

# Anales de Reumatología

..... vol. 1 / nº 12

---

## XVI CONGRESO

---

de la Sociedad de Reumatología  
de la Comunidad de Madrid

---

Madrid 13-14 de diciembre de 2012

---

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada  
de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid - Sistema  
Nacional de Salud con 1,1 créditos de formación continuada

---

Enseñanza no reglada y sin carácter oficial

---



# Sumario

Comité Editorial

pág. 03

Editorial

pág. 04

Comunicaciones Orales 2012

pág. 06

Pósters 2012

pág. 16

Premios Armando Laffon  
Artículos Publicados en 2011

pág. 58

Índice de Autores

pág. 74

La propiedad intelectual de esta obra corresponde a sus autores y debe ser respetada.

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso de los autores.

- © **Edita:** Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM)
- © **Para el conjunto de la obra:** Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid
- © **Para cada texto:** Sus respectivos autores
- © **Fotografía de portada:** Ana Cruz Valenciano  
Eugenio de Miguel Mendieta

**ISBN: 978-84-616-1942-9**

**ISSN: 1887-2816**

**Maquetación e impresión:**  martinco

C/ Narvárez, 67 - 28009 Madrid  
91 504 16 48

## Comité Editorial

### Junta Directiva de la SORCOM:

- **Presidente:** Santos Castañeda Sanz
- **Vicepresidenta:** Carmen Barbadillo Mateos
- **Presidente Electa:** Ana Cruz Valenciano
- **Secretaria General:** Esther F. Vicente Rabaneda
- **Tesorero:** Eugenio de Miguel Mendieta

#### **Vocales:**

- Pilar Aguado Acín
- Raquel Almodóvar González
- Javier Bachiller Corral
- Inmaculada de La Torre Ortega
- Javier García González
- Carlos González Fernández
- Cristina Lajas Petisco
- Patricia Richi Alberti

# Editorial

## Sostenibilidad y Reumatología

Actualmente, estamos viviendo tiempos convulsos y de nuevas propuestas en la Sanidad Madrileña y la Reumatología no es ajena a esta transformación. En las últimas semanas asistimos a un proceso de cambio de paradigmas que, a corto y medio plazo, puede tener importantes repercusiones para la Sociedad en general y para la salud de nuestros ciudadanos en particular. En concreto, el 31 de octubre pasado, la consejería de Sanidad dio a conocer el denominado "Plan de Sostenibilidad de la Sanidad Pública madrileña". Los objetivos principales de este plan no son otros que reconvertir parte de los hospitales de nuestra Sanidad pública en entidades públicas de gestión privada, a la par que fusionar servicios de distintos hospitales, con el supuesto objetivo de optimizar los recursos y transformar nuestras instituciones sanitarias en modelos de gestión privada o mixta económicamente "más rentables, sostenibles y eficientes".

Ahora bien, ¿qué se entiende por sostenibilidad? Pues bien, sostenibilidad procede del vocablo latino "sustinere", que significa "sustentar o mantener firme una cosa". El término sostenibilidad ha estado ligado fundamentalmente a procesos medioambientales, pero también se utiliza para temas industriales, empresariales y económicos. La sostenibilidad va comúnmente enlazada a conceptos como autonomía de gestión, equilibrio del sistema, optimización del gasto, uso eficaz de recursos e indicadores de calidad y eficiencia. Ahora bien, la sostenibilidad bien entendida exige planteamientos holísticos y plurales, donde debería tenerse en consideración a todos los participantes implicados. Todo lo demás es manipulación del concepto esencial de sostenibilidad, cuando no perversión del mismo.

En este sentido, considero que la iniciativa de la Consejería, siendo más que razonable en cuanto al objetivo final de optimizar y racionalizar los recursos de todos, ha pasado por alto algunas cuestiones fundamentales. En concreto, a mi entender, se ha olvidado de dialogar y pactar unos objetivos "razonables y alcanzables" con los principales actores implicados, esto es, los profesionales, las sociedades científicas, las asociaciones de pacientes y la ciudadanía en general. Es verdad que el sistema sanitario necesita actualmente profundas reformas, pero estoy convencido de que esas reformas no pueden hacerse sino desde dentro, contando con los profesionales sanitarios, antes de "dejarlo en manos" de empresas que, siendo en principio "altamente eficientes", tienen unos objetivos más alejados de lo que debe ser un sistema público universal y equitativo, que ha sido modelo para muchos países más "ricos y desarrollados", y viene funcionando con un alto grado de satisfacción de aquéllos usuarios y ciudadanos a los que va dirigido.

Ahora bien, llegados a este punto, me surgen dos cuestiones fundamentales: ¿de qué modo pueden afectar estos cambios a las enfermedades reumáticas y a nuestros pacientes? En segundo lugar, ¿es sostenible la Reumatología madrileña?

En mi opinión, de estas dos cuestiones, la primera es la más difícil de responder. A pesar de todo, y de una forma global, creo que las enfermedades que el reumatólogo atiende pueden verse seriamente afectadas por unas medidas de privatización indiscriminada, donde lo que primen sean objetivos de "eficiencia económica", dado que nuestras enfermedades son "costosas" en términos de gastos directos e indirectos.

La segunda cuestión, y no menos importante, es si en la actualidad la Reumatología madrileña es o no sostenible. Aquí, mi convencimiento es total y afirmativo. A continuación aduciré algunas razones por las que considero que nuestra especialidad es actualmente sostenible.

Desde un punto de vista de costes diagnósticos, conviene mencionar algunos ejemplos. Así, la racionalización del empleo de la densitometría (DXA) como prueba diagnóstica, es un hecho que preocupa al reumatólogo. En este sentido hay que recordar el protocolo de indicaciones para uso racional de la DXA, desarrollado hace unos años por varios miembros de nuestra Sociedad en colaboración con atención primaria, cuya aplicación estricta racionalizaría y canalizaría muchas indicaciones injustificadas, sobre todo las realizadas por especialidades más distantes en el campo de la patología osteoarticular.

Otro ejemplo claro es el excesivo consumo de algunas pruebas de imagen, como el TAC o la RM, en muchas ocasiones sin una indicación estricta. Desde la implantación masiva de la ecografía músculo-esquelética (ME) por el reumatólogo clínico, hoy nadie duda de que la ecografía ME es una prueba de primera elección en gran parte de nuestras patologías. La implementación de una técnica como la ecografía, sencilla, barata, no contaminante y, desde luego sostenible, es obviamente una apuesta segura de ahorro, eficiencia y sostenibilidad en la especialidad.

Desde un punto de vista terapéutico, la Reumatología se ha convertido en una especialidad económicamente muy onerosa. Hoy día, el gasto farmacéutico de Reumatología en muchos hospitales es similar al de Hematología y Oncología, y está solo por detrás de las Enfermedades Infecciosas (anti-retrovirales) en cuanto a especialidades médicas se refiere. La aplicación de un tratamiento costoso es una inversión cara y poco deseable para los gestores que buscan un beneficio en el corto plazo, aunque sin duda rentable y positiva a largo plazo, especialmente cuando se realiza de forma rigurosa y justificada. Esto solo puede ser sostenible en un "sistema no lucrativo", donde lo que primen no sean objetivos económicos inmediatos, sino resultados en salud a medio y largo plazo.

Otro apartado interesante es el relacionado con la discapacidad secundaria a las enfermedades reumáticas. En este sentido, en nuestra Comunidad, e impulsado por el Dr. Juan A. Jover, del Hospital Clínico San Carlos, hace unos años se puso en marcha el programa para el estudio y control de las Incapacidades Temporales en las enfermedades Músculo-Esqueléticas (IT-ME). En este estudio quedó demostrado que la implementación de medidas de control por parte del reumatólogo era claramente beneficiosa en el grupo de intervención respecto al grupo control no intervenido. Estos resultados, impactantes en cuanto a la mejora en la gestión de la patología reumática, son, a mi juicio, un buen ejemplo de contribución a la sostenibilidad y eficiencia del sistema desde una iniciativa de los profesionales. Sorprendentemente, parece que estos datos han quedado en el olvido. Una vez más se pone de relieve la escasa repercusión que las propuestas de los profesionales tienen en la administración sanitaria, en un claro ejemplo de aplicación al "desarrollo sostenible".

También en gestión clínica podemos encontrar algunos ejemplos de utilidad.

El primero está relacionado con el Plan Estratégico de Reumatología (PER) de la CAM. La idea de la Consejería de fomentar el desarrollo de Planes Estratégicos por parte de los profesionales en las diferentes especialidades médicas, ha sido una iniciativa bien recibida donde los profesionales hemos entendido que por fin existía una receptividad de la administración a nuestros problemas, y con la que se intentaba plantar el germen para una comunicación fluida que permitiera buscar soluciones a los problemas inherentes de cada especialidad, dentro de un marco legal y de entendimiento mutuo. La aplicación de las medidas resultantes contribuiría, sin duda, al "desarrollo sostenible" de cada especialidad. ¿Dónde quedaría ahora la aplicación de estos planes en un modelo de gestión mixta?

Otro ejemplo de gestión es la reciente creación por parte del reumatólogo de las llamadas "Unidades de Terapias Biológicas", con el objetivo de racionalizar el gasto y mejorar la administración de tratamientos onerosos de forma coste-eficiente. Es otra iniciativa del profesional para mejorar la gestión y contribuir a la sostenibilidad del sistema, donde la interacción entre los profesionales implicados, en este caso el reumatólogo, el farmacéutico hospitalario, los gestores y la industria farmacéutica, es fundamental.

Creo que todos ellos son ejemplos donde la relación del profesional sanitario con los gestores y la administración es esencial para un sistema sostenible y eficiente, y donde la función del reumatólogo es fundamental.

La Reumatología madrileña es una especialidad que ha cambiado mucho en la última década. Convengamos en que nos hemos convertido en una especialidad consolidada, además de científica e internacionalmente reconocida. En la actualidad, tenemos ante nosotros la oportunidad de aplicar unos "planes y programas razonablemente sostenibles"; de optimizar nuestro gasto de una forma racional e incluso de implementar medidas que reduzcan el número y días de incapacidad de nuestros pacientes. Son todos ellos ejemplos que serían exportables a otros sistemas sanitarios y que, cualquier empresa privada internacional, los incluiría sin duda en su cartera de Servicios, ¿por qué no se aplican de una forma lógica, razonable y consensuada en nuestra Comunidad?

Considero, por todo ello, que el reumatólogo madrileño ha alcanzado una madurez y experiencia que no debería desperdiciarse por ninguna administración sanitaria. Estoy convencido de que la aplicación de medidas consensuadas posibilitaría el desarrollo de una "Sanidad Pública razonablemente sostenible". En este sentido me pregunto si, el plan propuesto, es verdaderamente un Plan de Sostenibilidad de la Sanidad Pública madrileña o un Plan de imposición y derribo de la Sanidad Pública madrileña. Creo que con una actitud más participativa y dialogante entre todos se podría conseguir un verdadero Plan de Sostenibilidad, al menos en cuanto a la Reumatología se refiere. Luchemos todos por ello.



**Santos Castañeda Sanz**

*Presidente Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid*

# Comunicaciones orales

## Comunicación 01

### LAS MICROTROMBOSIS RENALES EN EL MODELO DE RATÓN DE NEFRITIS LÚPICA CORRELACIONAN CON EL GRADO DE RESPUESTA INFLAMATORIA

*Gonzalo E<sup>(1)</sup>, Toldos O<sup>(2)</sup>, Pérez-Yagüe S<sup>(3)</sup>, Criado G<sup>(1)</sup>, Barber DF<sup>(3)</sup>, Pablos JL<sup>(1)</sup>, Galindo M<sup>(1)</sup>.*

*(1) Instituto de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid (Spain); (2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital 12 Octubre Madrid (Spain); (3) Centro Nacional de Biotecnología-CSIC, Madrid (Spain). Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Avenida de Córdoba sn. 28041 Madrid.*

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue analizar la afectación vascular renal en el modelo de lupus de ratones MRL/lpr con lesiones nefríticas y su potencial correlación con el grado de inflamación renal, la presencia de anticuerpos anti-fosfolípido y la función renal.

**Métodos:** Ratones hembra MRL/lpr entre 12-20 semanas de edad fueron utilizados para analizar las lesiones nefríticas. El patrón de enfermedad vascular renal y las lesiones tubulointersticiales y glomerulares crónicas fueron analizadas mediante tinciones de rutina (hematoxilina-eosina y PAS). El grado de infiltración macrofágica se detectó por inmunohistoquímica en muestras parafinadas con los anticuerpos específicos anti-F4/80 y anti-Mac-2. La detección de microtrombosis renal se detectó con los anticuerpos específicos frente a CD41 y fibrinógeno. El porcentaje macrofágico periglomerular F4/80 se cuantificó como el porcentaje de glomérulos positivos. La expresión de CD41 detectada en tejido congelado fue analizada por la presencia de trombos plaquetarios. La expresión de fibrinógeno y el grado de infiltración glomerular Mac-2 fue cuantificada en tejido parafinado utilizando el Software Image J. Los niveles séricos de anticuerpos anticardiolipina y anti-dsDNA fueron cuantificados por ELISA. Asimismo, se analizaron los niveles de proteinuria y creatinina sérica como indicadores de función renal. La asociación entre variables categóricas fue analizada mediante el test de 2. Para variables continuas, la comparación se llevó a cabo utilizando el test de la t-student para muestras independientes. Para analizar las correlaciones entre los distintos parámetros se utilizó el test de Spearman. Un  $P < 0.05$  fue considerado significativo. El análisis estadístico fue realizado con el software avanzado SPSS versión 11.

### Resultados:

Tabla 1. Características clínicas, histológicas e IHQ de ratones lpr con nefritis lúpica.

	Ratones (n=41)
Lesiones glomerulares:	
Proliferativa focal y segmentaria	53.7%
Proliferativa difusa	46.3%
Fibrosis intersticial	5%
Inflamación intersticial:	
Medular	7.3%
Cortical	29.3%
Ambas	36.6%
Ratones con glomérulos esclerosados (número de glomérulos)	46% (1-11)
Lesiones microtrombóticas vasculares renales (microangiopatía trombótica [MAT] y microtrombos CD41+)	34%
Fibrinógeno glomerular/extraglomerular (%)	4.8 ± 3.6/0.8 ± 0.6
Mac-2 glomerular (%)	3.9 ± 2.3
F4/80 periglomerular (% glom+)	41.9 ± 21.4
Creatinina sérica (mg/dl)	0.5 ± 0.1
Proteinuria (>300mg/dl)	13.2%

Los ratones con lesiones microtrombóticas vasculares renales mostraron un mayor grado de infiltración macrofágica periglomerular (**55.4%Vs34.9%; p=0.002**). Todos los ratones presentaron anticuerpos anti-dsDNA y anti-anticardilipina IgG positivos y a títulos elevados. Sin embargo, no se observó ninguna correlación entre ambos autoanticuerpos y la presencia de MAT o CD41+. Los niveles de proteinuria correlacionaron positiva y significativamente con el porcentaje de glomerulos esclerosados ( $r=0.4$ ;  $p=0.01$ ), el grado de infiltración macrofágica glomerular ( $r=0.46$ ;  $p=0.004$ ) y fue mayor en ratones con lesiones glomerulares proliferativas difusas (340.8Vs110.8;  $p=0.02$ ). Sin embargo, no se encontró ninguna correlación entre las lesiones vasculares renales y los niveles de proteinuria o creatinina sérica.

**Conclusiones:** La presencia de lesiones microtrombóticas vasculares renales se asocia con un mayor grado de infiltración macrofágica en el modelo de ratón de nefritis lúpica MRL/lpr. Aunque no puedo ser demostrado un impacto directo en la proteinuria o la función renal, este modelo permitirá analizar el impacto de agente antitrombóticos en la inflamación renal.

## Comunicación 02

### RELACION ENTRE ALGUNAS VARIANTES GENÉTICAS DE INTERLEUQUINA 15 Y SUS NIVELES SÉRICOS.

*Isidoro González-Álvaro, Amalia Lamana, Ana M Ortiz, Belén Díaz-Sánchez, Rosario García-Vicuña. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa, IIS La Princesa. C/ Diego de León, 28006, Madrid.*

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 (1). En este contexto, nuestro grupo describió en 2011 que los niveles elevados de IL15 se asociaban con un peor curso evolutivo y mayor requerimiento de tratamiento en pacientes con artritis de reciente comienzo (2).

**Objetivo:** Estudiar si los SNPs de IL15 asociados a mayor progresión radiológica se asocian a variaciones en los niveles séricos de IL15.

**Pacientes y Métodos:** Se utilizaron la información clínica y los resultados de los niveles séricos de IL15 de las 638 visitas correspondientes a los 171 pacientes con artritis de inicio descritos en nuestra publicación previa (2). 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, USA) realizando la reacción en cadena de la polimerasa en un termociclador 7900 HT Real-Time (Applied Biosystems). Para determinar si los diferentes SNPs influían en los niveles de expresión de IL15 se realizó un análisis multivariable longitudinal anidado por paciente y visita utilizando el comando xtgee de STATA 12. Como variable dependiente se uso el valor raíz cuadrada de la concentración de IL15 (ya que la distribución de la variable cruda no era gaussiana) y como variables independientes las demográficas, clínicas y terapéuticas.

**Resultados:** El modelo que mejor se ajustaba a la evolución de los niveles de IL15 incluía las variables DAS28-PCR (coeficiente  $\beta=0.29$ ;  $p=0.002$ ) y el requerimiento de terapia anti-TNF (coeficiente  $\beta=1.72$ ;  $p=0.045$ ). Sobre este modelo se analizó el papel de los diferentes SNPs En comparación con los pacientes homocigotos del alelo ancestral de rs2322182 (genotipo AA), los pacientes heterocigotos (AG) presentaban unos niveles algo menores, aunque sin alcanzar significación estadística (coeficiente  $\beta=-0.48$ ;  $p=0.333$ ) y los pacientes homocigotos del alelo menor (GG) presentaban niveles significativamente menores (coeficiente  $\beta=-1.55$ ;  $p=0.025$ ). Ninguno de los otros SNPs mostró asociación significativa con los niveles séricos de IL15, aunque fueron estos últimos los que se asociaron con diferencias en la progresión radiológica en el trabajo de Knevel et al (2).



**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que sólo el polimorfismo rs2322182 en el gen de IL15 podría estar relacionado con sus niveles séricos en una cohorte de artritis de inicio. Sin embargo, no es este el descrito en asociación a variaciones de progresión radiológica, por lo que son necesarios más estudios en poblaciones diferentes y amplias de pacientes para validar estos resultados.

Este estudio ha sido financiado con las ayudas del ISCIII FIS PI11/00551 y RD08/0075 (RIER).

1.- Knevel et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1651-7; 2.- Gonzalez-Alvaro et al. PLoS ONE 2011; 6: e29492

## Comunicación 03

### EFICACIA EN LA REPARACIÓN DE LESIONES DE TIPO AGUDO DEL TENDÓN SUPRAESPINO DE RATA MEDIANTE EL USO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ALOGÉNICAS EN COMBINACIÓN CON UNA MEMBRANA DE COLÁGENO DE TIPO I.

José Antonio Hoyas<sup>1</sup>, Pilar Tornero-Esteban<sup>1</sup>, Cruz Rodriguez-Bobada<sup>3</sup>, Esther Villafuertes<sup>1</sup>, Fernando Marco<sup>2</sup>, Benjamín Fernández-Gutiérrez<sup>1</sup>.  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Avda. Profesor Martín Lagos S/N.

**Objetivo:** Una de las causas comunes de dolor del hombro es el desgarro del manguito rotador, concretamente el tendón supraespinoso (SE) que puede sufrir lesiones de tipo agudo con desgarro parcial o completo, y se asocia a algunos deportes y traumatismos de alta intensidad. Lo más recomendado es la cirugía convencional (sutura) pero el éxito depende mucho de la edad del paciente y que no se produzcan adherencias postquirúrgicas. Las células madre mesenquimales (MSCs) son células pluripotenciales capaces de diferenciarse a distintos tejidos mesodérmicos, entre ellos el tendón. El objetivo de este estudio es evaluar una nueva estrategia reparadora mediante el uso de una membrana de colágeno tipo I con MSC, en ratas con una lesión aguda (desgarro completo).

