

XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Oviedo, 22-24 de mayo de 2002

Comunicaciones orales

1ª Sesión

Miércoles 22 de mayo

1

FCGR ALLELIC POLYMORPHISMS: A CANDIDATE FETAL FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART BLOCK (CHB)

M.E. Miranda Carús, R.P. Kimberly, J.C. Edberg y J.P. Buyon
Hospital for Joint Diseases, NY.

Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies are nearly universal in mothers of children with neonatal lupus (NLE), but the risk of having children with CHB is low. A fetal factor may contribute to CHB, and FcγR genotype modulating antibody-mediated inflammatory effector cell activity represents one such factor. Families enrolled in the Research Registry for NLE provided DNA from 13 anti-SSA/Ro+ mothers and from 48 children (19 with CHB, 8 with rash, 21 unaffected). Genotyping for FcγRIIA, FcγRIIA and FcγRIIB was performed by allele specific PCR. Children with CHB showed an increased frequency of the low binding homozygous genotype RR131 of FcγRIIA (42%) compared with the general population (23%), children with rash (25%), unaffected siblings (29%), and mothers (31%) (CHB vs general population, $p = 0,09$). HH131 homozygosity was 21% in children with CHB, 13% in those with rash, 29% in normal sibs, 8% in mothers, and 29% in the general population. There was a corresponding enrichment of R131 alleles in children with CHB compared to the general population (0,61 vs 0,50). Although for FcγRIIA there were no striking differences in the genotype distribution or allelic frequencies, a trend toward an increase in homozygous NA2 genotype of neutrophil-specific FcγRIIB in CHB (NA2/2 = 44%, NA1/1 = 12%) was apparent compared to unaffected sibs (NA2/2 = 30%, NA1/1 = 15%).

These results suggest that FcγR allelic polymorphisms may contribute to fetal susceptibility; perhaps low binding FcγRIa triggers an aberrant macrophage signalling pathway skewed toward the release of proinflammatory mediators capable of inducing fibrosis of the atrioventricular node. This is of interest since IgG2, a subclass bound only by FcγRIa, is present in one-third of anti-48 kD SSB/La and anti-52 kD SSA/Ro responses. In contrast, the decrease in low binding IIIb in unaffected siblings may be a protective factor.

2

DIFERENCIAS CLÍNICAS, INMUNOGENÉTICAS Y PRONÓSTICAS ENTRE PACIENTES CON LES ESPAÑOLES E HISPANOS DE ORIGEN CENTROAMERICANO

J. Calvo-Alén*, V. Rodríguez Valverde*, J.D. Reveille**, B.A. Baethge**, A.W. Friedman**, G. McGwin*** Jr y G.S. Alarcón***

Universidad de Cantabria, España. The University of Texas** and The University of Alabama at Birmingham, EE.UU.****

Objetivo: Estudio comparativo del LES en dos comunidades hispanas con diferente ancestro étnico.

Métodos: Pacientes españoles (Esp) (30) e hispanos (Hp) de origen centroamericano (74) diagnosticados de LES por criterios ACR y con menos de 5 años de evolución fueron seguidos con visitas anuales durante 4 años. Se registró, en cada caso: datos socio-demográficos, manifestaciones clínicas acumuladas, actividad clínica [valorada con el Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)], daño producido [evaluado con el Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SDI)] y se analizó la frecuencia de los genes HLA DRB1, DQA1 y DQB1.

Resultados: Las mujeres constituían la gran mayoría de los pacientes en ambas comunidades. La edad media y la mayor parte de las variables socioeconómicas fueron similares. La duración de la enfermedad al inicio del estudio fue mayor en los Esp ($32,8 \pm 17,5$ vs $19,4 \pm 16,1$ meses; $p = 0,0002$). El n° de criterios clínicos, y la incidencia de manifestaciones de órgano mayor fueron mayores en los Hp. La actividad clínica fue más alta entre los Hp durante todo el estudio (SLAM medio $9,8 \pm 4,9$ vs $4,4 \pm 2,8$; $p < 0,0001$) y se objetivó una tendencia hacia un mayor daño en los Hp (SDI final $1,62 \pm 2,2$ vs $1,07 \pm 1,4$; $p = 0,2$). Entre los alelos asociados al LES, el HLA-DRB1*0301 estuvo más representado entre los Esp ($p = 0,05$) y el DRB1*08 y DQB1*0301 entre los Hp ($p < 0,0001$ y $0,03$). En el análisis multivariante el grado de actividad clínica se asoció con el n° de criterios clínicos presentes y al alelo HLA-DQB1*0301 y el daño con la etnicidad (Hp), el grado de actividad clínica y el alelo HLA-DRB1*08.

