < 0,05$).

Conclusiones

Los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas produjeron una inhibición temprana de la síntesis de procolágeno I en osteoblastos humanos, no asociada a una disminución de la proliferación celular; la actividad osteoblástica en sobrenadante valorada mediante PINP y PICP se correlacionó directamente con la síntesis intracelular de procolágeno I, y la determinación de la inmunoreactividad intracelular para procolágeno I mediante inmunocitoquímica y de los péptidos del procolágeno I, en el medio de cultivo, son métodos útiles para analizar la función osteoblástica *in vitro*.

Estudio del desarrollo de síntomas relacionados con ansiedad y depresión en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y su correlación con otras variables clínicas de carácter físico

M.J. Moreno Ramos

Universidad: Universidad de Murcia.

Fecha: 18 de diciembre de 2003.

Directores: Dr. Luis Francisco Linares Ferrando y Dr. Joaquín Gómez Gómez.

Realizada en: Universidad de Murcia.

Introducción

Clásicamente, la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en las enfermedades reumáticas se ha basado en el estudio de variables de carácter físico. Sin embargo, en los últimos años adquieren gran interés los determinantes psicológicos, ya que pueden influir en la expresión del dolor y en el resto de factores físicos en pacientes con artritis.

La mayoría de estudios que valoran el impacto psicológico de las enfermedades reumáticas se han realizado en artritis reumatoide (AR), y son escasos los llevados a cabo en la espondilitis anquilosante (EA).

Hipótesis

En el presente trabajo planteamos la hipótesis de que en la EA las variables psicológicas pueden ejercer un papel modulador sobre aspectos clínicos de la enfermedad, sobre todo capacidad funcional y dolor.

Objetivos

Objetivos principales

- Analizar la prevalencia de alteraciones psicológicas (ansiedad y depresión) en la EA.
- Evaluar su correlación con variables sociodemográficas y clínicas.
- Conocer la correlación de estas alteraciones con capacidad funcional y dolor.

Objetivos secundarios

- Comparar manifestaciones psicológicas en controles sanos y pacientes con otras enfermedades reumáticas.
- Valorar la estabilidad en el tiempo de las alteraciones psicológicas.

Material y métodos

Valoramos mediante un diseño transversal a 115 pacientes con EA que seguían revisiones periódicas en las consultas externas de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. A todos los enfermos se les realizó una historia clínica completa mediante un cuestionario estandarizado, y cumplieron cuestionarios para valoración de capacidad funcional (HAQEA), depresión (GDS) y ansiedad (STAI). Además, a todos se les efectuaron determinaciones analíticas y estudios radiológicos. Todos los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SPSS/PC+. Los datos de naturaleza cuantitativa se analizaron mediante el test de la t de Student y el análisis de la varianza, mientras que las variables cualitativas y la comparación entre proporciones, mediante el test de χ^2 .

Finalmente, las variables seleccionadas para valorar el estado clínico de los pacientes se analizaron conjuntamente mediante análisis de regresión lineal múltiple.

Resultados

La edad media de nuestros pacientes era de 40 años y el 84% eran varones. La puntuación media del HAQEA fue de $1 \pm 0,7$ en una escala comprendida entre 0–3 puntos. El 22% presentó síntomas de depresión y el 30% de ansiedad. Las variables que mejor explicaban la varianza de los síntomas de ansiedad y depresión fueron la capacidad funcional, el nivel de estudios y el índice de entesis. La concordancia existente entre las puntuaciones efectuadas por un mismo paciente tras un intervalo de un año fue de 0,87 para el HAQEA, de 0,69 para el GDS y de 0,79 para el STAI. En el estudio comparativo realizado con sujetos sanos y pacientes con otras enfermedades reumáticas crónicas, encontramos que nuestros pacientes con EA poseían mayores discapacidad funcional y alteraciones del estado de ánimo que el grupo de sanos (como era de esperar) y similares resultados que aquéllos con otras patologías.

Conclusiones

- Las alteraciones psicológicas (ansiedad y depresión) están presentes en 1/3 de nuestros pacientes con EA.
- Ansiedad y depresión están influenciadas principalmente por la capacidad funcional, el índice de entesis y el nivel de educación.
- La actividad inflamatoria y el dolor guardan correlación con ansiedad y depresión.
- Nuestros pacientes con EA presentaron mayor frecuencia de síntomas depresivos y de ansiedad que los controles sanos y similares resultados que aquellos con otras patologías reumáticas crónicas.
- Las alteraciones del estado de ánimo permanecen estables tras 12 meses de seguimiento.

Estudio de la validez y viabilidad de una versión adaptada del Health Assessment Questionnaire (HAQ) para la valoración de la capacidad funcional de los pacientes con espondilitis anquilosante. Análisis de 107 pacientes revisados en una consulta ambulatoria

L.F. Linares Ferrando

Universidad: Universidad de Murcia.