**Metodología:** Para generar la lesión aguda, se realizó una sección-desinserción quirúrgica unilateral del tendón SE de ratas Sprague-Dawley de 8 meses de edad. En la misma operación se reparó mediante sutura, membrana o membrana con un millón de MSCs, obtenidas del canal femoral de ratas de la misma edad. La eficacia en la reparación se valoró mediante los criterios biomecánicos de carga máxima, rigidez y deformación en las piezas extraídas (húmero-escápula con el tendón SE reparado) a uno, dos y tres meses desde la reparación. Los resultados se expresaron en valores absolutos [percentil 25%-75%], y se utilizó el test estadístico U de Mann-Whitney.

#### Resultados:

	Meses	n	Sutura	n	Membrana	n	MSC-Membrana
Carga máxima (N)	1	5	24,50 [18,91-42,97]	6	20,90 [14,33-25,00]	5	35,50 [33,45-35,85] <sup>a</sup>
	2	4	20,39 [9,92-24,08]	3	28,30 [18,90-38,55]	5	29,50 [20,68-38,55]
	3	3	33,15 [29,10-37,20]	4	28,05 [21,25-39,92]	3	34,70 [30,50-52,16]
<b>Total n</b>		<b>12</b>		<b>13</b>		<b>13</b>	
Rigidez (N/mm)	1	5	4,00 [2,10-5,00]	6	2,75 [1,70-3,00]	5	5,00 [4,80-5,80] <sup>a</sup>
	2	3	2,00 [1,80-2,20]	3	3,10 [1,20-3,40]	5	4,20 [0,95-5,75]
	3	3	3,00 [3,00-3,01]	4	3,50 [2,50-5,92]	3	5,20 [4,30-6,00]
<b>Total n</b>		<b>11</b>		<b>13</b>		<b>13</b>	
Deformación (mm)	1	5	7,34 [4,93-15,11]	6	7,97 [7,20-8,99]	5	6,36 [6,13-7,54]
	2	3	6,48 [2,59-10,37]	3	12,44 [8,29-15,75]	5	8,40 [6,45-27,69]
	3	3	11,05 [9,70-12,40]	4	8,46 [5,86-9,70]	3	8,07 [5,08-10,03]
<b>Total n</b>		<b>11</b>		<b>13</b>		<b>13</b>	

<sup>a</sup>Diferencias significativas entre el grupo Membrana vs MSC-Membrana

**Conclusiones:** Este estudio revela que el uso de MSCs Membrana ofrece una alternativa quirúrgica en la reparación de las lesiones agudas del tendón SE, frente a la cirugía convencional y aporta una mayor resistencia mecánica desde el primer mes de reparación ( $p=0.05$ ) y mayor rigidez en el tercer mes ( $p=0.07$ ). Frente al uso de membrana, ofrece mejoría significativa en cuanto a la carga máxima ( $p=0.004$ ) y rigidez ( $p=0.007$ ). Posiblemente el empleo de las MSCs aportan un efecto inmunomodulador desde el inicio de la reparación, mejorando el cuadro inflamatorio que se produce, y permitiendo que los procesos reparadores se produzcan antes.

## Comunicación 04

### LOS NIVELES SÉRICOS DE VIP COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.

*Ana M Ortiz, Carmen Martínez<sup>1</sup>, Amalia Lamana<sup>1</sup>, Javier Leceta<sup>1</sup>, Belén Díaz-Sánchez, Yasmina Juarranz<sup>1</sup>, Rosa P Gomariz<sup>1</sup>, Isidoro González-Álvaro. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, C/ Diego de León, 28006, Madrid. <sup>1</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.*

En la actualidad, una de las principales necesidades no cubiertas en la artritis de reciente comienzo (ARC), es la descripción de biomarcadores que identifiquen los pacientes que van a requerir un tratamiento más intensivo para su enfermedad. Fisiológicamente, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) tiene un papel antiinflamatorio e inmunoregulador, tanto en modelos murinos de artritis, en los que disminuye la gravedad de la misma como en estudios *in vitro* con linfocitos y sinoviocitos humanos, en los que disminuye la expresión de moléculas proinflamatorias. Se ha descrito una expresión disminuida de VIP en el líquido sinovial de formas graves de artrosis.

**Objetivo:** Estudiar los niveles séricos de VIP (VIPs) a lo largo del seguimiento en una cohorte de ARC y analizar su valor como biomarcador en la artritis reumatoide (AR).

**Pacientes y Métodos:** Se estudiaron 92 pacientes de nuestro registro prospectivo de ARC, que recoge, de forma protocolizada, variables sociodemográficas, clínicas, analíticas y terapéuticas: 73% mujeres, edad al inicio de la enfermedad 54 [45-66] (mediana [p25-p75]) años, tiempo de evolución en la visita basal 5.4 [3.2-8.4] meses y seguimiento de 2 a 5 años. El 76% reunían criterios de 1987 para la clasificación de AR tras dos años de seguimiento. Los niveles de VIP se determinaron mediante ELISA (Phoenix Pharmaceutical, Karlsruhe, Germany) en los sueros recogidos en 353 visitas (3.8 visitas por paciente), así como en 100 controles sanos. Se consideraron niveles bajos de VIPs los situados por debajo del percentil 25 de la población normal. Se definió la variable intensidad del tratamiento (IT) como la suma del número de días de tratamiento con cada fármaco modificador de la enfermedad ponderado según la potencia de cada uno de ellos. Para determinar el efecto de las variables independientes sobre el VIPs se realizó un análisis multivariable longitudinal anidado por paciente y visita utilizando el comando xtgee de Stata 12 para Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

**Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de VIPs entre los pacientes en la visita basal y los controles (215 pg/ml [142-284]; mediana [p25-p75] versus 203 [171-241];  $p=0.905$ ) y tampoco a lo largo de los dos años de seguimiento aunque sí una gran heterogeneidad en dichos niveles. El análisis multivariable dirigido a profundizar en dicha heterogeneidad mostró diferencias entre sexos (coeficiente beta [coef. beta]:  $0.25 \pm 0.09$ ;  $p=0.007$ ) y relacionadas con la edad, con mayores niveles de VIPs en los pacientes de mayor edad (coef. beta por año  $0.007 \pm 0.003$ ;  $p=0.006$ ). En cuanto a las variables relacionadas con la enfermedad, los niveles de VIPs fueron más bajos en los sujetos con mayor actividad medida mediante el DAS28 (coef. beta:  $-0.043 \pm 0.019$ ;  $p=0.026$ ). Los pacientes con niveles más bajos de VIPs en la primera visita tenían mayor actividad de la enfermedad (3.47 [2.83-4.37] versus 3.03 [2.16-3.77];  $p=0.14$ ) y habían recibido un tratamiento más intenso según la variable IT (1352 [1092-1754] vs 1119 [870-1473];  $p=0.22$ ) al final del seguimiento.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que los niveles de VIPs podrían ser un marcador pronóstico en la AR ya que los niveles basales son menores en aquellos pacientes que van a presentar un peor curso evolutivo con una mayor actividad y un mayor requerimiento de tratamiento en los dos primeros años de seguimiento de la enfermedad.

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos RD 08/0075 (RIER) y FIS PI08/0025, PI11/195, PI11/505 del Instituto de Salud Carlos III.

## Comunicación 05

### SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MUERTE EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

*Ovalles-Bonilla JG, Martínez-Barrio J, López-Longo FJ, de la Torre I, González CM, Montoro M, Aramburu F, Martín C, Martínez LP, Nieto JC, Hinojosa M, Bello N, Monteagudo I, Carreño L. Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

**Introducción y objetivos:** Dentro del espectro de las enfermedades reumáticas autoinmunes, la esclerosis sistémica (ES) destaca como entidad potencialmente letal e incapacitante. El objetivo del presente estudio es analizar las causas de muerte, la supervivencia los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con ES seguidos durante los últimos 25 años.

**Métodos:** Se recogieron datos demográficos, clínicos, inmunológicos y causas de muerte en pacientes con ES, seguidos prospectivamente desde 1986 hasta el 2011 en el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: ES limitada, ES difusa, ES en solapamiento y ES en enfermedad mixta del tejido conectivo. En el análisis estadístico se usaron las pruebas de ANOVA, Kruskal-Wallis y  $\chi^2$  según la distribución de las variables; para estimar la supervivencia e identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad se usaron el análisis de Kaplan-Meier, el test de Mantel-Haenszel (log-rank) y la regresión de Cox de riesgo proporcional.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 137 pacientes, de los cuales 122 eran mujeres (89%). La edad media al momento del diagnóstico fue de  $43 \pm 17.7$  años, y el tiempo de seguimiento promedio fue de 15.2 años. La mortalidad global fue de 34 casos: 23.5% por afectación cardiovascular, 23.5% por infecciones, 20.2% por afectación pulmonar, 17.6% por neoplasias, 6% por afectación renal y 9% por otras causas. El tiempo de supervivencia promedio desde el inicio de los síntomas fue de  $30 \pm 2.5$  años, mientras que la supervivencia a los 5, 10, 20 y 30 años fue de 96%, 90%, 75% y 50% respectivamente. Las variantes de ES limitada y ES en enfermedad mixta del tejido conectivo mostraron un tiempo medio de supervivencia (33.7 años) significativamente más largo en comparación con la ES difusa y ES en solapamiento (22.4 años) ( $p=0.002$ ). Los pacientes con peor supervivencia fueron aquellos que presentaron enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, infecciones severas, manifestaciones cardíacas, insuficiencia renal crónica y anticuerpos anti-Ro. Los factores de riesgo independientes para la mortalidad fueron la enfermedad pulmonar intersticial (HR 6.8, IC 95% 1.5-30,  $p=0.012$ ), la hipertensión pulmonar (HR 5.6, IC 95% 1.2-26.9,  $p=0.032$ ) y los anticuerpos anti-Ro (HR 3.9, IC 95% 1.5-9.8,  $p=0.004$ ).

**Conclusiones:** La supervivencia a 20 años en pacientes españoles con esclerosis sistémica es superior al 70%. Las principales causas de muerte son infecciosas, pulmonares y cardíacas. Los principales factores de riesgo de mortalidad son las variantes difusas y en solapamiento, junto a las infecciones severas, manifestaciones pulmonares, cardíacas, renales y la expresión de anticuerpos Anti-Ro.

**Tabla 1.** Factores clínicos y de laboratorio relacionados con la mortalidad

Factores	Muerto (%)	Vivo (%)	HR (95% CI)	p*
ES difusa	47.1	26.2	3.4 (1.1-10.2)	0.031
ES en solapamiento	20.6	6.8	3.9 (1.1-14.2)	0.032
Infecciones Severas	64.7	21.4	3.6 (1.7-7.4)	<0.001
Enfermedad Pulmonar Intersticial	84.4	50	3.3 (1.2-8.5)	0.016
Hipertensión Pulmonar	17.6	4.9	3.1 (1.2-7.5)	0.014
Manifestaciones Cardíacas	61.8	16.5	2.8 (1.4-5.9)	0.004
Insuficiencia Renal Crónica	20.6	2.9	3.2 (1.3-7.9)	0.011
Anti-Ro (Immunoblotting)	39.3	16.3	3.2 (1.5-7.2)	0.004
Anti-Ro 52KDa	28.6	15.1	2.5 (1.1-5.9)	0.03
Anti-Ro 60KDa	14.3	5.8	2.4 (0.8-7.1)	0.118

## Comunicación 06

### 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.

Diana Hernández, Tamara del Río, Inmaculada de la Torre, Lara Valor, Adela Gallego\*, Eugenio Chamizo\*, María Montoro, Carlos González, Javier López-Longo, Indalecio Monteagudo, Luis Carreño. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. \*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 transversal 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.

**Pacientes y 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 and 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.

## Comunicación 07

### REMISIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA Y PREVIA RESPUESTA INADECUADA A TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI-TNF Y ANTI-CD20: ¿ES POSIBLE UNA SEGUNDA OPORTUNIDAD?

*De la Torre I, Valor L, Hernández D, Carreño L, González C, Montoro M, Monteagudo I, López Longo FJ, Cambridge G\*. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. \*University College London, Londres, Reino Unido*

**Introducción:** El bloqueo de diferentes dianas en la artritis reumatoide (AR) nos indica que existen múltiples mecanismos etiopatogénicos implicados. Además, un porcentaje importante de pacientes no alcanzan o no mantienen la remisión clínica con fármacos sintéticos o biológicos en monoterapia o combinados. Tradicionalmente hemos contado con la terapia anti-TNF en primera línea y posteriormente con los anti-CD20 en segunda línea para pacientes con AR-FR+ y/o anti-PCC+. Opciones de tratamiento tras el fallo a un segundo o tercer fármaco biológico no están bien definidas, aunque contamos con nuevas dianas terapéuticas. Queda la duda si respondedores previos a dos o más terapias biológicas podrían beneficiarse de un tratamiento combinado bloqueando dianas secuencialmente a las que previamente habían respondido.

**Objetivos:** Basados en la presunción que indica a un subgrupo de pacientes con AR, FR+/anti-CCP+ más dependientes de respuesta humoral no controlada con terapias anti-TNF o anti-CD20 por separado queríamos investigar el efecto de la inhibición de TNF (usando adalimumab, ADA) en el fenotipado y ciclo de la células B tras el uso de RTX en pacientes con previa respuesta (al menos parcial) a ambas terapias, y su posible relación con una respuesta clínica más sostenida en el tiempo.

**Pacientes y métodos:** 8 pacientes con AR establecida FR/anti-PCC+ con respuesta parcial a terapia anti-CD20 que habían presentado respondido previamente a ADA se incluyeron en este estudio prospectivo, previo consentimiento informado y aprobación por el Comité Ético del hospital. La respuesta parcial a RTX se definió como una reducción de la PCR menor del 50%, una respuesta máxima ACR 20 o persistencia de DAS 28 > 3.2 tras 4 meses desde el 2º ciclo de tratamiento. Se recogieron datos clínicos, serológicos y fenotípicos (CD19, CD27, BAFF-R, TACI) al inicio del estudio, en el momento de la reintroducción de ADA, y luego cada 2 meses hasta el final del seguimiento (12 meses) (Figura 1).

**Resultados:** Los pacientes habían recibido al inicio del estudio una mediana de 3 ciclos de RTX logrando sólo una respuesta clínica parcial según hemos definido previamente. El tiempo previo de tratamiento con ADA había sido de 2.2 años (rango: 1-6). ADA fue reintroducido después de un tiempo medio de 5.7 meses a partir del último ciclo de RTX, cuando todos los pacientes seguían deplecionados (CD19=0/mcl) y con actividad clínica. La remisión con esta terapia secuencial se logró en todos los pacientes durante un tiempo medio de 6.5 meses desde la reintroducción de ADA (3, > 12 meses). Cuatro pacientes estaban todavía en ADA y en remisión clínica al final del seguimiento. La media de los porcentajes de descensos máximos de DAS28, TJC, SJC y PCR fue del 57.92 (rango: 20.6- 80.2), 87.36 (50-100), 95.58 (66.7-100), y el 65.0 (12.1-95.7) respectivamente. Interesantemente, el tiempo hasta recaída clínica después de la reconstitución de células B (CD19>5/mcl) permitió definir dos grupos: a) aquellos con tiempo de remisión corto (4-6 meses, n: 4), con discreto aumento en el % de células B naive BAFFR+ (1,25%), y niveles de BAFF elevados, b) aquellos con remisión prolongada (> 6 meses, n: 4), con una elevación mayor del % de células B naive BAFFR+ (17.5%) y niveles de BAFF bajos.

**Conclusiones:** En este estudio piloto ponemos en evidencia que la combinación secuencial terapéutica podría ser una opción en pacientes con previa respuesta a terapia anti-TNF y anti-CD20. El efecto de inhibición de TNF sobre célula B naive en determinados pacientes podría ayudar a identificar pacientes susceptibles de esta estrategia en base a la expresión de BAFF-R y niveles de BAFF.

## EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

**Z. Rosales, A.B. Rodríguez-Cambrón, C. Martínez-Prada, L. Arietti, R. Peña, L. Abásolo, V. Castaño, C. Vadillo, J.A. Jover.** UGC Reumatología, Hospital clínico San Carlos, C/ Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid.

**Objetivos:** Describir la incidencia y características de los eventos adversos (EA) de los Fármacos Modificadores de la enfermedad (FAMEs) y Agentes Biológicos (AB) en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) mediante el empleo de nuestro Sistema software de Notificación y Análisis para el Aprendizaje de Incidentes y Eventos Adversos (SNAIEA).

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo desde el 1 de octubre 2010 hasta el 1 de octubre 2011. Sujetos: Todos los pacientes atendidos durante ese periodo en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico de Madrid con diagnóstico de AR, que estaban 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 SNAIEA de los pacientes incluidos durante el periodo de estudio. 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. e) 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 (DI) mediante técnicas de supervivencia, expresándose la incidencia por 100 pacientes año con su respectivo intervalo de confianza 95 % (IC 95%).

**Resultados:** 1.202 pacientes con AR fueron atendidos durante el periodo de seguimiento y recibieron algún FAME o AB. De ellos el 78% (937) eran mujeres con una edad media de  $62,4 \pm 15$  años. 249 (20,7%) pacientes recibían AB y 1.171 (97,4%) FAMEs 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 por 100 pacientes año (IC 95%: 12,9-17,7) y una tasa de EA moderado-severo de 12,1 por 100 pacientes año (IC 95%: 10,2-14,4). La incidencia de EA en pacientes que tomaban FAMEs fue de 13,1 por 100 pacientes año (IC 95%: 10,8-15,7) y en los que tomaban AB de 22,4 (IC 95%: 16,9-29,4). La incidencia de EA en pacientes con terapia combinada fue de 23,3 por 100 pacientes año (IC 95%: 18,9-28,7) frente a 10,5 por 100 pacientes año (IC 95%: 8,3-13,3) en la monoterapia. Las causas más frecuentes de EA fueron: alteraciones gastrointestinales (18,3%), infecciones (17,1%), problemas oftalmológicos (13,8) y alteraciones hepáticas (11,5%). 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. El FAME con mayor tasa de EA fue la LFN (DI: 17; IC 95%: 12,2-23,2), seguido de los Antipalúdicos (DI: 12; IC 95%: 9,3-17,4), Sulfasalacina (DI: 8,5; IC 95%: 4,0-17,8), y MTX (DI: 7,6; IC 95%: 5,8-9,8). Dentro de los AB el Adalimumab fue el fármaco con mayor tasa de EA (DI: 16,7; IC 95%: 9,7-28,8) seguido del Etanercept (DI: 12,7; IC 95%: 6,3-25,4).

**Conclusiones:** Tanto los FAMEs como los AB generan una alta tasa de EA, la mayoría son moderados obligando a suspender el fármaco. La incidencia de EA es mayor en pacientes que toman AB así como en los que toman terapia combinada. Las causas más frecuentes de EA fueron alteraciones gastrointestinales, seguidas de las infecciones. Tanto la Leflunomida como el Adalimumab fueron los fármacos que mayor tasa de EA generaron.

## Comunicación 09

### OPTIMIZACIÓN DE ETANERCEPT EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN PACIENTES CON CRITERIOS DE REMISIÓN.