Conclusiones: Comparativamente con pacientes españoles el LES es más agresivo en hispanos con ancestro mesoamericano. Al margen de posibles factores socio-ambientales no analizados, nuestros datos sugieren que diferencias genéticas están en la base de este hecho.

3

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA DE CONDOITÍN SULFATO (CS) EN PACIENTES CON ARTROSIS (A) DE RODILLA

J. Vergés Milano y P. du Souich

Departamento Médico y Científico, Bioibérica Laboratorios, Barcelona, España y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Montreal, Québec, Canadá.

CS es un fármaco de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis caracterizado por un inicio de acción lento, efecto que continua tras la supresión del tratamiento. El objetivo de este estudio fue definir las características de la respuesta de CS durante y después de su administración. Con este fin, se han evaluado varios ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo que incluían pacientes con A de rodilla, en los que la respuesta a CS se registró como una función de tiempo y dosis. Como referencia, se ha analizado el efecto de 150 mg de diclofenaco sódico (DS). Se ha supuesto que los pacientes de los distintos ensayos clínicos eran comparables. El efecto de CS sobre el índice Lequesne, la EAV de Huskisson y el dolor a la carga, evaluados con una curva no lineal realizada por ordenador utilizando el modelo Emax. Esta metodología permite predecir el efecto máximo obtenible (Emax), y el tiempo requerido para obtener el 50% de la Emax (T50). Con dosis diarias de 800 mg de CS durante 90 días, la Emax predicha indica que los valores iniciales del índice Lequesne, EAV de Huskisson y dolor a la carga podrían reducirse de un 80 a un 100%, con una T50 de alrededor de 35 días. La vida media del efecto remanente de CS varía según el criterio de eficacia, esto es, 210 días para el índice Lequesne, muy extensa para la EAV y 120 días para el dolor a la carga. La Emax predicha con el placebo para el índice Lequesne y la EAV de Huskisson indica que los parámetros iniciales podrían disminuir alrededor de un 25% con una T50 de unos 7 días. Las dosis diarias de 200 y 800 mg de CS durante 90 días aumentan la Emax según la dosis, y 1.200 mg/día no aumentan más el efecto. El tratamiento con 800 mg/día de CS durante 180 o 360 días disminuye la Emax predicha y prolonga la T50. Con dosis de 150 mg/día de DS durante 30 días, la Emax predicha indica que los valores iniciales del índice Lequesne, EAV de Huskisson y dolor a la carga podrían reducirse alrededor de un 75%, con una T50 de unos 18 días. La vida media del efecto remanente de DS es aproximadamente de 95 días. El tratamiento con 150 mg/día de DS durante 7 días permite predecir una disminución máxima en la EAV de Huskisson del 51%; estos resultados mejoran cuando el tratamiento se prolonga durante 30 días, momento en que la Emax predicha es del 76%. Sin embargo, tratamientos más largos, como por ejemplo 84 días, no aumentan la respuesta. Estos resultados sugieren que la respuesta más favorable predicha en pacientes con A de rodilla que han recibido 800 mg/día de CS durante 90 días es ligeramente superior a la predicha para DS, aunque tarda el doble en conseguir el efecto más favorable. El efecto remanente de CS persiste el doble que el de DS.

4

REPARACIÓN IN VITRO DE DEFECTOS DE CARTÍLAGO HUMANO CON CONDROCITOS DE CERDO

I. Fuentes*, M.J. López-Armada**, B. Lema**, B. Caramés**, S. García Souto*, J.L. Fernández-Sueiro**, F.J. de Toro**, F. Galdo y F.J. Blanco**

Departamento de Medicina. Universidade de A Coruña.**Laboratorio de Investigación. Servicio de Reumatología. A Coruña.*

Objetivo: Estudiar la reparación de defectos condrales humanos con el xenoimplante de condrocitos de cerdo crecidos en cultivo.