Fecha: 1994.

Directores: Dr. Manuel Canteras Jordana y Dr. Joaquín Gómez Gómez.

Realizada en: Universidad de Murcia.

Objetivo

Estudiar la validez, fiabilidad y viabilidad de una versión modificada del Health Assessment Questionnaire (HAQEA) para valorar la capacidad funcional de los pacientes con espondilitis anquilosante (EA).

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en 107 pacientes con EA. La consistencia interna se evaluó por el coeficiente alfa de Cronbach. La fiabilidad test-retest se evaluó con la repetición del cuestionario con un mes de intervalo, mediante el coeficiente de correlación intraclase. La validez de criterio se valoró comparando el examen de un médico de las actividades realizadas por los pacientes (discapacidad observada) con la puntuación evaluada por los pacientes (discapacidad referida). Para valorar la validez de constructo comparamos la puntuación del cuestionario con variables clínicas, analíticas y radiográficas relacionadas con la actividad y progresión de la enfermedad. La viabilidad se estudió estimando la proporción de pacientes capaces de autocumplimentar el cuestionario y el tiempo necesario para su realización.

Resultados

La consistencia interna fue de 0,94, la fiabilidad test-retest de 0,92 y la validez de criterio de 0,79. La validez de constructo se demostró por la existencia de correlación significativa entre la puntuación del cuestionario HAQEA y otras variables relacionadas con la enfermedad. El cuestionario se pudo auto-aplicar por el 79% de los pacientes. El tiempo necesario para su cumplimentación fue de 4,1 min.

Conclusión

El cuestionario HAQEA es un instrumento válido y fiable para la valoración de la discapacidad funcional en los pacientes con espondilitis anquilosante.

Evaluación del impacto socioeconómico de la atención por reumatólogos a pacientes con discapacidad laboral de origen musculoesquelético

G. Candelas Rodríguez

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: Marzo de 2004.

Director: Dr. Juan Ángel Jover Jover.

Realizada en: Universidad Complutense de Madrid.

Objetivos

Las enfermedades musculoesqueléticas son una causa frecuente de incapacidad laboral, con pérdidas de productividad equivalentes al 1,3% del PIB. Pensando en este alto impacto socioeconómico, evaluamos un programa clínico dirigido a pacientes que se encontraban de baja temporal a causa de una enfermedad musculoesquelética no traumática.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en el área 7 de la Comunidad de Madrid. Todos los pacientes que se encontraban en el momento del estudio (marzo de 1998 hasta marzo de 2000) de baja temporal a causa de una enfermedad musculoesquelética no traumática fueron asignados de forma aleatoria en 2 grupos: *a)* atención sanitaria convencional (grupo control), y *b)* atención especializada llevada a cabo por reumatólogos contratados para tal fin (grupo intervención), consistente en una atención médica temprana utilizando protocolos clínicos y terapéuticos, educación del paciente, prevención secundaria, etc. Los reumatólogos se hicieron cargo desde el primer momento de la gestión los partes de baja y de las recetas, convirtiéndose en el médico de referencia del paciente hasta el alta laboral, en que el paciente se remitió de nuevo a su médico de atención primaria.

La eficacia del programa de intervención fue medida por el número de días de incapacidad temporal (IT) y el de pacientes con incapacidad permanente

(IP). Los costes del programa fueron medidos como costes directos y costes indirectos (calculados según el salario medio profesional del año 2003). Se realizó una evaluación económica en términos de coste-eficacia, coste-beneficio y beneficio neto.

Resultados

Se incluyeron 3.031 pacientes (1.557 en el grupo control y 1.474 en el de intervención), generando un total de 3.740 procesos de IT (1.906 en el grupo control y 1.834 en el de intervención). Los episodios de IT del grupo de intervención duraron menos (23 frente a 53 días; $p < 0,001$), con un número similar de episodios de IT/paciente en ambos grupos. El grupo de intervención tuvo menos concesiones de procesos de IP (11 [0,9%]) frente al grupo control (21 [1,3%]) ($p < 0,001$). Los costes directos e indirectos fueron significativamente menores en el grupo de intervención. Se obtuvo un ahorro de 20 euros por euro invertido en el programa (cociente beneficio/coste), tan sólo fue necesario invertir 3 euros para ahorrar un día de IT (cociente coste/beneficio). El beneficio neto del programa fue de 3 millones de euros.

Conclusiones

La puesta en marcha de un programa asistencial especializado, y dirigido a pacientes que se encuentran de baja laboral a causa de una enfermedad musculoesquelética no traumática, obtiene un efecto positivo sobre la eficacia a corto y a largo plazo. El programa, además, obtuvo ahorro considerable tanto en costes directos como en indirectos. El cociente beneficio/coste fue de 20 euros por euro invertido, el cociente coste/beneficio fue de 3 euros. El beneficio neto del programa fue de 3 millones de euros.