*Gerona D., Sanz Sanz J., García Magallón B., Méndez Perles C., Sangüesa Gómez C., Campos Esteban J., Andreu Sánchez JL, Mulero Mendoza J. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (HUPHM) C/Manuel de Falla, 1. 28222. Majadahonda*

**Introducción:** La eficacia de la terapia antiTNF $\alpha$  en controlar los síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) ha quedado manifiesta en numerosos estudios. La suspensión del tratamiento antiTNF $\alpha$  lleva a la recaída de la práctica totalidad de los pacientes en el plazo de 1 año, como se ha evidenciado en algunos estudios. Algunas series de casos indican que la instauración de dosis más bajas o de alargamiento de intervalo de administración puede ser suficiente para mantener respuesta clínica.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y seguridad del espaciamiento de etanercept (ETN) en una serie de casos de pacientes con EA en la práctica clínica diaria, tras haber alcanzado un buen control la enfermedad con dosis de 50 mg semanal.

Como objetivo secundario, evaluar la eficacia de la reintroducción de ETN a dosis de 50 mg semanal tras empeoramiento clínico durante el espaciamiento de dosis.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los pacientes con EA del Servicio de Reumatología del HUPHM que habían alcanzado criterios ASAS de remisión parcial (ASAS-rp), a los que su médico, de acuerdo con el paciente, había decidido espaciar el tratamiento.

**Resultados:** De los 39 pacientes con EA tratados actualmente con ETN en el servicio de Reumatología del HUPHM, 14 (12 varones y 2 mujeres) habían realizado espaciamiento de dosis tras cumplir criterios ASAS-rp. Todos los pacientes cumplían criterios de Nueva York modificados de EA. El 92% era HLA B 27 positivo, 3 (21,4 %) tenían antecedentes de uveítis anterior aguda, 7 (50%) habían utilizado sulfasalazina y 2 (14,3%) habían recibido previamente otro antiTNF $\alpha$  (1 infliximab y 1 golimumab). Todos habían recibido previamente ETN a dosis de 50 mg cada 7 días durante un período variable de tiempo. El BASDAI y BASFI medio al inicio del espaciamiento fue 1,2 y 2,7 respectivamente. VSG media fue de 5,1 y la PCR 1,13 mg/l. Las pautas de espaciamiento utilizadas fueron: ETN 50 mg/10 días (5/14 pacientes), 50 mg/12 días (1/15), 50 mg/14 días (6/14), 50mg/15 días(1/14), 50 mg/21 días (1/14).

La media de tiempo que duró el espaciamiento fue de 21,9 meses [3-51 meses]. 3 pacientes habían iniciado el espaciamiento en el último año. El 64,3% (9/14 pacientes) mantienen buena respuesta clínica más de 23 meses después de iniciar el espaciamiento, el 28,6% (4/9) más de 34 meses después. El 71'43% (10/14) tuvo una buena respuesta mantenida hasta el momento del análisis de los datos y continúan con dosis espaciada, en 2 de ellos se pudo aumentar el intervalo aún más: a 50mg/21 días y 50mg/28 días, manteniendo la respuesta clínica. En 4 pacientes, tras un período de respuesta de media 17,75 meses [7-32 meses], hubo que volver a ETN 50 mg/7d por aumento de dolor axial y rigidez. En el 100% se volvió a conseguir controlar los síntomas con respuesta similar a la de antes del espaciamiento de dosis. No hubo ningún efecto adverso de interés durante el tiempo de evaluación.

**Conclusiones:** Pacientes con EA en remisión clínica parcial pueden beneficiarse de una reducción de dosis de ETN sin incrementar la actividad de la enfermedad. En caso de recidiva sintomática durante el espaciamiento el retorno a la dosis habitual parece ser tan efectivo como había sido en un primer momento. No se identificaron eventos adversos de interés atribuibles a este cambio de dosificación.

## VALORACIÓN DE LOS CRITERIOS DE ASAS EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS PRECOZ.

*Beatriz E. Joven<sup>1</sup>, Milena Gobbo<sup>2</sup>, Eugenio De Miguel<sup>3</sup> y Grupo ESPeranza\*. <sup>1</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid. <sup>2</sup> Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología, Madrid. <sup>3</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Introducción:** Los nuevos criterios ASAS suponen un importante avance en la clasificación de las espondiloartritis. Muchos de los signos y síntomas considerados fueron previamente incluidos en el algoritmo de Berlín, y son las probabilidades y las razones de verosimilitud (RV) las que fueron usadas por el panel de expertos. Sin embargo, estas probabilidades han sido calculadas basándose en una población con enfermedad establecida de larga evolución. ESPeranza (ESP) es un programa asistencial multicéntrico para el diagnóstico y tratamiento de las espondiloartritis. En él se recogen las diferentes características al inicio y en su evolución, lo que permite calcular la probabilidad bayesiana de cada característica y reproducir el algoritmo de Berlín.

**Objetivos:** Calcular, en una cohorte de espondiloartritis precoz, las razones de verosimilitud de los diferentes signos y síntomas incluidos en los criterios ASAS.

**Pacientes y métodos:** Los pacientes incluidos en el programa ESPeranza eran remitidos por los médicos de atención primaria a las unidades de Espondiloartritis de acuerdo con los siguientes criterios: 1) edad <45 años, 2) duración de los síntomas entre 2-24 meses, 3) al menos uno de los siguientes síntomas: dolor lumbar inflamatorio, artritis asimétrica o dolor lumbar o artralgiás junto con algún síntoma asociado a espondiloartritis (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, sacroileitis radiográfica, HLAB27+ o historia familiar de espondiloartritis). Los pacientes con síntomas axiales eran seleccionados (los que entraban sólo por artritis se excluyen) y se categorizan de acuerdo con el diagnóstico: espondiloartritis / no espondiloartritis. Los datos recogidos en el programa ESPeranza incluye: datos demográficos (género, edad), datos clínicos (características del dolor lumbar, síndrome sacroiliaco, entesitis, artritis, dactilitis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea, uretritis, cervicitis, prostatitis, historia familiar de espondiloartritis o buena respuesta a AINEs, HLA B27 o imagen de sacroileitis en Rx o RM (de acuerdo con los criterios Omeract). Se realizó un análisis descriptivo analizando la sensibilidad, especificidad, y se calcularon las razones de verosimilitud.

**Resultados:** De 1179 pacientes remitidos a las unidades de espondiloartritis, 98 fueron excluidos porque no cumplían los criterios de derivación del ESPeranza. Finalmente, 676 pacientes fueron diagnosticados de Espondiloartritis, mientras 405 recibieron otros diagnósticos. Dentro de las características que definen un dolor lumbar inflamatorio, el curso insidioso y la duración mayor de 3 meses eran los más frecuentes (61 y 72%, respectivamente), pero los datos más útiles eran la mejoría con el ejercicio (LR +2,2) y el dolor alternante de glúteos (LR +2,1). De acuerdo con nuestros resultados, aparte de la sacroileitis radiológica cuya presencia aunque infrecuente es muy específica (LR + 46), las características que resultan más útiles para el diagnóstico eran: la dactilitis (LR+ 37), la sacroileitis por RM (LR+ 16), y en menor medida el HLA B27 (LR+ 4,2), como se aprecian en la siguiente tabla.

**Conclusión:** Nuestros datos muestran que la presencia de sacroileitis por RM es una característica clave para el diagnóstico de espondiloartritis precoz, mientras el HLA B27 es menos útil que lo que se había comunicado. Las probabilidades de muchos síntomas y signos son diferentes a lo que se había publicado en cohortes de más larga evolución.



# Pósters

## Póster 01

### MIXOMA INTRAMUSCULAR EN TRAPECIO

*Guillen Astete, C; García Coca, V; Ahijón Lana, M; Larena Rodríguez, C; Zea Mendoza, A. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid*

**Introducción:** El trapecio es un músculo del que dependen múltiples movimientos del cuello y la elevación del hombro y la escápula. Es también por ello un frecuente punto de afección de contracturas musculares. Presentamos un caso en el que el diagnóstico diferencial de una masa en el trapecio fue finalmente un mixoma intramuscular que fue previamente confundido con una contractura muscular.

**Presentación clínica:** Una mujer de 23 años, puérpera de 4 meses consultó en urgencias por dolor a nivel del tercio medio del trapecio derecho donde además se había palpado una tumefacción fusiforme. Se le indicó tratamiento con miorelajantes y AINEs. La paciente volvió a urgencias una semana más tarde con persistencia de la sintomatología siendo diagnosticada nuevamente de contractura muscular y modificando la pauta de AINEs. Diez días más tarde volvió a consultar por percepción de aumento de volumen de la zona tumefacta. La lesión se desplazaba con el movimiento de elevación del hombro y la rotación contralateral del cuello. Se realizó una ecografía musculoesquelética del trapecio donde se identificó una lesión fusiforme totalmente dependiente del trapecio, con límites bien definidos y de aspecto heteroecoico con discretas señal power Doppler positiva predominantemente periférica. Una RMN confirmó la dependencia de la lesión del trapecio.

Se realizó una punción de la lesión, guiada por eco que se informó como células mesenquimales. Se indicó una extirpación quirúrgica cuyo estudio anatomopatológico demostró un mixoma intramuscular.

En la evolución la paciente no ha presentado recidivas y ha recuperado la totalidad de la funcionalidad del trapecio.

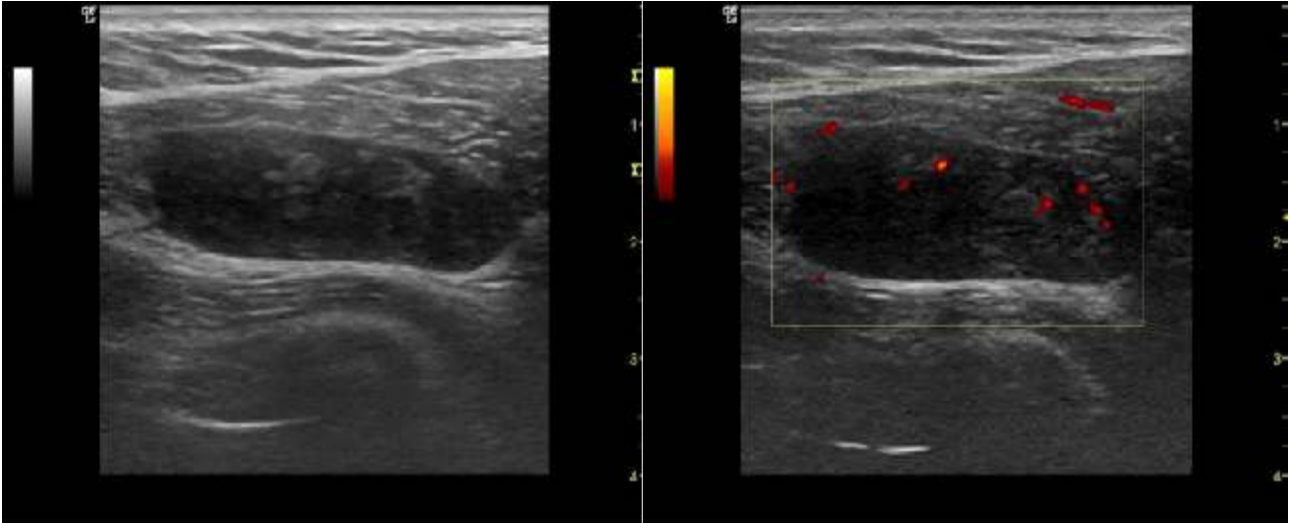
**Conclusiones:** Los tumores mixoides de partes blandas representan un grupo heterogéneo de lesiones las cuales presentan una variedad de comportamientos clínicos que van desde el más benévolo hasta el correspondiente a neoplasias malignas. Se consideran tumores de estirpe mesenquimal por lo que se pueden distribuir por cualquier parte del cuerpo.

Los mixomas intramusculares son una variedad de este tipo de tumores de estirpe benigna. Se trata de tumores poco vascularizados e hipocelulares en los que predominan los fibroblastos estrellados separados por una abundante matriz mixoide. Son especialmente frecuentes entre la 4ta y 5ta década de vida y más prevalentes entre mujeres que hombres (3:1). Estos tumores suelen no recidivar después de una escisión quirúrgica por lo que esta técnica se considera curativa. Al igual que con otras masas intramusculares el diagnóstico se sospecha y documenta por ecografía y resonancia magnética aunque la definición sólo se alcanza con el estudio de la pieza quirúrgica.

Los mixomas celulares son una variedad intermedia de tumores en los que existe una celularidad incrementada dentro de la matriz mixoide pero carente de la atipia nuclear o de la hiper cromasia ni tampoco la arquitectura vascular lineal que se puede ver en los mixofibrosarcomas de bajo grado, los sarcomas de bajo grado o los mixomas juxtaarticulares. Los mixomas celulares también son considerados tumores benignos aunque solo el 50% de ellos son verdaderamente intramusculares en su totalidad. La naturaleza pleomórfica y heterogénea de su estructura hace que el diagnóstico diferencial sea un desafío.

Al igual que el resto de masas de partes blandas su detección por el paciente suele ser abrupta sin embargo la historia clínica habitual se puede remontar a varios meses antes de ser clínicamente detectables. Tienen un ritmo de crecimiento lento en general y salvo la reacción inflamatoria asociada a su manipulación o la tensión que generan sobre las fibras musculares sanas, son asintomáticos. Los mixomas intramusculares típicos no tienen posibilidad de degeneración neoplásica mientras que los mixomas celulares pueden derivar a atipias celulares hasta en un 30% de los casos por lo que su extirpación requiere mayor celeridad.

El presente caso plantea la necesidad de considerar a los tumores musculares dentro del espectro diagnóstico de las tumefacciones musculares resistentes al tratamiento convencional y sustenta el uso regular de la ecografía en la valoración de pacientes con patología musculoesquelética en urgencias.



Ecografía del trapecio derecho: Corte transversal de la lesión a nivel del trapecio (izquierda) y su correspondiente captación PD (derecha).

## Póster 02

### COMPRESION EXTRACARPIANA DEL NERVI0 MEDIANO CON CLINICA COMPATIBLE CON SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO: REPORTE DE TRES CASOS

*Guillen Astete, C; Velázquez Arce, C; Garcia Coca, V; Botello Corso, D; Sobrino Grande, C; Zea Mendoza, A. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid*

**Introducción:** Dentro de los síndromes neuropáticos de la mano, el atrapamiento del nervio mediano en el carpo es uno de los diagnósticos más prevalentes, conocido como síndrome del túnel carpiano (STC). Aunque su diagnóstico definitivo requiere la demostración electrofisiológica del defecto de conducción del impulso, su identificación semiológica suele tener una elevada correspondencia con el diagnóstico. Presentamos a continuación tres casos en los que se realizó la demostración electrofisiológica del cuadro no existiendo compresión intracarpiana del nervio. En todos los casos se identificó un cuadro clínico compatible pero con una exploración semiológica inhabitual.

**Presentación clínica:** Caso 1: Mujer de 33 años, auxiliar de enfermería, consultó por parestesias en el segundo, tercer y cuarto dedos de la mano derecha. La sintomatología se presentaba tras realizar esfuerzos de tracción con el brazo derecho. El signo de Tinnel y Phalen eran negativos sin embargo la sintomatología se presentaba durante la flexión del carpo. Una ecografía del antebrazo demostró la presencia de una masa fusiforme de 42x20mm cuyo eje mayor se disponía entre los planos musculares superficial y profundo del antebrazo derecho en estrecha relación con el nervio mediano. Se practicó una extirpación quirúrgica de la masa con la consecuente desaparición de la clínica. El estudio anatomopatológico informó el diagnóstico de lipoma.

Caso 2: Mujer de 75 años con antecedente de Artritis Reumatoide. Consultó por la aparición de un cuadro de parestesias y dolor en 2do y 3er dedos de la mano izquierda. La sintomatología había aparecido semanas después de notar la aparición de dos nódulos en la cara flexora del tercio distal del antebrazo y se manifestaban sólo cuando la paciente mantenía el brazo péndulo. Los signos de Tinnel y Phalen fueron negativos. Una ecografía del carpo demostró ausencia de compresión del nervio mediano sin evidenciar alteración estructural, tampoco. Un electromiograma demostró alteración de la conducción eléctrica del nervio mediano distal a uno de los nódulos.

Caso 3. Mujer de 78 años. Consultó por urgencias por un cuadro de parestesias del 2do, 3er y 4to dedos de la mano derecha asociado a debilidad del 2do y 3er dedo. La paciente presentaba una tumoración visible en la cara flexora del mismo carpo y señalaba que la clínica se presentaba solamente al ejercer presión al apoyar la clara volar del carpo. Una ecografía del carpo demostró que la tumoración establecía contacto con la vaina del flexor común de los dedos sin identificarse cápsula sin embargo el área del corte transversal del nervio mediano era normal, sin evidenciarse alteraciones ecográficas estructurales.

**Conclusiones:** Estos tres casos clínicos tienen en común la existencia de un defecto de transmisión del impulso eléctrico en el nervio mediano no relacionado con la compresión intracarpiana del mismo. Si bien la concordancia del relato anamnéstico suele ser muy alta con los estudios neurofisiológicos, existen situaciones en las que un cuadro compatible con STC se debe a una compresión del nervio fuera del carpo por lo que la exploración clínica puede desviar la atención del clínico lejos de la neuropatía compresiva del nervio mediano. Esta serie de tres casos infrecuentes sirve para ilustrar que existen otros puntos del trayecto del nervio mediano en los que una compresión puede generar un cuadro que nos recuerda el STC.

## Póster 03

### VALOR DE LA PROCALCITONINA EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA MONOARTRITIS MICROCRISTALINA E INFECCIOSA

*Guillen Astete, C; Medina Quiñones, C; Ahijón Lana, M; Boteanu, A; Bachiller Corral, FJ; Zea Mendoza. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología Ctra Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid*

**Objetivo:** Determinar la utilidad de la determinación en sangre periférica de la Procalcitonina (PCT) en el diagnóstico diferencial de la monoartritis séptica en pacientes con antecedente de hiperuricemia y crisis gotosas previas.

**Metodo:** A lo largo de un periodo de 6 meses, se realizó una determinación de PCT en 39 pacientes consecutivos que se presentaron en el servicio de urgencias de nuestro hospital por monoartritis de rodilla y que tenían un diagnóstico previo de gota (de no más de 5 años de antigüedad). En todos los pacientes se realizó una artrocentesis de rodilla, estudio de microcristales, tinción de GRAM, cultivo en medio enriquecido BMI y recuento leucocitario del líquido sinovial (LS) y una determinación en sangre periférica de PCR, VSG así como un hemograma.

**Resultados:** La población estudiada tuvo una edad promedio de  $49 \pm 6.9$  años, siendo 29/39 de sexo masculino. El tiempo desde el inicio de los síntomas fue de  $4 \pm 0,7$  días. Los diagnósticos finales (documentado microbiológicamente y/o por el hallazgo de cristales de urato monosódico intracelulares) fueron: 9 Artritis infecciosas, 28 artritis gotosas y 2 artritis gotosas e infecciosas simultáneas. La edad, el sexo, el tiempo desde el inicio de los síntomas y los valores de PCR, VSG así como la leucocitosis en sangre periférica no tuvieron diferencias significativas entre los tres grupos. El recuento de leucocitos en LS no distinguió las dos formas de artritis (fig. 1A). La determinación promedio de PCT para los tres grupos fue:  $2.01 \pm 0.4$ ,  $0.63 \pm 0.2$  y  $2.51 \pm 0.9$  (artritis infecciosa, gotosa y ambas simultáneamente, respectivamente; fig. 1B). La diferencia entre las cifras de PCT de los dos primeros grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ; ANOVA). Se determinó por medio de una curva ROC que la cifra de PCT  $> 1,475$  establecía el diagnóstico de artritis infecciosa con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88,89% (Likelihood ratio 9,00). (fig. 1C y 1D).

**Conclusiones:** La determinación de PCT puede ser considerada una prueba útil ante una monoartritis aguda en un paciente con gota en el que se pretende descartar la existencia de una artritis infecciosa. La alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infecciones articulares demostrada en este trabajo permiten proponerla como prueba de rutina en dichas situaciones, aunque nuestros resultados deberían someterse a comprobación con series más grandes especialmente en casos de sospecha de coexistencia de los dos tipos de monoartritis en el mismo paciente.