Material y métodos: Se realizaron lesiones con punch en fragmentos de cartílago articular humano sano obtenidos de cóndilos femorales. En estos defectos se depositaron condrocitos de cartílago articular porcino. Los cartílagos implantados se mantuvieron en cultivo durante 4, 8 y 12 semanas. Se realizaron estudios histológicos para examinar la reparación del defecto así como la calidad del cartílago reparado. Para ello se tiñeron con hematoxilina & eosina, azul de toluidina. Se realizaron inmunohistoquímicas para identificar el colágeno tipo II, la subunidad b1 de la integrina, y el CD46 específico de cerdo.

Resultados: A las 4 semanas, se observó un tejido de reparación predominantemente fibroso teñido con azul de toluidina, en el que se apreció una o dos capas de células. A las 8 y 12 semanas, el tejido de reparación estaba formado por varias capas celulares y rellenó el 30% del defecto. En las zonas de contacto con el cartílago nativo humano se observaron áreas de tejido con morfología de cartílago hialino con tinción positiva para proteoglicanos, colágeno tipo II y la subunidad b1 de la integrina. En todo los casos, las células del tejido de reparación resultaron positivas para el CD46 (indicando que se trataba de células de cerdo).

Conclusión: Estos resultados sugieren que el xenoimplante de condrocitos de cerdo puede ser una alternativa terapéutica al autoimplante de condrocitos humanos.

Financiado por Universidad de A Coruña y Secretaria Xeral I+D

5

ARTRITIS SÉPTICAS: ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO EN LOS ÚLTIMOS SEIS AÑOS

M. Santisteban, R. Expósito, J.M. Gorordo, I. Torre, E. Ucar, J.M. Aramburu y J. Belzunegi*

Servicios de Reumatología, Hospital de Basurto, Bilbao y Complejo Hospitalario Donostia.*

Objetivo: Estudiar la clínica, agente causal, prevalencia y factores de riesgo de las artritis sépticas (AS), en nuestro Hospital.

Material y métodos: Se revisaron las AS en nuestro medio, diagnosticadas entre 1995 y 2001. Los factores de riesgo fueron: 1) Enfermedades crónicas (Diabetes Mellitus, Insuficiencia renal y Hepatopatía), 2) Neoplasias, 3) Artropatía previa, 4) VIH y/o ADVP y 5) Infiltración o traumatismo previo.

Resultados: Se identificaron 110 AS. Existían factores de riesgo en 94 casos (85 %). La localización más frecuente fue la rodilla: 49 casos (44%) y en 5 pacientes la esternoclavicular (5%). Se aisló el germen en 85 casos. En 72 pacientes (85%), el cultivo fue positivo en líquido articular y el ger-

men más frecuente fue el *S. Aureus* (37), seguido del *Streptococo* (9) y *Bacilos Gram Negativos* (9). En 6 casos se aisló *M. Tuberculosis* (8%), en 2 *Candida Albicans*, y en uno *Bruella*. Los 13 pacientes restantes (15%), presentaban hemocultivos u otros cultivos de foco a distancia positivos, el más frecuente *S. Aureus*.

Conclusiones: En nuestro estudio, el germen más frecuentemente aislado ha sido el *S. Aureus*. Solamente en los que tenían infiltración o traumatismo previo apareció *S. coagulans* negativo con mayor frecuencia. Destaca la ausencia total de AS por *N. Gonorrhoeae*, a diferencia de otros trabajos. La localización más frecuente fue la rodilla y una incidencia relativamente alta de localización en la articulación esternoclavicular.

6

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LA SELECTINA-L POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

F. Díaz González, I. Ferraz, A. Álvarez-Pio, J. Bethencourt e I. González Álvaro

Hospital Universitario de Canarias. Hospital Universitario de La Princesa

Nuestro grupo ha descrito que algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son capaces de disminuir la expresión tanto in vitro como in vivo de la selectina-L, una molécula de adhesión que juega un papel esencial en la respuesta inflamatoria, induciendo su corte y liberación al medio en los neutrófilos.

Objetivo: Identificar la estructura química responsable de la actividad de los AINEs sobre la expresión basal de la Selectina-L.

Métodos: Se estudió el efecto de AINEs y compuestos con estructura relacionada sobre la expresión basal de selectina-L, CD45, CD11b y la concentración de Ca^{++} intracelular en neutrófilos procedentes de donantes sanos por citometría de flujo. La capacidad para modificar la actividad COX, fue determinada por un ensayo de producción de tromboxano B2.