Epidemiología y consecuencias de la fractura osteoporótica de cadera en Burgos

A.J. Alegre López

Universidad: Universidad de Valladolid.

Fecha: 2 de julio de 2003.

Director: Dr. Ángel Marañón Cabello.

Realizada en: Sección de Reumatología. Hospital General Yagüe. Burgos.

Objetivos

Los objetivos del presente trabajo, de base poblacional, son:

– Estudiar de forma prospectiva la incidencia anual de la fractura de cadera (FC) asociada a osteoporosis (OP) en personas ≥ 50 años, en un área previamente definida, con los siguientes estudios de frecuencia: *a)* incidencia cruda global y por sexos; *b)* incidencia, riesgo y riesgo acumulado por tramos

de edad; *c*) incidencia estandarizada a la población española, europea y mundial, y *d*) incidencia rural y urbana.

– Descripción de la mortalidad y su evolución al año de la FC, según el destino de los pacientes en el momento del alta.

– Estudio prospectivo de los determinantes independientes de mortalidad un año después de presentar una FC.

– Estudio descriptivo de la evolución de la capacidad funcional de los pacientes con FC en 4 momentos evolutivos: situación prefractura; al alta; a los 3 meses, y al año de la fractura.

– Estudio prospectivo de los determinantes independientes de capacidad funcional comprometida un año después de presentar una FC.

Métodos

Para los estudios de incidencia se consideraron todas las FC de naturaleza osteoporótica, ≥ 50 años, que ocurrieron a residentes del área de captura. Durante su ingreso se aplicó a los pacientes un cuestionario estructurado, validado y publicado (cuestionario MEDOS). Todos los pacientes dados de alta fueron seguidos a los 3 y a los 12 meses posfractura, o hasta su muerte. Si la situación del paciente no permitía recoger la información se obtuvo de un familiar o cuidador.

Para el estudio de los determinantes de mortalidad y de capacidad funcional comprometida se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, presencia de comorbilidades, tipo de convivencia previa, lugar de procedencia al ingreso, destino al alta, situación mental mediante test, tipo de fractura, delirio durante el ingreso, tipo de cirugía, capacidad funcional prefractura, capacidad funcional al alta, a los 3 meses y al año. Se utilizaron métodos bivariantes (Kaplan-Meier) para determinar aquellas variables relacionadas con la mortalidad con significación estadística ($p < 0,05$), y aquellas que se encontraron significativas o que podían serlo se utilizaron para desarrollar un modelo que prediga la mortalidad mediante el método los riesgos proporcionales de Cox.

Para el estudio de la supervivencia según el destino al alta se utilizaron métodos descriptivos porcentuales, identificando 5 destinos posibles: el propio domicilio, la casa de familiares, la residencia de ancianos, el hospital de cuidados mínimos y el hospital psiquiátrico. También se describe la evolución de los distintos componentes de la capacidad funcional desde la situación prefractura y al alta, a los 3 meses y al año de la FC.

Para estimar los determinantes de CF comprometida al año de la FC se efectuaron análisis bivariados y multivariados mediante regresión logística. Las variables independientes se categorizaron de la siguiente manera; edad ($< 80/\geq 80$ años), sexo (va-

rón/mujer), presencia de comorbilidades (sí/no), lugar de procedencia (domicilio/institución), situación mental evaluada mediante test durante el ingreso (buena/mala situación), tipo de fractura (intracapsular/extracapsular), delirio durante el ingreso (sí/no), tipo de cirugía (síntesis/prótesis), CF prefractura (comprometida/no comprometida) y destino al alta (domicilio/institución).

Resultados

Se obtuvieron 250 casos de FC, que representan una incidencia anual de $297,2/10^5$ habitantes; $412,2/10^5$ mujeres y $162,1/10^5$ varones. La incidencia estandarizada a la población española fue de $237,5/10^5$ (intervalo de confianza (IC) del 95%, 208,0-267,1). La tasa de incidencia mostró una evolución exponencial con la edad. El riesgo acumulado de los 50 a los 65 años fue mayor en los varones (0,56%) que en las mujeres (0,32%). A partir de esta edad, el riesgo en la población femenina prácticamente duplica al de la masculina en el resto de los tramos de edad. La incidencia fue significativamente mayor en el medio urbano que en el rural, sólo si consideramos la población ≥ 80 años: 1.612,7 frente a 791,8 ($p = 0,00006$).

Los destinos más frecuentes al alta son: casa de familiares (35,8%), residencia de ancianos (33%), propio domicilio (22,9%), hospital de mínimos (6,9%) y hospital psiquiátrico (1,4%). La tasa de mortalidad al año de la FC es menor en los pacientes que al alta van a estructuras sociales más próximas a su domicilio. La capacidad funcional está comprometida en el alta: el 53,1% de los pacientes son incapaces de andar solos o con ayuda, mientras que antes de la fractura lo son el 8,3%.