## Póster 04

### TENDINOPATIA LUPICA: ESTUDIO ECOGRÁFICO COMPARATIVO ENTRE POBLACION SANA Y PACIENTES LUPICOS SIN SINTOMATOLOGIA ARTICULAR

*Guillen Astete, C; Macía Villa, C; Prieto Morales, M; Lois Iglesias, A; Boteanu A; Zea Mendoza. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid*

**Objetivo:** Recientemente se ha destacado la presencia de sinovitis asintomática en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) detectada por ecografía o resonancia magnética. La tendinosis lúpica ha sido ampliamente estudiada en pacientes con Jaccoud, sin embargo no se conoce su prevalencia en sujetos sin sintomatología articular. El objetivo del presente estudio es determinar dicha prevalencia y caracterizar los hallazgos ecográficos en tres localizaciones: tendón Aquileo, tendón rotuliano y tendón flexor profundo a nivel de la segunda metacarpofalángica de la mano no dominante.

**Metodo:** Se estudiaron ecográficamente 29 pacientes con diagnóstico de LES (Criterios ACR 1992) que no habían manifestado nunca dolores o síntomas articulares y 58 controles sanos. Los pacientes con LES elegidos tenían una determinación de factor reumatoide negativa y no habían estado expuestos a dosis de corticoides superiores a la equivalente de 7.5mg/día de prednisona durante un mes. Los controles fueron apareados por sexo y edad  $\pm$  3 años. Ninguno de los controles tenía antecedentes de primer grado de ninguna enfermedad reumática autoinmune. Se estudiaron el tendón Aquileo derecho (entesis y grosor a la altura del borde del calcáneo), tendón rotuliano derecho (entesis tibial y grosor a la altura del borde de la meseta tibial) y tendón flexor del segundo dedo de la mano no dominante (a la altura de la articulación MCF, en el punto medio de la cápsula articular). Se utilizó un ecógrafo GE Logic 9 con una sonda lineal de 9-12MHz. Ninguna ecografía fue realizada después que el individuo realizara un sobreesfuerzo físico en los dos días previos. El barrido multiplanar se hizo según las recomendaciones EULAR (Backhaus et al. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641649) y el diagnóstico de tendinosis y entesitis fue basado en las definiciones OMERACT (Wakefield et al. *J Rheumatol.* 2005 Dec;32(12):2485-7). Las comparaciones estadísticas se hicieron a través del test exacto de Fisher.

**Resultados:** En el grupo de pacientes con LES, el tiempo de enfermedad desde el diagnóstico fue de  $4.1 \pm 1.9$  años y la edad fue  $36.9 \pm 6.8$  años. La edad media de los controles fue  $35,9 \pm 4.1$  años. Se determinó señal power Doppler únicamente en 2 pacientes (flexor digital) y en 1 control (flexor digital) no pudiéndose establecer comparación estadística. En cuanto al estudio ecográfico multiplanar en escala de grises los resultados fueron los siguientes. La proporción de tendinosis en el tendón Aquileo, tendón rotuliano y tendón flexor digital fue de 10.3%, 10.3% y 24.1% en los pacientes con LES y 1.7%, 3.4% y 5.1% en los controles, respectivamente siendo esta diferencia estadísticamente significativa a nivel del tendón flexor digital ( $p=0.014$ , OR 5.833 [IC95% 1.382 a 24.63]). La proporción de entesitis en el tendón Aquileo y rotuliano fue 17.2% y 17.2% en pacientes con LES y 13.7% y 6.8% en los controles, respectivamente. La proporción de entesitis a nivel del tendón rotuliano fue significativamente mayor en los pacientes con LES ( $p=0.038$ , OR 5.833 [IC 95% 1.057 a 32.21]).

**Conclusiones:** En estudios previos se ha demostrado la afectación tendinosa a distintos niveles en pacientes con distintos grados de manifestaciones osteomusculares del LES. Este es un estudio piloto que demuestra que el grupo de pacientes con LES en los que no existe dicha manifestación clínica ya es posible detectar algún grado de tendinosis o entesopatía. Si bien no hemos conseguido demostrar esta afectación en todos los territorios tendinosos estudiados -probablemente por nuestro tamaño muestral- creemos que junto con la actualmente demostrada actividad articular subclínica en el LES, la tendinopatía lúpica debe ser motivo de atención en pacientes sin síntomas articulares. Su repercusión clínica a futuro y la posibilidad de derivar en formas más agresivas de daño mecánico deben ser materia de estudios prospectivos mayores.

## Póster 05

### CELULARIDAD O TRANSPARENCIA ¿PODEMOS REDUCIR LA NECESIDAD DE CULTIVOS Y TINCIONES GRAM DE LOS LIQUIDOS SINOVIALES EN URGENCIAS?

*Guillen Astete, C; Blázquez Cañamero, MA; Redondo Romero, C.; Zea Mendoza. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra. Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid.*

**Objetivo:** Comparar la celularidad y transparencia de los líquidos sinoviales cuyos cultivos hayan sido positivos para gérmenes con aquellos que hayan sido negativos en pacientes que se presentaron en urgencias por monoartritis en la que se sospechó un origen infeccioso.

**Metodo:** Por un lado se realizó un estudio retrospectivo en el que se identificaron 1152 solicitudes de GRAM y cultivo de líquido sinovial (LS) entre Enero 2005 y Enero 2012. De ellos, 798 fueron remitidos desde el servicio de urgencias (SU) por sospecha de artritis de origen infeccioso. Los cultivos fueron realizados en el medio enriquecido BHI y la tinción de GRAM se realizó según la técnica habitual. Por otro lado, de forma prospectiva se recogieron 80 muestras consecutivas de LS enviados desde urgencias por sospecha monoartritis infecciosa. En estas se determinó la transparencia del LS medida como una variable categórica en función de la posibilidad o no de leer a su través basados en la recomendación del trabajo de Cruz et al (SER 2012), se realizó una tinción GRAM y un cultivo. En todos los casos se recogieron los resultados de recuento leucocitario de LS. La turbidez como variable categórica se consignó a partir de la apreciación hecha por el técnico que recepcionó y procesó la muestra de LS.

**Resultados:** De los 798 LS remitidos desde el SU, 611 correspondían a registros completos (datos de turbidez, celularidad y GRAM). De ellos 259 (42.39%) tuvieron un cultivo interpretado como positivo y 352 (57.61%) como negativo. De los 84 líquidos obtenidos de forma prospectiva, 16 (19.04%) fueron positivos y 64 (76.19%) negativos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de LS informados como "turbios" por el laboratorio entre pacientes con o sin cultivo positivo. El recuento leucocitario (RL) tuvo una mediana de 78443 leuc/mm<sup>3</sup> en el grupo de cultivos positivos y 44322 leuc/mm<sup>3</sup> en el grupo de cultivos negativos existiendo entre ambas magnitudes una diferencia estadísticamente significativa (test de la mediana), no obstante ello, la respectivas medias fueron de 75101 ± 13422 y 72997 ± 20031 leuc/mm<sup>3</sup> respectivamente no encontrando diferencias significativas (p>0.05). La prueba de Moses para estas determinaciones fue positiva existiendo diferencias entre los valores extremos de RL de ambos grupos. En el grupo de LS obtenidos de forma prospectiva existió transparencia en 38/64 LS con cultivo negativo y en 2/16 de los LS positivos. La sensibilidad de la prueba de la transparencia fue del 87.5% la especificidad del 59.3%. La no transparencia como prueba diagnóstica de artritis séptica por si sola tuvo un VPP del 35% y un VPN del 95%. 23 de los 25 falsos negativos se produjeron en pacientes con diagnóstico de artritis microcristalina. Finalmente, la tinción de GRAM fue positiva en un 59,9% de los cultivos positivos y en 0,6% de los negativos. La celularidad >50,000 junto con la ausencia de transparencia para el diagnóstico de artritis séptica tuvo una sensibilidad de 90,1%, especificidad del 60,2%, VPP del 38. % y VPN 96%.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que en el contexto de las urgencias hospitalarias, el recuento leucocitario, la turbidez y la transparencia del líquido articular no pueden utilizarse con total seguridad con la intención de evitar el cultivo del LS ni tampoco como herramienta de descarte de una artritis séptica. Si bien es cierto, existen iniciativas que demuestran que la transparencia del LS tiene un valor predictivo negativo del 100% en líquidos obtenidos en consultas, en nuestra serie no hemos podido constatar este hallazgo en pacientes vistos en urgencias.

## Póster 06

### **DOSIS MINIMA EFICAZ EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON TERAPIA ANTI-TNF.**

*Nieto JC, Martínez-Estupiñan L, Ovalles J, Martínez J, De la Torre I, Valor L, Montoro M, López-Longo FJ, González CM, Monteagudo I, Carreño L. H.G.U. Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid.*

**Objetivo:** Describir la actividad clínica en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con una pauta estándar de tratamiento anti-TNF frente aquellos que están recibiendo una pauta de tratamiento con dosis modificadas, en nuestra práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio transversal de pacientes con AR en tratamiento con etanercept (ETN), adalimumab (ADA) o infliximab (IFX), a dosis estándar descrita en ficha técnica dosis modificadas (espaciamientos terapéutico en el tiempo o disminución/aumento de dosis), tras acuerdo entre el paciente y su médico reumatólogo habitual. Las variables estudiadas fueron: demográficas, dosis de fármaco, tratamiento concomitante con fármacos modificadores (FAMEs) y actividad inflamatoria medida por DAS28, entre otras.

**Resultados:** Se incluyeron 195 pacientes con AR (79% mujeres con edad media de 58,1 años): 81 con ETN, 56 con ADA y 58 con IFX. La media del tiempo de enfermedad y el tiempo hasta el primer biológico fue mayor en el grupo de IFX ( $p=0,01$ ). El porcentaje de pacientes con dosis estándar fueron: ETN (72.8%), ADA (69.6%), IFX (27.6%); aquellos con dosis aumentada/tiempo de administración acortado: IFX (69%), ADA (5.4%), ETN (0%); y aquellos con dosis disminuida/tiempo de administración prolongado: ETN (27.1%), ADA (25%), IFX (3.4%). El uso de FAME concomitante fue menor en el grupo de ETN (58.2%) que en el de ADA (66.07%) e IFX (79.31%). Hubo una mayor proporción de pacientes respondedores (DAS28 <3,2) en los grupos de ADA (65.3%) y ETN (61.7%) que con IFX (48.3%), independientemente de la pauta terapéutica (estándar vs. modificada) aunque la media de DAS28 fue similar en los tres grupos.

**Conclusiones:** Pautas modificadas de tratamiento con anti-TNF en pacientes con AR podrían controlar la actividad inflamatoria medida por DAS28. En pacientes en remisión, podría ser aconsejable ajustar la pauta hasta encontrar la dosis mínima eficaz. Estudios prospectivos asociando parámetros de calidad de vida y funcionalidad, así como daño estructural y desarrollo de comorbilidades están siendo actualmente evaluados.

## Póster 07

### PROPUESTA DE UN ÍNDICE ECOGRÁFICO PARA COMPARAR LA ALTURA DE LA CÁPSULA SINOVIAL ENTRE PACIENTES DE DISTINTO SEXO, EDAD Y CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

*Guillen Astete, C; Borja Serrati, JF; Redondo Romero, C; Botello Corzo, D; Macía Villa, C; Zea Mendoza, A. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra. Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid*

**Objetivo:** Proponer un índice para medir la altura de la cápsula articular de la 2º MCF con el propósito de establecer comparaciones entre pacientes de distintas medidas antropométricas, edad y sexo. Su utilidad sería especialmente mayor en sujetos en los que no existe una enfermedad definida o pacientes en quienes teniendo un diagnóstico de enfermedad reumatológica sistémica autoinmune se pretenda confirmar su inactividad.

**Metodo:** Ciento cincuenta sujetos adultos sin antecedentes de enfermedad reumatológica reumática fueron reclutados para realizar ecografías de la 2º MCF de ambas manos. Los registros incluyeron el sexo, edad, peso y talla. Todas las ecografías se realizaron por un único explorador con un equipo General Electric modelo Logic 9 y una sonda lineal de 12MHz en modo escala de grises. La sonda se colocó con el eje longitudinal orientado paralelo al eje del dedo sobre el aspecto dorsal de la articulación. El índice de altura capsular (IAC) confeccionado se basó en la longitud de la vertical medida entre el punto más alto de la cápsula y el punto en el que se encuentra la superficie del cartílago dividido por el diámetro mayor de la cápsula medido entre los puntos donde esta pierde continuidad visual sobre la cortical del hueso. Los veinticinco primeros pacientes fueron valorados en dos oportunidades para calcular la variabilidad intraobservador (Tau de Kendall, debido al uso de una variable numérica). Con el total de pacientes se realizaron pruebas de correlación entre este índice y el resto de variables recogidas.

**Resultados:** Se aplicó la prueba de Tau de Kendall para determinar la variabilidad intraobservación de las determinaciones del IAC realizado en dos momentos distintos siendo esta satisfactoria (0,881 [ $p < 0.001$ ]). El diámetro longitudinal presentó un coeficiente de correlación de Pearson de 0,681 ( $p < 0.05$ ) con la talla del paciente, sin encontrarse correlación con la edad o el peso. La altura de la cápsula presentó un coeficiente de correlación de Pearson de 0,609 ( $p < 0.05$ ) con la talla del paciente y de 0,633 ( $p < 0.05$ ) con el peso no existiendo correlación estadísticamente significativa con la edad. El IAC no tuvo correlación con ninguno de los tres parámetros: Coeficiente de Pearson de 0.320 ( $p > 0.05$ ) con la talla, 0.201 ( $p > 0.05$ ) con la edad y 0.287 ( $p > 0.05$ ) con el peso de los pacientes. El IAC fue similar entre pacientes de distinto sexo y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la media del IAC entre pacientes de distintos quintiles de edad ni estatura. El IAC en la mano dominante fue de  $0.416 \pm 0.073$  y en la mano no dominante fue de  $0.384 \pm 0.062$  ( $p < 0.048$ , test exacto de Fisher).

**Conclusiones:** Hemos demostrado con este estudio que el IAC cumple dos características: Baja variabilidad intraobservación y ausencia de correlación con la edad, el sexo, el peso y la talla de los pacientes. Por ello, el IAC cumple con los requisitos para considerarse una herramienta útil en la valoración comparativa de tres tipos de sujetos en los que los cambios ecográficos sutiles pueden tener especial relevancia: Pacientes con enfermedades inflamatorias que pueden afectar las articulaciones pero que aún no han hecho síntomas articulares (p.e. lupus eritematoso), pacientes en situación de remisión de una enfermedad con afectación articular conocida y que se encuentra en remisión clínica (p.e. artritis reumatoide) y sujetos en los que se pretenda esclarecer la sospecha de una enfermedad articular de reciente inicio. Este primer estudio no ha valorado la evolución en el tiempo del IAC ni su utilidad en la valoración de pacientes con enfermedad articular activa. Junto con ello, hace falta determinar los márgenes de normalidad del IAC para lo que se requieren estudios posteriores con sujetos enfermos.

## LA SINOVITIS DE LOS LUNES

*Guillen Astete, C; Sobrino Grande, C; Ahijón Lana, M; Macía Villa, C; Bachiller Corral, FJ; Zea Mendoza, A. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra. Colmenar Viejo Km 9.100 28034 Madrid*

**Objetivo:** Recientemente, la ecografía musculoesquelética ha sido incluida como parte del estudio de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias debido a su capacidad de detectar sinovitis subclínica especialmente cuando valoramos a pacientes en remisión. 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 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 sólo 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 en relación con su autovaloración del nivel de sobre esfuerzo realizado el día previo.

**Metodo:** 407 voluntarios consecutivos fueron enrolados en un periodo de 12 meses y se les realizó una ecografía del carpo, segunda y tercera metacarpofalángica (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. En todos los pacientes se realizó una ecografía valorando la presencia de hipertrofia sinovial, efusión sinovial y señal power Poppler en el carpo y 2º y 3º MCF de ambas manos. Las ecografías fueron realizadas con una sonda lineal de 10-12MHz, por un único ecografista y siguiendo las recomendaciones de la guía para la realización de ecografías musculoesqueléticas (Backhaus M, Ann. Rheum. Dis. 2001 jul) y atendiendo a las definiciones EULAR de sinovitis e hipertrofia sinovial (Wakefield RJ, J. Rheumatol. 2005 dic)

**Resultados:** Ciento noventa y nueve ecografías se realizaron en Lunes y 208 en Viernes. La proporción de pacientes que reconocieron haber realizado un esfuerzo mayor al habitual fue de 4,2% en Viernes y del 30,2% en Lunes ( $p < 0.001$ , coeficiente de contingencia 0.331). En la mano dominante e independientemente del día en el que se realizó el estudio, las proporciones de hipertrofia sinovial en el carpo (29,6% contra 11,1%), efusión sinovial (12,6% contra 5,4%) y señal power Doppler (9,1% contra 3,9%) fueron estadísticamente mayores en sujetos que realizaron un esfuerzo el día previo comparados con el resto de sujetos ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  y test exacto de Fisher según correspondencia). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando los sujetos fueron agrupados por el día de la semana en el que la ecografía fue realizada aunque con menor diferencia en las proporciones. La presencia de cualquier hallazgo ecográfico indicativo de sinovitis 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 al estudio comparados con el resto de sujetos (47.7% y 11.5% respectivamente). En el caso de la mano no dominante no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros antes señalados.

**Conclusiones:** Después de un sobre esfuerzo, 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.



**INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y MASA ÓSEA**

*P. Alcocer, A. Torrijos, L. Del Olmo, S. García Carazo, E Martín-Mola, Servicio de Reumatología Hospital Universitario La Paz.*

**Introducción:** Los inhibidores de la aromatasa (IA) son una serie de medicamentos muy empleados en el tratamiento del cáncer de mama (CA Mama) y ovario de mujeres postmenopausicas. La aromatasa es una enzima que sintetiza estrógenos, por lo tanto los IA actúan bloqueando su síntesis. Esta acción se ha relacionado con una pérdida de masa ósea (DMO) lo que ha hecho que se plantee de forma profiláctica el tratamiento con Bifosfonatos.

**Objetivos:** Ver la relación entre el tratamiento con IA y la evolución de la DMO. Observar si existen diferencias entre los distintos principios activos.

**Material y métodos:** Se incluyeron 32 pacientes con CA. Mama tratados con IA enviados a la consulta de metabolismo óseo. Habían recibido tratamiento con Anastrozol (A), Letrozol (L) y Exemestano (E) durante un periodo de 1 a 5 años. En la visita inicial se recogieron factores de riesgo como ingesta de lácteos, actividad diaria, tabaquismo, caídas, antecedentes familiares (AF) y personales (AP) de fx de cadera, menopausia, menarquia y toma crónica de corticoides (GC). Se midió la DMO en el momento basal (B) de la primera visita, y de forma periódica al año, así como los niveles de Vitamina D (Vit. D), D-piridinolina (D-piri), Calcio sérico (Ca) y calciuria en 24 horas. El estudio estadístico se realizó mediante el sistema SPSS 11.0.

**Resultados:** En la cohorte de 32 pacientes, la edad era de 65 ± 11,15 años. La ingesta media de lácteos era de 465 mg, la edad media de menarquia era de 12,6 y la edad media de la menopausia era de 45,75. Tenían AF de Fx de cadera 4/32 (12,5%). Eran fumadoras 2/32 (6%), realizaban una vida activa 12/32 (37,5%) y presentaban toma crónica de GC 1/32 (3,1%). En tratamiento con A se encontraban 20/32 (62,5%), con L 7/32 (21,8%) y con E 5/32 (15,6%). La duración media del tratamiento con IA fue de 3,78 años, la densidad mineral ósea basal en columna (DMO CL B) fue de 0,8335 ± 0,13 (T-Score 2,25). La densidad mineral ósea basal en cabeza femoral (DMO CF B) de 0,645 ± 0,11 (T-Score 2,46). En la visita basal 13/32 (40,1%) pacientes presentaban osteoporosis (OP) en CL y, en CF 16/32 (50%). La tasa de tratamiento con Bifosfonatos (BF) en la visita basal 6/32 (18,75%) y suplementos con calcio o Vit. D 10/32 (31,25%). Los niveles medios de Vit D basal fueron de 18,25, de D-piri de 7,7, Ca de 9,6 y calciuria en 24 horas de 142,24. Se pautó tratamiento con BF a 24/32 (75%) y 1/32 (3,1%) con Denosumab.