Resultados: Según la actividad para reducir la expresión de selectina-L, los AINEs pueden ser divididos en tres grupos. Un grupo de liberadores altos constituido por ac. flufenámico, ac. meclofenámico, ac. mefenámico, diclofenac y aceclofenac mostraron una alta capacidad para reducir la expresión de selectina-L (entre el 90 y el 70% de reducción en la expresión basal). La aspirina, indometacina, nimesulide, flurbiprofen y ketoprofen mostraron una moderada capacidad para liberar la selectina-L (30-20%). Un tercer grupo constituido por fenilbutazona, piroxicam y meloxicam no modificaron la expresión basal de selectina-L. Solo los AINEs del grupo de altos liberadores compartían una estructura común: la difenilamina. La difenilamina por si misma fue capaz de inducir una reducción en la expresión basal de selectina-L en un 50%. El grupo amina de este compuesto demostró ser esencial en la actividad sobre la selectina-L de los AINEs basados en la difenilamina. La presencia de un grupo carboxilo en la difenilamina (ac. N-fenilnitrilo), aumento de forma significativa la capacidad de reducir la expresión de la selectina-L hasta un 90%. La difenilamina y el ac. N-fenilnitrilo no redujeron ni la actividad COX en plaquetas ni modificaron el estado de activación de los neutrófilos medido por la variación de la expresión de CD11b y

CD45. La capacidad para desacoplar la fosforilación oxidativa mitocondrial es una característica de los AINEs. Los AINEs basados en la difenilamina y los compuestos relacionados produjeron una reducción variable de la concentración intracelular de ATP. Esta disminución correlacionó con la habilidad diferencial de estos compuestos para inducir la liberación de la selectina-L en neutrófilos.

Conclusión: La difenilamina parece ser la estructura química central de los AINEs responsable de su actividad sobre la selectina-L. La difenilamina y sus compuestos relacionados ejercen esta acción a través de la reducción de la capacidad energética de la célula. Estos resultados pueden ayudar para el desarrollo de una nueva familia de fármacos antiinflamatorios que podrían actuar por la inducción de la liberación de la selectina-L.

7

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTERITIS DE LA TEMPORAL

I.C. Morado Quiñó, R. Pineda, C. Vadillo, M. Salido, E. Júdez, J.A. Jover y C. Hernández-García

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Objetivo: Describir las características clínicas de una cohorte de pacientes con arteritis de la temporal (AT) y analizar diferencias en función de sexo, edad, biopsia de la AT y tiempo hasta el diagnóstico.

Métodos: Se analizaron los datos de 84 pacientes (69% mujeres, edad media 77,3 ± 8 años, tiempo de evolución de los síntomas al diagnóstico de 7,5 semanas [4,2-14,1]) extraídos de una base de datos diseñada para el seguimiento longitudinal de pacientes con arteritis de la temporal que se han seguido prospectivamente desde septiembre de 1989 y octubre de 2001. Se analizaron las características demográficas, clínicas y analíticas en el momento de la presentación clínica. Se realizaron comparaciones entre grupos de edad, sexo, biopsia de la AT y tiempo hasta diagnóstico.

Resultados: La biopsia de la AT fue positiva en 78,6% de los casos. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea de reciente comienzo (91%), claudicación mandibular (58%), polimialgia reumática (54%), dolor a la palpación de la AT (52%), hipersensibilidad del cuero cabelludo (46%), síntomas constitucionales (45%) y disminución de la agudeza visual (AV) (31%). La totalidad de los pacientes tuvieron elevación de la VSG. En las comparaciones por sexo no hubo diferencias significativas en ninguno de los síntomas pero las cifras de hemoglobina ($p = 0,007$) y leucocitos ($p = 0,001$) fueron significativamente menores en mujeres con una tendencia no significativa a cifras de plaquetas y VSG más altas. La probabilidad de pérdida de AV bilateral se incrementó con la edad (OR > 80 años = 3,6 [1,03-13]; $p = 0,04$). El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue significativamente menor en los pacientes con síntomas constitucionales (4,3 semanas menos, $p = 0,05$) y cifras elevadas de leucocitos ($p = 0,005$), plaquetas ($p = 0,01$) y VSG ($p = 0,009$).

Conclusiones: Determinadas características clínicas y analíticas de la AT al diagnóstico se asocian con diferentes factores demográficos. Estos hallazgos deben ser tomados en consideración para disminuir el retraso diagnóstico y/o evitar complicaciones como la pérdida de AV.