La mortalidad se encontraba asociada de forma independiente con la mala situación mental (RR, 6,96; IC del 95%, 1,73-28,0), la capacidad funcional prefractura comprometida (RR, 4,35; IC del 95% 1,32-14,36), el destino institucionalizado al alta (RR, 2,92; IC del 95%, 1,02-8,38) y el sexo masculino (RR, 2,44; IC del 95%, 1,01-5,93).

Los determinantes independientes de capacidad funcional limitada fueron la capacidad funcional prefractura comprometida (RR, 34,14; IC del 95%, 3,13-372,33), la mala situación mental (RR, 9,71; IC del 95%, 1,57-59,82), la edad ≥ 80 años (RR, 4,03; IC del 95%, 1,48-11,0) y la presencia de comorbilidades (RR, 2,20; IC del 95%, 0,76-6,31).

Factores determinantes de la degeneración del cartílago articular: estudio morfométrico comparativo rodilla-tobillo

E. Campoy Reolid

Universidad: Universidad de Barcelona. Barcelona. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

Fecha: Enero 2002.

Directores: Dr. Daniel Roig Escofet y Dr. Roger Bernat Landoni.

Realizada en: Servicios de Reumatología y Anatomía Patológica. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Departamento de Ciencias Médicas. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

La artrosis primaria de tobillo es excepcional a pesar de que esta articulación soporta todo el peso del organismo.

Objetivos

Analizar las posibles diferencias histológicas y morfológicas entre el cartílago del tobillo y el de la rodilla que pudieran explicar la mayor resistencia del primero a presentar artrosis primaria.

Material y métodos

De la extremidad inferior izquierda de 30 cadáveres se obtuvieron muestras de la superficie tibioas-tragalina y del cóndilo femoral interno que se procesaron con técnicas convencionales de inclusión y microtomía y se tiñeron con el tricrómico de Masson. Las imágenes obtenidas se estudiaron de manera manual con microscopía óptica y de manera automática, con una videocámara Sony A19 B/N acoplada a un microscopio de alta resolución, Polyvar 2 Leika, que digitalizaba las imágenes. Con el estudio manual se determinaron los espesores articulares, el desdoblamiento o no de la línea de calcificación (*tidemark*), el número de lagunas por capa y en todo el espesor del cartílago y la presencia de erosiones superficiales y de fisuras. La técnica de análisis digital automático aportó el número, el área y el perímetro de las lagunas condrocitarias y el área de matriz cartilaginosa. A partir de los datos manuales se calcularon las proporciones del espesor en cada capa articular con respecto al total, las proporciones del número de lagunas en cada capa articular con respecto al número de lagunas totales y las densidades lacunares (número de lagunas/espesor de cada capa). A partir de los datos

automáticos se calcularon la densidad lacunar por capas (número de lagunas/área de la matriz) y la densidad lacunar total (número de lagunas total/área de la matriz total). Los datos se expresan en totales y por capas. La capa I corresponde a la capa superficial; la II, a la media; la III, a la profunda, y la IV, a la capa calcificada del cartílago articular. En el estudio manual sólo se determinaron las 3 primeras capas, por trabajar con el objetivo a 3,5 aumentos. Las comparaciones entre los datos de rodilla y tobillo se realizaron mediante el test de Wilcoxon para los valores continuos y con el test de McNemar para las variables discretas.

Resultados

El espesor del cartílago articular del cóndilo femoral es 1,4 veces mayor que el del astrágalo. Se mantienen las proporciones entre las 3 capas analizadas. La proporción de lagunas total y en cada capa es semejante, aunque en la capa profunda del astrágalo se aprecia una mayor densidad lacunar con una *p* no significativa. No se aprecian diferencias en cuanto al desdoblamiento de la *tidemark* y a la presencia de fisuras entre ambas muestras. El cartílago articular del cóndilo femoral presenta más erosiones superficiales. La proporción del número y del área de las lagunas, así como la proporción del área de la matriz fueron similares en las capas I, II y III de ambos cartílagos articulares. Todos estos valores fueron mayores en la capa IV del cartílago del astrágalo ($p < 0,01$). La proporción del perímetro lacunar fue mayor en la capa IV del cartílago del astrágalo ($p < 0,001$). La densidad lacunar media total fue mayor en el cartílago del astrágalo que en el del cóndilo femoral ($p < 0,05$).

Conclusiones

El cartílago articular del tobillo presenta una celularidad mayor que el cartílago articular de la rodilla. Los resultados obtenidos parecen indicar que existe una mayor actividad regeneradora en la capa calcificada del cartílago articular del astrágalo que podría explicar su mayor resistencia a presentar artrosis primaria.