La DMO CL al año de las pacientes a las que se pautó tratamiento fue de 0,792 (T-Score 2,17) +3,8%. En CF la DMO al año de las pacientes tratadas fue de 0,589 (T-Score 2,52) +0,8%. En los pacientes que no recibieron tratamiento presentaron una DMO CL media al año de 0,9249 (T-Score 1,37) +0,5% y en CF 0,715 (T-Score 1,81) -1,8%.

Durante el primer año de los pacientes que se pautó tratamiento con BF 7/19 (36,8%) presentaron alguna Fx vertebral y ninguna paciente presentó Fx de cadera. En los pacientes tratados no se observaron diferencias significativas en la evolución de la DMO en el tratamiento con los diferentes IA (p=0,447).

**Conclusión:** En pacientes tratados se observa una ganancia del 3,8% en CL. En nuestra cohorte de pacientes no tratadas parece observarse una tendencia a la pérdida de masa ósea en CF en pacientes en tratamiento con IA sin embargo no llega a alcanzar significación estadística, dado que el número de pacientes es pequeño.

## ESTABLECIENDO VALORES DE PUNTO DE CORTE EN LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE INFLIXIMAB Y ANTICUERPOS ANTI-INFLIXIMAB POR ELISA COMERCIAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

*Diana Hernández, Lina Martínez, Juan Nieto, Tamara del Río, Inmaculada de la Torre, Lara Valor, Francisca Linares\*, José Rosas\*, María Montoro, Carlos González, Javier López-Longo, Indalecio Monteagudo, Luis Carreño. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. \*Hospital de Villajoyosa, Alicante*

**Introducción:** En pacientes con Artritis Reumatoide (AR) los motivos de fallo o pérdida de respuesta al tratamiento con Infliximab (IFX) son controvertidos, hasta ahora tanto los niveles de IFX séricos como la presencia de anticuerpos (AC) anti-IFX han sido asociados con estos eventos. En este estudio hemos evaluado la correlación del tratamiento con IFX, niveles en suero de IFX y AC anti-IFX en relación con la respuesta clínica en pacientes con AR.

**Pacientes y métodos:** Se evaluaron las muestras de suero de 59 pacientes diagnosticados con AR tratados con IFX, extraídas previamente a la infusión. Los pacientes fueron clasificados según respuesta al tratamiento y DAS28 (Disease Activity Score 28 Joints) como: respuesta sostenida ( $DAS28 < 2.6$ ;  $> 6$  meses) o pérdida de respuesta a IFX (no remisión  $> 3,2$  con  $> 1$  articulación inflamada y/o elevación de la PCR/VSG). Las concentraciones de IFX y AC anti-IFX fueron medidas utilizando un kit de ELISA comercial (Progenika™), siguiendo las recomendaciones del fabricante. El tamaño de la muestra fue calculado previamente, para asegurar una sensibilidad (0,6) y especificidad (0,8) óptimas, con un intervalo de confianza del 95%, y relacionado con la medición del índice de actividad clínica DAS28. El análisis estadístico para establecer los valores adecuados para el punto de corte, fue realizado utilizando la mediana (percentiles 25-75), el test de U Mann-Whitney y las curvas ROC (Característica Operativa del Receptor).

**Resultados:** La mediana de los niveles de IFX en los pacientes con AR en no remisión ( $n=35$ ), fue significativamente más baja ( $55 \mu\text{g/ml}$ , rango:  $0,0-163,5$ ) comparada con aquellos pacientes en remisión ( $121 \mu\text{g/ml}$ ;  $40,7-262,8$ ,  $p < 0,05$ ). Se identificó el valor óptimo de punto de corte con el análisis ROC para los niveles de IFX, como  $< 0,73 \mu\text{g/ml}$ , el cual fue asociado con no remisión, con una sensibilidad y especificidad del 61% y 59%, respectivamente. Por otro lado, la mediana en los títulos de AC anti-IFX en pacientes en no remisión fue mayor ( $0,0 \text{ UA/ml}$ ;  $0,0-697,0$ ) que en pacientes en (remisión) ( $0,0 \text{ UA/ml}$ ;  $0,0-0,0 \text{ UA}$ ,  $p > 0,05$ ), aunque el análisis ROC no pudo ser calculado por el bajo porcentaje de positividad para AC anti-IFX en el grupo de pacientes seleccionados ( $n=10/59$ ; 16,9%).

**Conclusiones:** Los valores de punto de corte para la determinación de los niveles séricos de IFX, más que la determinación AC anti-IFX, podrían tener utilidad en relación a la respuesta clínica medida por DAS28 en AR. Es prioritaria la estandarización de las técnicas de laboratorio (**variabilidad inter/intra-ensayo e inter/intra-laboratorio**) para poder validar esta información y su posible aplicación clínica.

## Póster II

### VALIDACIÓN INTRA-ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ADALIMUMAB Y ANTICUERPOS ANTI-ADALIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Utilizando UN KIT DE ELISA COMERCIAL

*Diana Hernández, Juan Nieto, Lina Martínez, Tamara del Río Inmaculada de la Torre, Lara Valor, María Montoro, Carlos González, Javier López-Longo, Indalecio Monteagudo, Luis Carreño. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

**Introducción:** Los niveles séricos de Adalimumab (ADA) y anticuerpos (AC) anti-ADA detectados por ELISA han sido asociados con la pérdida de respuesta al tratamiento en pacientes con Artritis Reumatoide (AR). Los datos publicados respecto a la reproducibilidad, validación y comparación con otras técnicas no son concluyentes. Hemos evaluado nuestra variabilidad intra-ensayo utilizando un kit de ELISA comercial en condiciones óptimas para su realización.

**Pacientes y métodos:** Para la evaluación intra-ensayo fueron analizadas 17 muestras de suero en pacientes con AR tratados con ADA en primera línea (determinación de niveles de ADA y AC anti-ADA) por duplicado, en dos días diferentes. La técnica de ELISA utilizando un kit comercial (Progenika™) fue realizada manualmente, asumiendo un coeficiente de variación (CV) del 18% según el fabricante. Además del CV hemos evaluado los coeficientes estadísticos de correlación intra-clase y el coeficiente Kappa.

**Resultados:** La mediana de los niveles séricos de ADA fueron más bajos o indetectables en todos los pacientes al compararse con los rangos establecidos por el fabricante (0,24 ug/ml; rango 0,00-1,45) y después de repetir (0,16 ug/ml; rango: 0,00-0,53). El coeficiente de correlación intra-clase fue moderado para la determinación de los niveles de ADA (0,65). Sin embargo, el coeficiente Kappa fue óptimo (0,9) para los rangos establecidos por el fabricante: indetectable (<0,0053 ug/ml), niveles bajos (0,0053-1,5 ug/ml) y niveles normales de ADA (> 1,5 ug/ml). El CV fue del 27%. Sólo dos pacientes presentaron AC anti-ADA positivos, con disminución del título cuando las muestras fueron repetidas.

**Conclusiones:** Nuestros datos indican que factores externos o intrínsecos a la técnica podrían afectar los resultados. Ensayos de validación, como estudios de reproducibilidad y comparaciones de la técnica en realización manual vs. automatizada deberían ser propuestas para poder establecer asociaciones con la clínica.

## Póster I2

### ESTADO DE LA VITAMINA D EN MUJERES ESPAÑOLAS EMBARAZADAS

*García Carazo S., De la Calle M., Gallardo T., Alcocer Amores P., Días M., Torrijos Eslava A., Martín Mola E. Hospital Universitario La Paz. 28046 Madrid.*

**Introducción y Objetivos:** La vitamina D forma parte de un complejo sistema endocrino clásicamente conocido por su papel en el metabolismo mineral óseo. En los últimos años se ha implicado en procesos tan diversos como patología vascular, función inmune, y hasta en función placentaria. Actualmente, la insuficiencia e incluso en déficit de Vitamina D afecta a más de la mitad de la población general española. Estudios a nivel mundial describen también este déficit en mujeres embarazadas, con una probable relación con el desarrollo de preeclampsia, diabetes gestacional o bajo peso al nacimiento. Nuestro objetivo fue evaluar los niveles de Vitamina D en una población española de mujeres embarazadas.

**Métodos:** Se estudiaron 89 mujeres embarazadas, reclutadas en consulta de Ginecología entre Enero y Junio de 2012. Según edad gestacional se dividieron en 2 cohortes: 49 mujeres (55%) se encontraban en el primer trimestre de embarazo (aproximadamente semana 12 de gestación), y 40 (45%), en el tercer trimestre (aproximadamente semana 32-34 de gestación). Desde la semana 12-14 de gestación recibieron suplemento vitamínico (Natalben Supra), que contenía 5g (200 UI) de Colecalciferol. Los embarazos se clasificaron como múltiple ( 2 fetos) y único (1 feto). La 25-hidroxivitamina D se midió en plasma mediante quimioluminiscencia (Palex), expresándose en ng/ml, considerando insuficiencia de Vitamina D: 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l); y déficit de Vitamina D: <20 ng/ml (<50 nmol/l). Los meses de extracción de sangre se agruparon de meses de Enero a Junio. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS11.0.

**Resultados:** De las 89 mujeres estudiadas, las 49 pertenecientes al grupo de primer trimestre de gestación, tenían una edad media de 35,273,82 años y niveles medios de Vitamina D de 16,537,42 ng/ml. En el segundo grupo, la edad media de las 40 pacientes fue 33,785,54 años, con una Vitamina D media de 17,455,78 ng/ml. Las 40 (100%) recibían 200 UI diarias de Vitamina D. Sólo se registró el tipo de embarazo en 80 de las 89 mujeres (89%), siendo el 51% (41/80) único, y el 49% (39/80) múltiple, no encontrándose diferencias significativas en el nivel de Vitamina D entre ambos (16,275,24 ng/ml Vs. 17,237,86 ng/ml, p=0,52).

**Conclusiones:** Al igual que en la población general española, existe un déficit de Vitamina D en mujeres embarazadas, tanto en el primer trimestre, como en el tercero. Los suplementos actuales de 200 UI diarios de Vitamina D no son suficientes para alcanzar niveles óptimos de dicha vitamina en sangre.

## Póster 13

### ¿ES EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO SUFICIENTE PARA MANTENER REMISIÓN SOSTENIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO?

*Hinojosa-Dávila M, Martínez-Barrio J, Bello-Vega N, de la Torre I, Valor L, Naredo E, Hernández D, Martínez L, Nieto JC, Ovalles J, Montoro M, González C, López-Longo J, Monteagudo I, Carreño Pérez L. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Reumatología. Dr. Esquerdo 46, 28007, Madrid, España.*

**Resumen:** En pacientes con Artritis Reumatoide (AR), ciertos factores de mal pronóstico han sido descritos en caso de presentarse tempranamente en la enfermedad: Factor Reumatoide (FR), Anticuerpos Anti-Péptido-Cíclico-Citrulinado (Anti/PCC), (DAS28), (SDAI) o (CDAI) elevados, persistencia de articulaciones inflamadas, (HAQ) alterado, elevación de reactantes de fase aguda y aparición temprana de erosiones radiológicas. Sin embargo, no se ha evaluado su posible valor predictivo en relación a la respuesta terapéutica o remisión clínica en pacientes con AR de inicio o establecida y las diferentes estrategias terapéuticas.

**Objetivo:** Determinar el valor predictivo de los factores antes mencionados en relación con la remisión sostenida en pacientes con AR establecida en tratamiento con Metotrexato (MTX).

**Métodos:** Un total 70 pacientes con AR en terapia con MTX y en remisión clínica evaluada por su médico habitual, fueron consecutivamente incluidos en un estudio prospectivo longitudinal (6 meses). Como criterio de inclusión fue indispensable que no hubieran modificado su tratamiento en los seis meses previos al momento de la inclusión y la solicitud de los factores de mal pronóstico antes mencionados. El investigador (IT) ciego a los factores de mal pronóstico solicitados, realizó una evaluación basal por protocolos (DAS28, SDAI, CDAI) y a los 6 meses.

**Resultados:** Un 71.8% (n: 50) de los pacientes eran mujeres, con una edad media de 60.3 años (entre 28 y 81) y un tiempo de evolución de enfermedad de 7.5 años (entre 5.8 y >20 años). La dosis media de MTX fue de 15mg/semana (entre 7.5 y 20mg/semana). Un 79% y un 71.8% de los pacientes fueron FR y anti-CCP positivos respectivamente. La media de HAQ fue de 0.75 ( entre 0 y 2.5). Un

29.5% presentaban erosiones radiológicas. El investigador confirmó la remisión por protocolos en 37 (52.8%), 22 (31.4%) y 21 (30.0%) de los pacientes, determinada por DAS 28, SDAI y CDAI respectivamente. Los pacientes en remisión basal por protocolos con Anti-PCC positivo tuvieron 5.7 ( $p=0.017$ , CI: 0.59, 62.65) y 6.6 veces ( $p=0.012$ , CI: 0.59-74.50) más riesgo de no encontrarse en remisión a los seis meses que aquellos anti-PCC negativos. Los otros factores evaluados no mostraron valores significativos.

**Conclusiones:** Existen discordancias entre la remisión clínica evaluada con y sin protocolos en práctica clínica habitual para pacientes con AR establecida en tratamiento convencional con MTX, lo que podría dificultar el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas estandarizadas. Sin embargo, un factor a tener en cuenta en estos pacientes en relación a recaídas o pérdida de remisión podría ser la positividad para anti-PCC. Análisis en relación al valor predictivo de estos factores en pacientes que combina FAME o cambian a terapia biológica están siendo actualmente analizados.

## Póster 14

### PREVALENCIA DE LA PATOLOGÍA MUSCULOESQUELETICA ATRAUMATICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA COMUNIDAD DE MADRID

*Guillen Astete, C; Borja Serrati, JF; Medina Quiñones, C; Redondo Romero, C; Sobrino Grande, C; Zea Mendoza, A. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra. Colmenar Viejo Km 9. 100 28034 Madrid*

**Objetivo:** El impacto social y sanitario de la patología musculoesquelética ha sido documentado en España y muchos otros países europeos a nivel de atención primaria siendo el motivo de consulta más frecuente en los centros de salud en población adulta así como el más frecuente motivo de bajas laborales temporales después del catarro común. Existen muy pocos estudios a nivel mundial y ninguno en España que haya determinado la prevalencia de este tipo de patología dentro de las urgencias hospitalarias.

**Metodo:** Utilizando el registro electrónico de historias clínicas de nuestro servicio de urgencias (SU) se aleatorizaron 2000 historias clínicas entre 2008 y 2011. Se recogieron los datos epidemiológicos, motivo de consulta y diagnóstico final. Para la clasificación de los diagnósticos se utilizó el sistema CED-DxS, un sistema resumido de clasificación validado en Canadá y basado en el sistema de clasificación internacional de enfermedades CIE-10. Se recogió la existencia de al menos una solicitud de pruebas de imagen, el destino al alta y la existencia de reconsultas en menos de un mes por el mismo motivo.

**Resultados:** De las 2000 historias clínicas obtenidas, 8 (0,4%) no fueron evaluables por no contener datos completos. Con las 1992 historias clínicas restantes se elaboró una clasificación según el CED-DxS. Cada historia clínica aportó al menos un diagnóstico y 301 (15,11%) historias aportaron más de un diagnóstico totalizando así 2303 diagnósticos. De las 1992 historias revisadas, 261(13,1%) se trataban de pacientes con un claro antecedente traumatológico (golpe, caída, impacto) del que se derivó el motivo de consulta. Excluyendo a estos pacientes, la prevalencia de patología musculoesquelética de origen no traumático fue del 13,75% (IC 95% 12.13-15.37%) considerando a todos los pacientes atendidos, y de 14,39% (IC 12.85-15.93) considerando todos los diagnósticos. En la tabla 1 se enumeran todas las prevalencias encontradas. La media de edad de los pacientes que consultaron por PMA fue de  $56,51 \pm 11,09$  años. El 60,92% de los pacientes era de sexo femenino. La prevalencia anual de PMA no se modificó de forma significativa al comparar sus valores en los tres años estudiados.

Considerando todos los diagnósticos, los ocasionados por PMA fueron subdivididos según su localización. El dolor axial totalizó el 34,72% de todos los motivos de consulta analizados. El dolor lumbar ocasionó el 20,14% de todas las consultas por PMA. En la Tabla 2 se exponen los resultados de prevalencia de todas las formas de PMA observadas.

En cuanto a la solicitud de pruebas de imagen, la orden de al menos una radiografía se realizó en 228 casos (79,17%) de patología musculoesquelética. Con excepción de los diagnósticos de patología del aparato circulatorio, ninguna otra categoría superó la demanda de radiografías en casos de PMA. La tabla 3 resume los datos relacionados con la solicitud de pruebas de imagen en la población estudiada.

Treinta y nueve pacientes de los 230 (16,96%) con PMA volvieron a consultar por el mismo motivo antes de transcurrir el primer mes desde la última visita a urgencias. Esta proporción fue la más alta entre todos los grupos de patologías CED-DxS.

**Conclusiones:** Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que cuantifica la prevalencia de PMA entre el total de consultas en los servicios de urgencias y que demuestra que se trata de la que presenta la mayor cantidad de casuística. Considerando que además concentra la mayor proporción de reconsultas por el mismo motivo y que genera una importante proporción de solicitud de pruebas de imagen, creemos que su manejo debería ser parte de las consideraciones administrativas al momento de organizar los servicios de urgencias.

Tabla 1. Prevalencias según total de pacientes y total de diagnósticos

Clasificación CED-DxS	Total de pacientes		IC 95%	Total de diagnósticos		IC 95%
	n	%		n	%	
Musculoesquelético no traumático (PMA)	238	13,75%	12,13-15,37	288	14,38%	12,85-15,93
Enfermedades infecciosas o parasitarias <sup>1</sup>	199	11,50%	9,99-13,00	212	10,59%	9,25-11,94
Enfermedades del aparato digestivo	155	8,95%	7,61-10,30	167	8,35%	7,13-9,56
Enfermedades del oído y proceso mastoideo	136	7,88%	6,59-9,12	159	7,85%	6,76-9,13
Enfermedades del sistema circulatorio	115	6,64%	5,47-7,82	162	8,10%	6,90-9,29
Enfermedades del ojo o anejos	111	6,41%	5,26-7,57	143	7,15%	6,02-8,28
Enfermedades del aparato respiratorio	105	6,07%	4,94-7,19	128	6,40%	5,32-7,47
Enfermedades de la piel o tejido subcutáneo	102	5,89%	4,78-7,00	124	6,20%	5,14-7,25
Neoplasias	101	5,83%	4,73-6,94	119	5,95%	4,91-6,98
Enfermedades del sistema nervioso	99	5,72%	4,63-6,81	115	5,75%	4,73-6,77
Síntomas, signos o alteraciones analíticas	91	5,26%	4,21-6,31	96	4,80%	3,86-5,73
Enfermedades del sistema genitourinario	87	5,03%	4,00-6,06	89	4,45%	3,54-5,35
Enfermedades de la sangre o de los órganos hematopoyéticos	60	3,47%	2,60-4,33	62	3,10%	2,34-3,86
Desórdenes del comportamiento o mentales	58	3,35%	2,50-4,20	60	3,00%	2,25-3,75
Envenenamientos o intoxicaciones externas	54	3,12%	2,30-3,94	55	2,75%	2,03-3,46
Enfermedades endocrinas, nutricionales o metabólicas	20	1,18%	0,65-1,86	22	1,10%	0,64-1,56
<b>TOTALES</b>	<b>1731</b>	<b>100,00%</b>		<b>2001</b>	<b>100,00%</b>	

Tabla 2. Distribución de la Patología musculoesquelética.