8

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M.A. Gantes, I. Rua-Figueroa*, Y. Barrios**, I. Ferraz, A. Arteaga, A. Álvarez, J. Bethencourt, J.C. Quevedo, B. Rodríguez-Lozano y T. González

Servicios de Reumatología del Hospital Universitario Canarias y

**Hospital Dr Negrín de Las Palmas de GC. **Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.*

Objetivos: Dado que los estrógenos están implicados en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES); hemos estudiado la posible influencia del receptor estrogénico (RE) en la susceptibilidad al LES y en sus distintas manifestaciones clínicas.

Pacientes y métodos: En 131 mujeres caucásicas que cumplían criterios ACR de LES. Se analizaron por PCR los polimorfismos definidos por los enzimas de restricción PvuII y XbaI presentes en el intrón 1 del gen RE, para estudiar los alelos P/p y X/x, identificándose el alelo P o X para los casos de ausencia de corte, como una banda de 1300 pb., mientras que los alelos p y x se corresponden con la presencia de sitio de corte. En el análisis estadístico se comparó la distribución de los genotipos xx, xX y XX así como pp, pP y PP de las pacientes con una población sana control española. Y se estudió la posible relación entre el genotipo RE y la presencia de fotosensibilidad, rash, úlceras orales, lupus crónico, Raynaud, afectación renal, afectación neurológica, artritis, serositis, leucopenia, linfopenia, trombopenia, anemia hemolítica, patrón de ANA, presencia de Ac: anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti n-DNA, ACA-IgG, ACA IgM y VDRL (falso biológico).

Resultados: La edad de las pacientes al inicio de la enfermedad fue de 31,7 años de media. Las frecuencias de los genotipos obtenidos en las pacientes y su comparación con los controles se muestra en la tabla:

Genotipo x	Genotipo p	
	Pacientes %	Controles %
XX	15,3	12,6
Xx	35,88*	51,97
xx	48,85	35,43

Las pacientes con LES presentaron menor frecuencia del genotipo Xx que la población sana, *: P = 0,04. Se encontró asociación significativa entre presencia de rash malar y el genotipo xx (40,5% de pacientes xx presentaron rash malar vs. 16,7% de pacientes XX, P = 0,01). Mientras que no se halló asociación con otras manifestaciones clínicas: úlceras orales, artritis, serositis, afectación renal o neurológicas ni con los hallazgos inmunológicos.

Conclusiones: Estos resultados preliminares muestran que hay diferencia significativa entre población sana y enferma de LES, respecto al gen del receptor estrogénico y que este puede influenciar las manifestaciones cutáneas del LES.

9

ANÁLISIS EVOLUTIVO DE 50 PACIENTES CON CONECTIVOPATÍA INDIFERENCIADA (CI)

M. Romero, M.A. Aguirre, M.J. Cuadrado, P. Font, M.C. Muñoz-Villanueva, V. Pérez, M.C. Castro, G. Morote y E. Collantes

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Introducción: Existe considerable número de pacientes con datos clínicos y analíticos sugestivos de enfermedad sis-

témica del tejido conectivo que aún no cumplen criterios de clasificación para ninguna conectivopatía definida (CD). Para esta situación, le Roy acuñó el término de conectivopatía indiferenciada (CI).

Objetivos: Analizar de forma prospectiva una cohorte de pacientes con CI y establecer marcadores predictivos de su evolución.

Pacientes y métodos: Estudiamos 50 pacientes con CI (45 mujeres y 5 hombres), con edad media de $38,1 \pm 15,92$ años y un tiempo de seguimiento de $3,41 \pm 2,44$ años. Se analizaron diferentes características clínico-analíticas al inicio y final del seguimiento.

Resultados: El 34% (n: 17) evolucionó a CD: 14% LES (n: 7), 14% AR (n: 7), 4% ES (n: 4), 2% Sd Sjögren (n: 1). El 26% (n: 13) ya no cumplían criterios para CI y el 40% (n: 20) permanecían como CI. Aplicamos un modelo estadístico de regresión logística múltiple, sin encontrar asociación entre la presencia al inicio de los parámetros clínico-analíticos analizados y su futura evolución. En cambio se encontró asociación inversa entre el tiempo en que un paciente permanece como CI y su diferenciación a CD ($p = 0,0065$).

Conclusión: Sólo el periodo de seguimiento resultó ser una variable predictora de la evolución de una CI a CD, considerándose un factor de protección (Odds ratio < 1). Por cada año de seguimiento el riesgo de evolucionar a CD disminuye 3,05 veces.