Localización de la PMA	n	%
Axial lumbar	58	20,14%
Rodilla	32	11,11%
Cadera	29	10,07%
Axial cervical	28	9,72%
Hombro	26	9,03%
Mano	23	7,99%
Tobillo	23	7,99%
Pie	20	6,94%
Carpo	19	6,60%
Codo	16	5,56%
Axial dorsal	14	4,86%
	288	100,00%

Tabla 3. Solicitud de pruebas de imagen

	Diagnósticos totales	Solicitud Radiológica	
		n	%
<b>Patología Axial</b>			
Lumbar	58	40	62,76%
Cervical	28	27	96,43%
Dorsal	14	10	71,43%
<b>Patología Periférica</b>			
Rodilla	32	30	93,75%
Cadera	29	19	65,52%
Hombro	26	18	69,23%
Tobillo	23	13	56,52%
Carpo	19	15	78,95%
Mano	23	15	65,22%
Codo	16	14	87,50%
Pie	20	14	70,00%
<b>Totales Musculoesquelético</b>	<b>288</b>	<b>228</b>	<b>79,17%</b>
Enfermedades infecciosas o parasitarias	212	160	75,47%
Enfermedades del aparato respiratorio	128	91	71,09%
Enfermedades del aparato circulatorio	162	135	83,33%
Enfermedades del aparato digestivo	167	89	53,29%

## Póster 15

### VALORACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ARTROSIS DE RODILLA Y CADERA MEDIANTE EL TEST TIMED UP & GO.

*Bernad Pineda, Miguel<sup>1</sup>, Garcés Puentes, María Victoria<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Médico Adjunto de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>2</sup>Investigación Clínica. Servicios Integrales de Gestión Médica (SIGEMED). Madrid.*

**Objetivo:** Evaluar la utilidad del test Timed Up & Go (tTUG) en la valoración funcional de pacientes con artrosis de rodilla y/o cadera.

**Metodología:** Estudio observacional, transversal y multicéntrico en el que participaron 628 especialistas en reumatología y traumatología de 49 provincias españolas. Cumplimentaron un cuestionario con datos demográficos y clínicos, el cuestionario de salud SF12v2 y aplicaron el tTUG a 1.849 pacientes con artrosis de rodilla y/o de cadera de 50 años o mayores. Los pacientes cumplimentaron los cuestionarios WOMAC y SF12v2.

**Resultados:** El 42,9% de los pacientes eran hombres y el 57,1%, mujeres de 68,5±9,5 años de edad. El 61,5% tenía artrosis de rodilla, el 19% de cadera y el 19,5% en ambas localizaciones y los valores promedio del tTUG fueron 18,4±13,1; 20±15,2 y 28±18,5 segundos, respectivamente (p<0,001). El tiempo de evolución del dolor de rodillas era de 6,9±5,1 años y de cadera 5,5±5,1 años. Según la escala de Kellgren/ Lawrence (EKL) la mayoría de los pacientes tenía artrosis moderada. La correlación, controlada por la edad, entre el tTUG, la EKL y las puntuaciones de los ítems que evalúan capacidad funcional del cuestionario WOMAC y componente físico del SF12v2, fue significativa (p<0,001), independientemente de la localización de artrosis.

**Conclusiones:** El test Timed Up & Go es sencillo, no requiere equipo ni entrenamiento especial y es útil para valorar la evolución de la capacidad funcional de los pacientes con artrosis de rodilla y/o de cadera.

## Póster 16

### EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA PARATIROIDEA (PTH 1-84) EN OSTEOPOROSIS SEVERA.

*Bernad Pineda, Miguel<sup>1</sup>, Garcés Puentes, María Victoria<sup>2</sup>, Fernández Prada, Manuel<sup>3</sup>, González Gómez, María Luisa<sup>4</sup>, Morcillo Valle, Mercedes<sup>4</sup>, Godoy Tundidor, Hilda<sup>5</sup>, Castilla Plaza, Ana<sup>6</sup>. <sup>1</sup>Médico Adjunto de Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Investigación Clínica. SIGEMED (Servicios Integrales de Gestión Médica). <sup>3</sup>Hospital de Guadalajara. <sup>4</sup>Hospital El Escorial, <sup>5</sup>Hospital Niño Jesús, <sup>6</sup>Hospital Carlos III, Madrid.*

**Introducción:** La eficacia de la PTH 1-84 en la prevención de fracturas vertebrales es alta, sin embargo, produce hipercalcemia e hipercalciuria en algunos pacientes.

**Objetivo:** Determinar eficacia y seguridad (incidencia de hipercalcemia e hipercalciuria) del tratamiento con PTH durante dos años en mujeres posmenopáusicas (MP) con osteoporosis severa.

**Métodos:** Se evaluaron de forma prospectiva 145 MP con historia de fracturas osteoporóticas o T-score ≤3 en columna lumbar (CL) que fueron tratadas con 100µg/día de PTH 1-84, asociado a calcio y vitamina D durante 2 años. Se realizó evaluación clínica y funcional de forma basal y semestral, control Rx axial basal y anual, densitometría basal y cada año, estudio metabólico al mes, 3 y 6 meses y después de forma semestral.

**Resultados:** La media de edad fue de  $73,5 \pm 7,8$  años, la DMO de CL aumentó un 15,5% al final del tratamiento ( $p < 0,001$ ). El 89,9% de los pacientes habían tenido antes de iniciar el tratamiento un promedio de  $2,57 \pm 1,9$  fracturas vertebrales y durante el período de tratamiento el 28,2% sufrió alguna caída y de éstas, el 78% con resultado de fractura. El 27,4% de las pacientes consumían hipnóticos habitualmente. La media de EVA era de  $63 \pm 18,7$  en el 90,3% de las pacientes y a los 6 meses de  $34,1 \pm 15,7$  en el 30,8% de las que aún presentaban dolor de espalda. El test Timed Up & Go (TU&G) disminuyó de  $21,4 \pm 7,7$  a  $17,2 \pm 5,2$  segundos a los 6 meses ( $p < 0,05$ ). Después de 1, 2 y 3 meses de tratamiento el 30,6%, 23,9% y 9% y el 16,4%, 11,4% y 3,2% de las pacientes presentaron hipercalcemia e hipercalciuria, respectivamente, obligando a la suspensión del tratamiento en menos del 5%.

**Discusión:** El análisis prospectivo de esta serie de pacientes de varias consultas de Reumatología comprueba la eficacia clínica y densitométrica de la PTH. Es de destacar la importante mejoría del dolor de espalda y además, la significativa mejoría de la capacidad funcional medida por el test TU&G. El 28,2% de los pacientes presentaron al menos 1 caída durante el seguimiento, dato que coincide con que el 27,4% consumen hipnóticos. El 78% de los pacientes que sufrieron una caída presentó una fractura por fragilidad. Los datos de seguridad (hipercalcemia e hipercalciuria) coinciden con otros datos publicados.

**Conclusiones:** La PTH mejora significativamente el dolor de espalda y la capacidad funcional en mujeres con osteoporosis severa tras 2 años de tratamiento, de forma segura. Es de gran importancia instruir al paciente para evitar caídas.

## Póster 17

### FACTORES ASOCIADOS CON EVENTOS ADVERSOS EN ARTRITIS REUMATOIDE

*A.B. Rodríguez-Cambrón, L. Arietti, R. Peña, Z. Rosales, E. Toledano, E. Pato, J.M. Leal, P. Macarrón, L. Abásolo, J.A. Jover. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. c/Profesor Martín Lagos s/n. CP: 28040. 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.

**Objetivo:** 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% (IC 95%).

**Resultados:** 1202 pacientes con AR (78% mujeres, edad media  $62 \pm 5$  años, media de duración de la enfermedad de  $10 \pm 8,6$  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; IC 95% 0,9-2,17), edad (HR:1,02; IC 95% 1-1,03), duración de la enfermedad (HR: 0,97; IC 95% 0,95-0,99),



discapacidad severa (HR:2.32; IC 95% 1.26-4.29), toma de corticoides (HR:2.12; IC 95% 1.28-3.51 ), antiinflamatorios (HR:1.47; IC 95% 1.03-2.09) y terapia combinada frente a monoterapia (HR:2 ; IC 95% 1,15-3). La toma de biológicos no alcanzó significación estadística (HR:1,3; IC 95% 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

## Póster 18

### FRACTURAS PATOLÓGICAS DE FÉMURES EN HIPOFOSFATASIA CONGÉNITA, SIN ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS

*K. Franco; A. Torrijos; D. Cajigas. E. Martin. Departamento de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

**Introducción:** Las fracturas atípicas de fémur son poco frecuentes, a las mismas se les consideradas atípicas por su localización y la apariencia radiológica que estas presentan, de ellas un 1 % se manifiestan en pacientes tratados de forma crónica con bifosfonatos, no obstante existen otras causa que pueden dar origen a las mismas, como son la que vamos a tratar a propósito de este caso. La hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria poco frecuente caracterizada por un defecto metabólico de la isoenzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANET) expresada en el hueso, hígado y riñón, esta anomalía bioquímica genera una mineralización anormal del hueso y del tejido dentario. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1948 por el Dr. J.C. Rathbun .Se han comunicado aproximadamente 300 casos de hipofosfatasa en todo el mundo y más de más de 200 mutaciones descritas hasta la actualidad. Los paciente presentas problemas Óseos desde la infancia que van desde el cierre tardío de fontanelas, caída temprana de piezas dentarias hasta fracturas de estrés recidivantes más común mente vistas en metatarsianos y fémur proximal. El diagnostico se basa en objetivar una disminución de los valores séricos y tisulares de actividad de la FANET y por un aumento de los sustratos de esta enzima, fundamentalmente fosfoetanolamina, fosfato-5-piridoxal y pirofosfato inorgánico en plasma y en orina. Cuando es factible, el estudio genético determinará el tipo de mutación específica en el gen que codifica la FANET.

**Presentación Clínica:** Presentamos a una mujer de 51 años de edad, que consulta por dolor en muslos e impotencia funcional, en el estudio radiológico presentaba fracturas atípicas de ambos fémures, con intervención quirúrgica, en una de ellas, de fijación con material de osteosíntesis con una pobre consolidación meses después. No refiere ingesta previa de bifosfonatos. En sus antecedentes personales refiere: que desde la infancia presento cierre tardío de fontanela superior, permaneciendo está abierta todavía a los 3 años de edad, caída de piezas dentarias desde una edad temprana, presento su primera fractura a los 3 años de edad a nivel de ambas tibias de difícil curación y posteriormente a lo largo de su desarrollo ha presentado numerosas fracturas costales, de antebrazos bilaterales, en 3er metacarpiano izq. Siendo diagnosticada de hipofosfatasa congénita en estudios previos. Se le inicio tratamiento con PTH para fomentar el cierre de la fractura pero fue suspendido por intolerancia de la paciente.

**Conclusiones:** Este es un caso de fractura atípica de fémures, sin relación con la toma de medicación y asociado a una patología poco frecuente pero que no se debe perder en cuenta a la hora de buscar diagnósticos diferenciales en pacientes con este tipo de fractura. Dado que la fisiopatología

de esta enfermedad es una deficiencia enzimática hereditaria, no existen criterios uniformes para su tratamiento. Existen líneas experimentales actuales para crear dicha enzima FANET, pero aun no está disponible para su comercialización o pauta hospitalaria, se cree que dicha forma soluble de FANET recombinante humana, constituye la forma más novedosa y fisiológica de tratamiento y ofrece una alternativa que deberá evaluarse en futuros estudios clínicos. En este sentido, los datos de trasplante de medula ó sea en formas graves y el uso de PTH en la hipofosfatasa del adulto ofrecen algunas perspectivas y resultados en la actualidad.

## Póster 19

### DERMATOMIOSITIS INFANTIL A PROPÓSITO DE UN CASO

*L. Arietti, R. Peña, A.B Rodríguez-Cambrón, Z. Rosales, C. Martínez, E. Toledano, C. Lajas, C. Vadillo, J.A. Jover. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. C/Profesor Martín Lagos s/n CP 28040, Madrid.*

**Introducción:** la dermatomiositis (DM) es una miopatía inflamatoria. Su debut en niños es infrecuente con predominio en el sexo femenino. Se caracteriza por debilidad (de inicio en cintura escapular y posteriormente pelviana) de la musculatura proximal, niveles elevados de enzimas musculares (CK, Aldolasa), cambios miopáticos en el EMG característicos, signos de inflamación en la biopsia muscular y exantema cutáneo. Se pueden desarrollar como manifestaciones sistémicas rigidez matutina, astenia, anorexia, adelgazamiento, fiebre, artralgias (sinovitis franca menos usual), mialgias y afectación motora. Son patognomónicas las lesiones cutáneas denominadas pápulas de Gottron de localización en la superficie dorsal de las articulaciones interfalángicas, codos, rótulas y maléolos internos. También es característica la coloración en heliotropo de los párpados, edema periorbitario y eritema macular en la zona posterior de los hombros y el cuello.

**Presentación clínica:** mujer de 17 años originaria de Perú sin antecedentes de interés, diagnosticada a los 14 años de artritis idiopática juvenil oligoarticular ANA - con cuadros recidivantes de monoartritis de rodilla y lesiones cutáneas recurrentes diagnosticadas como urticaria autoinmune, en tratamiento con Metotrexato (MTX) 10 mg semanales con buen control de la sintomatología articular sin mejoría de la afectación cutánea. Inicia un cuadro de múltiples lesiones eritematosas rojo vinosas, pruriginosas, dolorosas en tronco, MMSS, MMII y cara, edema parpebral, dudoso eritema en heliotropo, parestesias en manos, rigidez matutina de horas de evolución y sensación distérmica. No clínica infecciosa en la anamnesis por aparatos. A la exploración física: edema palpebral, articulaciones tumefactas 2/28, dolorosas 0/28. A la exploración dermatológica: pápulas eritematosas de color rojo vinoso, pruriginosas y dolorosas que no desaparecen con la digitopresión, de diferentes tamaños, no afectan palmas ni plantas y disminución de la fuerza en MMSS (4/5). Analítica: elevación de reactantes de fase aguda (VSG: 57, PCR: 2.09). Inmunología negativa. Ante la sospecha clínica se realiza EMG con hallazgo de miopatía con distribución de predominio proximal en las extremidades superiores característica de DM (actividad espontánea (fibrilaciones) en el músculo deltoides derecho. Patrón miopático en ambos músculos deltoides y en el músculo tríceps braquial derecho). Dados los resultados obtenidos se decide iniciar tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg por kilo de peso y Azatioprina como inmunosupresor a dosis de 2.5 mg/Kg con muy buen control.

**Conclusión:** la DM juvenil es una patología infrecuente, su diagnóstico es principalmente clínico y puede confundirse con otras miopatías no autoinmunes. Hay que sospecharlo ante la presencia de debilidad muscular simétrica y proximal, el hallazgo de eritema en heliotropo, la aparición de pápulas de Gottron características y la elevación de enzimas musculares.

## Póster 20

### RETRASO DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y RECIDIVAS EN LA POLIMIALGIA REUMÁTICA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 51 CASOS.

*García Magallón B, Méndez C, Sangüesa C, Jiménez Palop M, Campos J, Andreu JL, Mulero J, Naranjo A \*Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín\**

**Objetivos.** La polimialgia reumática es una enfermedad inflamatoria, y es frecuente en la población de más de 60 años. Existen pocos estudios en cuanto a diagnóstico precoz, tratamiento y seguimiento en condiciones de práctica clínica habitual. Nuestro objetivo fue analizar las características de forma retrospectiva una muestra de 51 pacientes.

**Material y métodos:** Se recogieron de manera retrospectiva los pacientes con diagnóstico de PMR en los servicios de reumatología Hospital Puerta de Hierro. Se aplicaron los criterios diagnósticos de Bird et al (1979). Además de los datos demográficos y criterios diagnósticos, se recogió la siguiente información en la visita basal: tiempo desde comienzo de los síntomas hasta la primera visita en reumatología, exploración física, VSG y tratamiento instaurado (dosis de glucocorticoide y otros tratamientos como infiltraciones y profilaxis de osteoporosis). Asimismo, se anotaron los siguientes datos de seguimiento: ritmo de descenso de glucocorticoide y asociación de otros tratamientos. Se consideró recidiva de los síntomas cuando suponían un empeoramiento reciente, con o sin modificación del tratamiento, con o sin elevación de VSG.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 51 pacientes con diagnóstico y criterios de PMR. El período evaluado abarcó desde 2006 hasta julio de 2012. El promedio de demora desde inicio de los síntomas hasta la primera visita en reumatología fue constante a lo largo del período analizado (2,54 meses de media). El 79% de los pacientes fueron seguidos durante 2 o más años. La dosis promedio basal de prednisona fue de 17 mg, iniciando tratamiento con 15 mg de prednisona el 52% de los pacientes. El promedio de dosis diaria de prednisona a los 6, 12 y 24 meses fue de 6 mg, 4 mg y 3 mg respectivamente. Presentaron remisión completa de los síntomas 25 de 51 pacientes (45%) tras un promedio de 2 años de seguimiento y mejoría franca con el tratamiento el 100% de los pacientes. Presentaron recidiva de los síntomas 22 casos (44% de los pacientes); 14 casos antes del año (64%), 4 casos entre 1 y 2 años (18%) y 4 casos después de 2 años (18%). En 21 casos de las 22 recidivas, se modificó la dosis de prednisona, experimentando mejoría franca 18 de ellos. Se añadió algún tipo de FAME en el seguimiento a 8 pacientes (15%), (en todos los casos fue metotrexato la primera opción). Además, en el seguimiento se añadió tratamiento con bisfosfonato a 23 pacientes (45%) y se realizó infiltración en 13 casos (23%).

**Conclusiones:** Los pacientes con PMR son atendidos en consulta de reumatología un promedio de 2 meses después del comienzo de los síntomas. La dosis inicial de prednisona es de 15 mg/día. A los 6 meses de iniciado el tratamiento, se reduce más de la mitad la dosis inicial de prednisona. Más de 1/3 de los pacientes presenta recidiva de los síntomas, más frecuentemente en los primeros meses tras el diagnóstico. Probablemente el ritmo de reducción de la corticoterapia debería realizarse muy lentamente y mantener dosis bajas de prednisona de forma prolongada.

## Póster 21

### MARCADORES DE RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL MORFOMÉTRICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

*Clara Méndez Perles, Lucía Silva Fernández, José Luis Andreu, Blanca García Magallón, Clara Sangüesa, Carmen Barbadillo, Jesús Sanz, Mónica Fernández Castro, José Campos. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. c/ Joaquín Rodrigo 2; 28222 Majadahonda.*

**Objetivo:** Estudiar la prevalencia de fractura vertebral morfométrica en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide (AR) e identificar marcadores de riesgo entre las características demográficas, analíticas, densitométricas y de actividad de la AR.

**Métodos:** Estudio de cohorte transversal en condiciones de práctica clínica habitual. Se incluyeron pacientes que cumplieran criterios de clasificación ACR 2010 para AR. Se realizó un cuestionario sobre factores de riesgo de fractura, un estudio analítico incluyendo marcadores de metabolismo óseo, una radiografía lateral de columna dorso-lumbar y una densitometría ósea. Se aplicó el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) y se determinó el DAS28. Se realizó un análisis univariante, usando como variable dependiente la presencia de fractura vertebral morfométrica, definida como una reducción de al menos un 20% en la altura del cuerpo vertebral. La significación estadística se estableció con la prueba t de Student (variables paramétricas) y la U de Mann-Whitney (variables no paramétricas). Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 78 pacientes (77% mujeres, edad media: 59 años; tiempo de evolución de la AR: 10 años). Se encontraron fracturas vertebrales en 11 pacientes (14%). La presencia de fractura se asoció a una mayor edad media (74 vs. 56 años,  $p < 0,05$ ) y a un mayor tiempo de evolución de la AR (17 vs. 9 años;  $p = 0,013$ ). El uso de agentes osteoactivos se asoció a la presencia de fractura, probable reflejo de un sesgo de indicación. No se encontró asociación con la puntuación HAQ, ni con el DAS28 ni con sus componentes individuales. No se evidenció asociación con los marcadores de remodelado óseo pero sí con los niveles de vitamina D, que fueron significativamente mayores entre los pacientes con fractura (60 nm/l vs. 47 nm/l;  $p = 0,032$ ), así como con el porcentaje de pacientes que estaban siendo tratado con suplementos de vitamina D (23% vs. 6%;  $p < 0,05$ ). La existencia de osteopenia u osteoporosis densitométricas en columna lumbar, así como de osteoporosis densitométrica en cuello femoral se asociaron significativamente a la presencia de fractura.

**Conclusiones:** El 14% de los pacientes con AR evolucionada presenta fractura morfométrica. La edad, el tiempo de evolución de la AR, los niveles de vitamina D, el uso de suplementos de vitamina D, el uso de agentes osteoactivos y la presencia de osteoporosis densitométrica se asocian a la existencia de dichas fracturas.

## Póster 22

### TUMEFACCIÓN DE RODILLA DERECHA EN PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

*Dorcas Cajigas Pezo, Giovanna Rocío Vives Rivero, Alicia Lorenzo Hernández, Zaida Rentero Martínez. Hospital Universitario La Paz. Pº de la Castellana, 261- 28046 Madrid.*

**Introducción:** El *Micobacterium kansasii* es un BAAR de crecimiento lento, descrito por primera vez en 1953, cobró mayor importancia con la aparición del SIDA. La presentación clínica habitual es pulmonar, siendo muy rara la afectación musculoesquelética. También puede causar enfermedad diseminada, sobre todo en inmunodeprimidos. La muñeca es la articulación más afectada, seguida de la rodilla. El diagnóstico requiere cultivo del líquido sinovial o biopsia del tejido sinovial. Está recomendado realizar PCR para micobacterias para la identificación inmediata, aunque el resultado negativo no excluye infección por micobacterias atípicas. El tratamiento óptimo de la artritis por *M. kansasii* no está establecido, y la duración recomendada es de 18 meses.

**Presentación clínica:** Varón de 46 años, VIH positivo estadio C3, sin tratamiento antirretroviral. Ingresa por inflamación de rodilla derecha de 2 meses de evolución acompañados de fiebre, pérdida de peso no cuantificada, tos, sudoración vespertina y lesiones rojizas papulares en genitales y miembros inferiores desde hace 3 meses. La exploración física muestra dichas lesiones, caquexia e inflamación en la rodilla derecha. En las pruebas complementarias: Hemocultivos positivos para *M. kansasii*. Líquido articular: Tinción para BAAR: 10-90 bacilos/campo; PCR para *M. tuberculosis complex* de muestra directa: negativo; cultivo positivo para *M. kansasii*. Se inició empíricamente Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Claritromicina. Asimismo, dada la inmunosupresión severa, se comenzó conjuntamente el tratamiento antirretroviral con Tenofovir/Emtricitabina y Raltegravir, con buena tolerancia.

**Conclusiones:** Es frecuente el retraso del diagnóstico debido a su curso indolente y que la afección musculoesquelética por *M. kansasii* es aún inusual; el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de alrededor de 5 meses y por tanto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial en pacientes con monoartritis de larga evolución y/o asociado a factores de riesgo.

## Póster 23

### AFECTACIÓN TRAQUEAL EN POLICONDRITIS RECIDIVANTE

*Cajigas Pezo, Karen Nathalie Franco Gómez, María Fernández-Velilla. Hospital Universitario La Paz. Pº de la Castellana, 261- 28046 Madrid.*

**Introducción:** La policondritis recidivante es una rara afección autoinmune sistémica, recurrente y de etiología desconocida. Su incidencia es máxima entre los 40 y 50 años, afecta por igual a ambos sexos y no presenta tendencia familiar. Su diagnóstico es esencialmente clínico, se caracteriza por presentar condritis auricular, nasal y del árbol laringotraqueobronquial; la artritis es la segunda manifestación comunicada; se observan además otras manifestaciones como escleritis, sordera neurosensorial, poliartritis, vasculitis, alteraciones cardíacas, lesiones cutáneas y glomerulonefritis. En las manifestaciones laringotraqueales, oculares o glomerulonefritis se inicia Prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, cuando las dosis de corticoides para mantener al paciente libre de síntomas son elevadas, pueden utilizarse inmunosupresores.

**Presentación clínica:** Mujer de 78 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y condrocalcinosis. Es remitida porque desde hace años presenta episodios de faringitis crónica con afonía que posteriormente fue diagnosticada de estenosis subglótica mediante broncoscopia. Unos

meses antes de acudir presentaba episodios recurrentes de dolor e inflamación en pabellones auriculares y en región malar, de corta duración, y sin dejar deformidades. La exploración física muestra estridor laríngeo leve, nariz en silla de montar y ligero aumento de la temperatura en el pabellón auricular derecho, sin enrojecimiento local. En la analítica no hay elevación de los reactantes de fase aguda. ANA, FR y complemento normales. Rx de tórax: Estenosis traqueal a nivel superior (Fig.1). TAC de tórax con contraste muestra un engrosamiento concéntrico de la mucosa traqueal que provoca una reducción del calibre de la luz en el segmento subglótico (Fig.2). Se inicia tratamiento con corticoides a altas dosis y Metotrexate, dada su ineficacia se cambia a Ciclofosfamida. Debido a la intolerancia a la Ciclofosfamida y aparición de herpes zoster, se inicia tratamiento con Azatioprina presentando buena respuesta.

**Conclusiones:** La paciente presentaba 3 de los 6 criterios clínicos sugeridos por Mc Adam para el diagnóstico (condritis recurrente nasal, del tracto respiratorio y de aurículas), además de buena respuesta al inmunosupresor. En este caso debido a que precisaba para su mantenimiento dosis moderadas de corticoides, se emplearon inmunosupresores.

## Póster 24

### VASCULITIS GRANULOMATOSA NECROTIZANTE CON AFECTACIÓN LOCALIZADA EN PENE

*R. C. Peña Blanco, C. Lajas Petisco, C. Vadillo Font, E. Toledano Martínez, A. B. Rodríguez Cambrón, L. M. Arietti López, J. A. Jover Jover. Servicio de Reumatología. H. Garde García, A. Hernando Ateche, E. Useros Rodríguez, J. L. Senovilla Pérez. Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. 28040*

**Introducción:** La afectación del pene en las vasculitis sistémicas está descrita en la literatura, existiendo publicados casos anecdóticos de localización exclusiva en el pene.

**Presentación clínica:** Varón de 45 años, exfumador de 20 cigarrillos/día, con antecedentes personales de trombosis venosa superficial de miembro inferior izquierdo, aneurisma de arteria poplítea izquierda con trombosis de arteria tibial anterior y posterior, en tratamiento con clopidogrel y atorvastatina. En abril del 2010 comienza con una lesión nodular en pene asintomática al inicio y posteriormente dolorosa con la erección y la micción, por lo que es valorado de forma ambulatoria en consulta de Urología. Dicha lesión evoluciona hasta formar un absceso fistulizado a surco balanoprepucial motivo por el cual, desde mencionado servicio, se decide ingreso hospitalario para estudio y tratamiento (marzo 2011). Se realiza ecografía de pene apreciándose zona hipoecoica con microlitiasis y/o aire en su interior que sobrepasa uretra y RMN de pene, observándose trayecto fistuloso hasta la luz de la uretra. Todos los cultivos microbiológicos fueron negativos, se realiza biopsia con zonas necróticas, tinción PAS negativa y sin signos sugerentes de malignidad. Se realiza curetaje de la lesión presentando dehiscencia de la sutura con mala evolución planteándose glandectomía previo a lo cual se cursa interconsulta a reumatología. La exploración física general es anodina y la anamnesis para enfermedades reumatológicas negativa. Se revisan las pruebas complementarias realizadas hasta entonces destacando eosinofilia  $0.6 \times 10^3/uL$  (8.2%) y se reevalúa el resultado de la biopsia en la cual se comenta además la presencia de infiltrado eosinofílico, granulomas y signos de vasculitis; se solicita Mantoux que es positivo (10mm) e inmunología cuya única alteración es la presencia de anti-cardiolipina IgG elevada (36 UCLG). No se objetivan datos de afectación vasculítica a otro nivel. Ante hallazgos de vasculitis necrotizante agresiva con afectación localizada en pene, se inicia tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día, con pauta de descenso lenta, isoniacida 300mg/día y azatioprina a dosis de 2 mg/Kg/día con muy buena respuesta clínica y posterior reconstrucción de la uretra. Actualmente la lesión está cerrada y sigue tratamiento con esteroides a dosis bajas y 100mg de azatioprina.

**Conclusiones:** La afectación genitourinaria es una rara manifestación de las vasculitis sistémicas, a excepción la afectación testicular en la PAN. En la mayoría de las ocasiones está presente en el contexto de enfermedad sistémica pero no como única manifestación. Nuestro paciente presenta

afectación vasculítica granulomatosa necrotizante del pene sin afectación a otro nivel, con eosinofilia e infiltrado eosinofílico y granulomas en la biopsia que podría corresponder con Síndrome de Churg-Strauss o Granulomatosis de Wegener con presentación atípica.

## Póster 25

### AMILOIDOSIS SENIL SIMULANDO ARTERITIS DE LA TEMPORAL

*Marina de los Riscos Álvarez\**, *Álvaro García Martos\**, *César Magro Checa\*\**, *Ángela Restrepo García\*\*\**, *Celia Arconada López\**, *Angel Plasencia Ezaine\**, *Liliya Yamkova\**, *Beatriz Joven Ibañez\**, *Javier García Gonzalez\**, *Isabel Mateo Bernardo\**. Hospital 12 de Octubre. Av/ Córdoba sn CP 28041 Madrid.

**Introducción:** La Amiloidosis senil es una entidad rara y poco descrita que puede presentarse de muchas formas distintas e incluso con características clínicas indistinguibles de una vasculitis, incluyendo entre éstas la Arteritis de células gigantes.

**Presentación clínica:** Presentamos el caso de un paciente varón de 82 años de edad, con antecedentes de Espondilitis Anquilosante en seguimiento actual sin necesidad de tratamiento, que ingresa en nuestro servicio procedente del Servicio de Urgencias por clínica de cefalea de gran intensidad de 3 semanas de evolución localizada en región bitemporal y claudicación mandibular junto con dolor de características inflamatorias en ambos hombros. Entre las pruebas complementarias practicadas en el momento del ingreso destacaba unos reactantes de fase aguda moderadamente elevados (PCR 1,3 mg/dl y VSG 37 mm). Ante la sospecha clínica de arteritis de células gigantes se realizó biopsia de arteria temporal izquierda y se inició tratamiento con Prednisona a dosis de 1mg/kg.

El resultado de la anatomía patológica demostró infiltración por depósito de amiloide P y Transtirretina, diagnosticándose al paciente, por tanto, de Amiloidosis senil. En pocos días, los reactantes de fase aguda se normalizaron y la sintomatología del paciente mejoró con la adición de analgesia simple. Para completar el estudio de extensión de esta entidad se realizó TAC craneal con contraste, Gammagrafía con Tc99m-MDP y ecocardiograma sin demostrarse evidencia de enfermedad a otros niveles. Se comenzó un descenso de esteroides hasta suspensión sin iniciar ningún otro tratamiento de forma posterior, al no haber ninguno que haya demostrado mejoría en este tipo de afectación.

**Conclusiones:** en paciente con clínica sugestiva de Arteritis de células gigantes, no debemos olvidar a la hora de hacer el diagnóstico diferencial esta entidad que, aunque poco frecuente, comparte algunas características clínicas y epidemiológicas. Para ello, es fundamental el papel de la biopsia de arteria temporal, que sigue siendo hasta el día de hoy el patrón oro para el diagnóstico de dicha vasculitis.

## NEUROLUPUS: PRESENTACION DE 2 CASOS

*Pilar Navarro Alonso, Alberto Diaz Oca, Raul Veiga Cabello, Miguel Cantalejo Moreira. Unidad de Reumatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. 28942 Madrid*

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LESNP), constituye un reto diagnóstico y terapéutico considerable, ya que ninguno de los síndromes NP del LES es específico de esta enfermedad. Se presentan 2 casos de LESNP: una Mielitis lupica y una Enfermedad Desmielinizante, tipo EM.

**Presentación Clínica: Caso 1.** Mujer de 49 años, natural de Rumania, diagnosticada de LES a los 41 años por: poliartritis no deformante no erosiva de MCFs e IFPs, exantema malar, ANAs positivos, anti-Ro positivo y anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM positivos. Refiere disminución casi abolición de la sensibilidad en MMII, en bota por debajo de las rodillas, astenia severa y febrícula. En la analítica destaca 900, ANAs 1/160 (patrón homogéneo/moteado) Ac anti-Ro 52 positivos, C3 y C4 normal, VSG y PCR normales. LCR normal. RMN con contraste de Columna: Alteraciones focales de la señal hiperintensas en T2 con realce por el contraste a nivel de C2, D1, D2, D4 y D5. La paciente es diagnosticada de Mielitis Lupica y se instaura tratamiento con bolos de metilprednisolona, y ciclofosfamida en bolos mensuales con gran mejoría de los síntomas, **Caso 2.** Varón de 42 años con pérdida de fuerza en MID y pérdida de sensibilidad en región poplíteas con adormecimiento de 5º y 4º dedos de mano derecha de 10 meses de evolución. RMN cerebral: Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en centros semiovoides, coronas radiadas, sustancia blanca subcortical y periventriculares. Tras la administración del contraste se objetiva realce en al menos tres de las lesiones supratentoriales. Pequeña lesión hiperintensa en T2 y mal definida en FLAIR, en región ventral de hemiprotuberancia derecha sin realce de contraste. RMN C. Cervical: Múltiples lesiones medulares, posibles focos de desmielinización. Los hallazgos de imagen sugieren enfermedad desmielinizante. Hemograma y Bioquímica normal, ANAs 1/320, DNA 1/10 (positivo), ENAS anticardiolipinas y ANCAS negativos. Se inicia tratamiento con 5 bolos de metilprednisolona, y nuevas lesiones en RMN posterior y se diagnostica de Neurolupus, donde se instaura tratamiento con bolos de ciclofosfamida.

**Conclusiones:** La afectación medular sucede en el 1% de los paciente con LES. Los pacientes con LES presentan en ocasiones alteraciones que semejan una EM, el diagnóstico diferencial es complicado aun más por el hecho de que ambas enfermedades pueden coexistir. No existe actualmente un esquema de tratamiento estándar para estas patologías pero el tratamiento precoz y agresivo mejora el pronóstico



**IMPACTO ASISTENCIAL DE LA ARTROSIS DE RODILLA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA COMUNIDAD DE MADRID**

*Guillen Astete, C; Maldonado, L; Grandal Platero, M; Velazquez Arce, C; Bachiller Corral, FJ; Zea Mendoza, A. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Código postal 28034*

**Objetivos:** (1) Determinar el peso que la artrosis de rodilla tiene dentro de la patología musculoesquelética (PM) y (2) el impacto de la artrosis de rodilla en términos de consumo de tiempo, pruebas complementarias, frecuencia de reconsulta y valoración especializada en comparación con el resto de la PM.

**Metodos:** Se revisaron aleatoriamente los registros de urgencias por motivos relacionados con PM entre 2008 y 2011, para determinar la prevalencia de gonartrosis. Por otro lado se analizaron las historias clínicas completas de 150 pacientes consecutivos que visitaron la urgencia consultando por gonalgia en 2010. Se determinó el número de visitas realizadas, la demanda radiológica, el consumo de tiempo y las consultas posteriores. Para fines de diagnóstico y clasificación se utilizaron los criterios de Kellgren-Lawrence de osteoartritis.

**Resultados:** De 2000 historias clínicas de urgencia aleatorizadas, 288 tenían un motivo de consulta musculoesquelético (14.39% [IC 95% 12.85-15.93%]). De ellos, 32 correspondieron a problemas de rodilla (11.11%). De este subgrupo, 28 fueron diagnosticados de gonartrosis (87.5%): 26 grado Kellgren IV y 2 Kellgren III. De los 150 pacientes analizados de forma consecutiva, 110 (73,3%) fueron diagnosticados de gonartrosis. De ellos, 106 presentaron realmente un diagnóstico de gonartrosis según criterios de Kellgren: 88 (83.0%) grado Kellgren IV, 12 (11.3%) grado Kellgren III y 6 (5.6%) grado Kellgren II. La media del tiempo invertido en la atención de cualquier PM fue de  $79 \pm 12$  minutos, mientras que la gonartrosis demandó  $101 \pm 21$  minutos ( $p < 0.05$ ). Por cada paciente con gonartrosis se requirió una media de 1.72 radiografías, 1.45 en cualquier PM, 0.98 en lumbalgias, 0.94 en dorsalgias y 1.38 en cervicalgia ( $p < 0.05$  en todas las comparaciones). Los pacientes con diagnóstico de gonartrosis utilizaron el servicio urgencias una media de  $2.8 \pm 1.8$  veces a lo largo del periodo de seguimiento. Sesenta y cinco de los 106 pacientes (61.3%) con diagnóstico confirmado de gonartrosis acudieron al SU por la misma causa en menos de un mes. En cuanto a la derivación posterior al alta tenemos que 50 pacientes (45.4%) fueron remitidos a Reumatología, 43 (39.0%) fueron derivados a su Médico de Atención Primaria, 16 (14.5%) pacientes fueron enviados a traumatología (14.5%) y un único paciente fue enviado a Rehabilitación. No identificamos diferencias entre la media de edad, el sexo, el número de visitas a urgencias, o el grado Kellgren entre los pacientes derivados a distintos destinos. Finalmente 78.1% de los pacientes con diagnóstico de gonartrosis acabaron en una consulta de traumatología.

**Conclusiones:** La gonartrosis es un importante motivo de consulta por PM. Si bien estudios previos ubican a la lumbalgia mecánica como el motivo de consulta más frecuente, nosotros hemos encontrado que la artrosis de rodilla genera más consumo de tiempo, más frecuencia de re-consultas y más pruebas auxiliares. Considerando que sólo un 14.5% de los pacientes con gonartrosis fueron derivados originalmente a Traumatología y que finalmente un 78.1% pasaron por dicha consulta indica que la elección del destino al alta por esta patología no es apropiada. Esto se sustenta además en la ausencia de patrones de derivación basados en el grado Kellgren o cualquier otro dato epidemiológico, por la escasa derivación a Rehabilitación. Como reflexión basada en nuestros resultados, consideramos que existe la necesidad de mejorar la difusión de los conceptos relacionados con el manejo de la gonartrosis en los servicios de urgencias desde su valoración diagnóstica hasta su oportuna derivación especializada.

## PROTEOMIC SHOTGUN ANALYSIS OF MSCS REVEALS AN ALTERED REGULATION OF PROTEOSOMAL PROTEINS IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS

*José Ramón Lamas<sup>1</sup>, Emilio Camafeita<sup>2</sup>, Enrique Calvo<sup>2</sup>, Pilar Tornero-Esteban<sup>1</sup>, Juan Antonio López<sup>2</sup> y Benjamín Fernández-Gutiérrez<sup>1</sup>.<sup>1</sup>UGC de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Proteómica, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, CNIC. Madrid.*

**Objetivos:** Describir mediante aproximaciones proteómicas, y en células madre mesenquimales (MSCs) aisladas de pacientes artrósicos y no artrósicos, aquellas proteínas que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad.

**Métodos:** Las MSCs se obtuvieron de aspirados de médula ósea de individuos sometidos a cirugía por reemplazamiento articular (en artrósicos) o por fractura de cadera (controles, sin signos de artrosis). Se utilizaron tres pacientes de cada grupo de edad similar. Las células se aislaron y expandieron hasta la confluencia del tercer pase (aproximadamente  $2 \times 10^6$  células). Se hizo una extracción de proteínas y una vez solubilizadas y digeridas se sometieron a un análisis masivo mediante espectrometría de masas (LC-MS shotgun analysis). Para la identificación de las proteínas los espectros MS/MS se analizaron mediante el software Proteome Discoverer 1.0 para realizar una búsqueda en una base de datos humana. Mediante la herramienta GeneCodis 3.0 se realizó una clasificación funcional de las proteínas encontradas.

**Resultados:** Se identificaron un total de 1748 proteínas. El análisis estadístico comparativo reflejó que 123 de ellas mostraban una expresión de al menos dos veces, entre las MSCs de artrosis y las MSCs control con un valor estadístico significativo ( $p < 0.05$ ). Entre estas proteínas, 76 (~62%) estaban reguladas al alza y 47 (~38%) a la baja en el grupo de las células de origen artrósico, respecto al control. Curiosamente, cinco proteínas proteosomales, pertenecientes a la misma ontología funcional estaban claramente reguladas al alza.: PSMD2 (2.52 veces), PSMA1 (3.36), PSMB3 (4.56), PSMA3 (7.08) y PSMA4 (13.26).

**Conclusiones:** Dado que la degradación dependiente del proteosoma de determinadas proteínas es esencial en la regulación de la actividad osteoclastogénica de enzimas y factores de transcripción clave (p.ej. RUNX2, ATF4) en determinadas vías de señalización (p. ej. Hedgehog, BMP, Wnt/ $\beta$ -catenina), la regulación al alza de proteínas proteosomales y su esperable aumento de actividad, puede estar relacionado con una biología alterada de las MSCs de pacientes artrósicos que da en último lugar a una peor calidad de los tejidos que regeneran estas células.

## Póster 29

### EXPRESIÓN DINÁMICA DE GENES DE LA VÍA SEÑALIZADORA WNT DURANTE LA ESTIMULACIÓN OSTEOGÉNICA *IN VITRO* DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES.

*Peralta-Sastre A, Tornero-Esteban P, Hernández-Molinero M, Villafuertes E, Fernández-Gutiérrez B y José Ramón Lamas. UGC de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.*

**Objetivos:** La participación de la vía de señalización de la Wnt en el destino final de las células madre mesenquimales (MSCs) no está aclarado. Tanto la vía canónica como no canónica han sido implicadas en los procesos de diferenciación y proliferación, en los que intervienen ligandos específicos, inhibidores y moléculas reguladoras de la expresión génica. Aunque la osteogénesis es un proceso bien estudiado los detalles a nivel molecular no se conocen con profundidad. La intención de este estudio es la descripción de los cambios de expresión génica durante la osteogénesis inducida *in vitro*.

**Métodos:** Las MSCs se obtuvieron de la médula ósea de siete pacientes artrósicos (edad media 76 años) y tres sujetos control sin signos de artrosis (media 80 años). Las células se cultivaron y expandieron en medio estimulador de la osteogénesis. Las células confluentes se recolectaron a los días 1, 10 y 21. El RNA se extrajo y retrotranscribió previamente a su cuantificación mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se analizó de este modo la expresión simultánea de 84 genes relacionados con la Wnt utilizando un PCR Array comercial. Los datos de expresión se analizaron estadísticamente para determinar las posibles diferencias de expresión. Se consideraron para el análisis aquellos cambios mayores o menores de 2,5 veces con una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** En las MSCs de pacientes artrósicos, el número de genes regulados a la baja se incrementaron durante la diferenciación osteogénica. Aunque en condiciones basales las diferencias de expresión no eran estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, en los días 10 y 21 de osteogénesis se encontraron un total de nueve y diez genes, respectivamente, regulados a la baja. Algunos de estos genes codificantes de proteínas esenciales en la vía de la Wnt.

**Conclusiones:** Nuestros datos demuestran la existencia de alteraciones en la artrosis, a nivel de las MSCs, durante la osteogénesis, en la expresión de genes relacionados con una vía esencial en el establecimiento de diferentes linajes mesenquimales. en las MSCs de pacientes artrósicos s osteogénesis. Podemos por lo tanto hipotetizar que una de las causas posibles de la artrosis puede relacionarse con alteraciones intrínsecas que determinan una diferenciación ineficiente de las MSCs hacia tejidos adultos plenamente funcionales.

## DIFERENCIAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE UNA SERIE DE PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA ASOCIADA A OTRAS CONECTIVOPATÍAS

<sup>1</sup>Laura Nuño Nuño, <sup>2</sup>Francisco Javier López Longo, <sup>2</sup>Luis Carreño. <sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. Madrid. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Calle Doctor Esquerdo, 46. Madrid.

**Objetivos:** estudiar las características clínicas y la supervivencia de una serie de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (MII) asociada a otras conectivopatías, diferenciando entre enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y síndrome de solapamiento.

**Métodos:** estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de MII seguidos entre Enero de 1988 y Diciembre de 2005 en consultas externas de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Todos los pacientes cumplían los criterios de Tanimoto para MII. Los pacientes se subdividieron en 2 subgrupos clínicos: pacientes con miositis y EMTC; miositis y Síndrome de Solapamiento (AR, LES o esclerodermia). Se estudio la presencia de anticuerpos anti-Jo-1 en los sueros de todos los pacientes mediante la técnica de inmunoensayo lineal (INOLIA o LIA). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS 11.5 para Windows.

**Resultados:** Se han incluido un total de 55 pacientes, con un 7.3% de pérdidas en el seguimiento del estudio, y un tiempo medio de seguimiento de 14.6 años (8.0 años DE). 31 pacientes (56.4%) se clasificaron en el subgrupo de miositis con síndrome de solapamiento, y 24 pacientes (43.6%) como miositis y EMTC. Entre las manifestaciones clínicas, destaca una mayor frecuencia de edema en manos en los pacientes con EMTC (62.5% en EMTC vs. 9.7% en síndrome de solapamiento;  $p < 0.001$ ), así como de fenómeno de Raynaud (95.8% vs. 29%;  $p < 0.001$ ). No hubo diferencia entre ambos subgrupos en cuanto a manifestaciones articulares (95.8% vs. 93.5%), cutáneas (100% vs. 87.1%), hematológicas (79.2% vs. 77.4%), cardiovasculares (37.5% vs. 51.6%), renales (29.2% vs. 29%) o neurológicas (50% vs. 45.2%). Destaca una frecuencia similar de desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa a lo largo del seguimiento de los pacientes (78.9% vs. 80%), con una mayor frecuencia de detección de anticuerpos anti-Jo-1 en el subgrupo de pacientes con síndrome de solapamiento (4.2% en EMTC vs. 29% en síndrome de solapamiento;  $p = 0.018$ ), observándose una mayor probabilidad de desarrollar un síndrome de solapamiento en presencia de anticuerpos anti-Jo-1 positivo (OR 9.4; IC 95%: 1.1-80.5). Se registraron 17 fallecimientos (33.3%) en el tiempo de seguimiento del estudio, de los cuales 13 corresponden a los pacientes con síndrome de solapamiento (25.5%), y 4 en la EMTC (7.8%). Las peores tasas de supervivencia se dieron en el síndrome de solapamiento (HR 3.20; IC 95% 1.04-9.90;  $p = 0.04$ ). Tras análisis multivariante, ajustando por edad y sexo, la mortalidad en el síndrome de solapamiento se asoció con el sexo masculino (HR 4,7; IC 95%: 1,4-16,1;  $p = 0,013$ ) y las manifestaciones pulmonares (HR 4,5; IC 95%: 1,2-16,7;  $p = 0,026$ ), mientras que en la EMTC no se obtuvieron datos significativos.

**Conclusiones:** Los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática y diagnóstico de otra conectivopatía presentaron una enfermedad similar en cuanto a manifestaciones extramusculares, destacando la elevada frecuencia de desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial difusa en ambos subgrupos, con una mayor frecuencia, sin embargo, de anticuerpos anti-Jo-1 en los pacientes con síndrome de solapamiento. Las peores tasas de supervivencia se dieron en el síndrome de solapamiento, con un peor pronóstico en presencia de sexo masculino y manifestaciones pulmonares.

## Póster 31

### ALTERNATIVA A LOS ANTI-TNF- $\alpha$ EN ARTRITIS PSORIÁSICA CON RESPUESTA INCOMPLETA A FAMEs Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE INICIO

*Álvarez Andrés E, Toledo S, Peña C, Alcalde M, Cabero F, Collado P, Cruz A, Crespo M. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés). Avda de Orellana s/n 28911*

**Introducción.** La Artritis Psoriásica (Aps) es una enfermedad inflamatoria articular crónica asociada a la presencia de psoriasis cutánea (o cuero cabelludo), y generalmente a factor reumatoide negativo [1]. Los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF) han demostrado su eficacia en la Aps resistente a terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Sin embargo, estas terapias no están exentas de eventos adversos, algunos muy graves, como las enfermedades desmielinizantes.

**Presentación clínica.** Varón de 37 años diagnosticado de Aps en 2003 por poliartritis asimétrica seronegativa HLAB27 negativo, de predominio en MMII, tobillos y rodillas junto con la presencia de psoriasis del cuero cabelludo. A pesar de tratamiento combinado con AINE y 2 FAMEs (metotrexato 20mg/semana y arava 10 mg/día) e infiltraciones repetidas en ambos carpos, persiste actividad inflamatoria articular y VSG elevada, por lo que se decide indicar terapia biológica. Como antecedentes personales destacar revisiones anuales en Neurología por posible enfermedad desmielinizante, aunque sin cumplir criterios de Esclerosis Múltiple (EM) y permaneciendo asintomático desde 2002 -por lo que no se indicó tratamiento alguno-. En los 2 últimos años comienza con episodios autolimitados de sensación de debilidad post-esfuerzo en MMII, remitiéndose a revaloración por el servicio de Neurología para confirmar la presencia de enfermedad desmielinizante. El estudio de imagen con RM craneal y cervical detecta 14 lesiones supratentoriales en sustancia blanca y 2 medulares. Se diagnostica de EM remitente recidivante, con posible transformación en secundaria progresiva. La contraindicación de los anti-TNF, obliga a buscar otras terapias alternativas y eficaces para ambas patologías. Se decide iniciar tratamiento con Rituximab iv (régimen terapéutico, 1000mg los días 1 y 15) [2]. Se observó una mejoría significativa a nivel articular y una respuesta más lenta para su EM.

**Conclusión.** El Rituximab supuso una alternativa eficaz a los anti-TNF en nuestro paciente con Aps de escasa respuesta a FAMEs y EM. Sin embargo, la escasa información de que se dispone revela que la eficacia del Rituximab para la EM no es homogénea.

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;548:2665-73.

2. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review) <http://www.thecochranelibrary.com>

## MANEJO DE TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN CONSULTA DE REUMATOLOGÍA

*C. Martínez, Z. Rosales, A.B. Rodríguez, E. Toledano, C. Morado, L. León, J.L. Rueda, M. Blanco, J.A. Jóver. Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín Lagos, s/n, 28040, Madrid.*

**Objetivo:** Describir las características clínicas y demográficas de pacientes con artritis reumatoide (AR) en seguimiento en consultas de Reumatología, así como el tratamiento administrado durante el período de seguimiento.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional de octubre 2010 a octubre 2011. Sujetos: Pacientes vistos en el período en Servicio de Reumatología (hospital terciario, Madrid) con diagnóstico clínico de AR en tratamiento con FAME (fármacos modificadores de la enfermedad tradicionales) y/o AB (agentes biológicos). Variables: regímenes de tratamiento administrados. Variables secundarias: edad, sexo, duración de enfermedad, VSG, discapacidad mediante índice de Rosser. Análisis: descriptivo de población. Análisis mediante distribución de frecuencias, media y desviación estándar o mediana y percentiles.

**Resultados:** Los pacientes con AR fueron 1.202 (78% mujeres, con edad media de  $62 \pm 5$  años y duración media de la enfermedad de  $10 \pm 8.6$  años, discapacidad y VSG). Hubo 249 pacientes (20.7%) que tomaban agentes biológicos y 1,171 (97.4%) pacientes tomaban FAMEs. 405 pacientes utilizaron terapia combinada (34.2%). El metotrexato (MTX) (69.4%) fue el FAME más utilizado en monoterapia y en tratamiento combinado. (69.4%), seguido de los AM y la LEF. La doble terapia más frecuente fue MTX+antipalúdico en casi el 40 %, seguido de MTX+ biológico en el 27% y MTX+leflunomida en el 10% de los casos. Un 31.3 % utilizaban AINEs y un 77.3 % corticoides. De las AR de inicio (< 1 año), 82% de los pacientes utilizaban monoterapia como primer escalón, siendo el MTX el más utilizado (70%) normalmente en combinación con dosis bajas de corticoides (87%). 18% de pacientes tenían tratamiento combinado.

**Conclusiones:** El MTX es el FAME tradicional más utilizado en monoterapia y en terapia combinada concordante con la mayoría de la evidencia disponible. Existe un gran número de pacientes con tratamiento combinado, en especial doble terapia con FAME. El tratamiento biológico se utiliza como segundo escalón. Existe un gran número de guías y consensos de manejo de tratamiento en pacientes con AR con FAME y AB. No obstante, el tratamiento suele individualizarse en función de las características del paciente y de otros factores asociados.

## Póster 33

### VASCULITIS DE GRAN VASO REFRACTARIAS A LA TERAPIA CONVENCIONAL. TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB.

*Luis Sala, Silvia Pérez, Ana Fernández, Alicia Humbría, Esther F. Vicente, Irene Llorente, Rosario García de Vicuña, Santos Castañeda. Hospital Universitario de la Princesa. IIS-Princesa. Diego de León 62. 28006-Madrid.*

**Antecedentes:** Las vasculitis de gran vaso (VGV) son un grupo de enfermedades inflamatorias infrecuentes que afectan la pared de los grandes vasos, que incluyen a la arteritis de Takayasu (AT) y la arteritis de células gigantes (ACG). El tratamiento estándar de ambas es a base de glucocorticoides (GC) e inmunosupresores (IS). En los últimos años se han postulado otras alternativas terapéuticas para los casos que no responden a la combinación de GC más IS. Dentro de éstas, los antagonistas del TNF y el antagonista del receptor de IL-6 (tocilizumab, TCZ) son los más utilizados. A continuación describimos 3 casos de VGV con buena respuesta a TCZ en nuestro centro.

**Caso 1.** Mujer de 16 años que presenta AT con afectación torácica, abdominal y carotídea graves. Había realizado tratamiento con glucocorticoides a altas dosis combinados con metotrexato en dosis de hasta 25mg semanales y antagonistas del TNF (adalimumab 40mg cada 15 días), con respuesta parcial. En Enero de 2012 se decidió tratamiento con TCZ 8 mg/kg fuera de indicación, consiguiendo remisión de la actividad como se objetivó en PET-TAC realizado el 17/2/12, pudiendo deprivar los esteroides hasta 7'5mg diarios.

**Caso 2.** Mujer de 65 años con ACG confirmada mediante biopsia el 05/06/01. Inicialmente tratada en monoterapia con prednisona a dosis altas, presenta reactivación con la deprivación, introduciendo azatioprina que es ineficaz. Se han probado además metotrexato, leflunomida y ciclofosfamida sin respuesta adecuada. En Noviembre de 2010 se decidió probar etanercept con pérdida de eficacia a pesar de respuesta inicial y se solicitó autorización para iniciar TCZ 8 mg/kg con muy buena respuesta clínica y analítica desde la segunda infusión, el 09/02/12.

**Caso 3.** Mujer de 74 años con diagnóstico de ACG confirmada histológicamente el 22/12/06. Buen control inicial con prednisona a dosis de 60mg, pero reaparición de sintomatología meses después, al llegar a 30mg, en forma de cefalea y claudicación mandibular. En Septiembre de 2007 se inicia metotrexato 10mg semanales que tienen que ser suspendidos por hepatotoxicidad, con lo que se decidió no asociar leflunomida y se inició infliximab. En Junio de 2009 se inicia rituximab (2 ciclos), y posteriormente abatacept 750mg, sin eficacia ninguno de ellos. En Noviembre de 2010 se decide iniciar TCZ 8mg/kg mensuales con buen control clínico y analítico desde entonces.

**Discusión:** Presentamos 3 pacientes con VGV con mala respuesta a GC, IS, fármacos anti-TNF subcutáneos e intravenosos e incluso rituximab que respondieron satisfactoriamente al tratamiento con TCZ, como se describe previamente. Se discuten las alternativas terapéuticas en pacientes con VGV que han fracasado a la terapia antagonista del TNF. Es conocida la utilidad de los anti-TNF en la AT, pero los resultados no son tan favorables en la ACG. Por el contrario, los resultados de las escasas series publicadas son más prometedores con TCZ.

**Conclusiones:** El tratamiento con TCZ, usado de forma compasiva, ha demostrado ser, en nuestra experiencia, una valiosa alternativa al fracaso a otros inmunosupresores y anti-TNF, así como en casos de corticorresistencia. Hacen falta más estudios para demostrar este punto, pero las series de casos descritas apoyan la eficacia de dicho fármaco.

**Conflicto de intereses:** No hubo conflicto de intereses en la preparación de este trabajo.

## Póster 34

### ESTIMACIÓN DE PUNTOS DE CORTE PARA EL ÍNDICE HOSPITAL UNIVERSITARIO PRINCESA (HUPI) EN UNA COHORTE DEL REGISTRO LONGITUDINAL DE ARTRITIS DE RECIENTE COMIENZO.

*Luis Sala<sup>1</sup>, Isabel Castrejón<sup>2</sup>, Loreto Carmona<sup>3</sup>, Ana M. Ortiz<sup>1</sup>, Esther Toledano<sup>4</sup>, Santos Castañeda<sup>1</sup>, J Alberto García-Vadillo<sup>1</sup>, Isidoro González-Álvaro<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa, Calle Diego de León, 28006, Madrid. <sup>2</sup> Division of Rheumatology, Department of Medicine, NYU Hospital for Joint Diseases, New York, USA. <sup>3</sup> Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo Jose Cela, Madrid. <sup>4</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.*

Recientemente nuestro grupo ha propuesto el índice HUPI para evaluación de la actividad de la artritis reumatoide que intenta evitar algunos sesgos presentes en los índices actualmente disponibles(1). El HUPI es sencillo de calcular ya que es la suma simple de las puntuaciones que se asignan a las mismas variables empleadas en el DAS (articulaciones tumefactas, dolorosas, valoración global del paciente y reactantes de fase aguda), según su distribución por cuartiles (de 0 a 3 según el cuartil que ocupan). Además, se puede usar VSG, PCR o ambos valores.

**Objetivos:** Estimar los puntos de corte para el índice Hospital Universitario de la Princesa (HUPI), que permitan establecer los estados de remisión, actividad leve, moderada o alta, empleando el registro longitudinal de artritis de reciente comienzo del centro.

**Métodos:** Para la obtención de puntos de corte se ha empleado la cohorte prospectiva de pacientes de reciente comienzo del centro analizando 568 visitas de 207 pacientes. Seis reumatólogos expertos han establecido el grado de actividad del paciente en cada visita basándose en los datos registrados en la historia clínica, y el grado final de actividad fue establecido por consenso. Los puntos de corte se han seleccionado considerando la mejor relación sensibilidad-especificidad para cada uno de ellos utilizando un análisis ROC (usando la herramienta roctab de STATA<sup>®</sup> v10).

**Resultados:** Los puntos de corte obtenidos durante el análisis han sido 2'5 para remisión (S 89%, E 89%), 5 para discriminar entre actividad leve y moderada (S 67%, E 92%) y 9 para discriminar entre moderada y alta (S 93%, E 89%); considerando así como remisión aquellos pacientes por debajo de 2'5, baja actividad entre 2'5 y 5, actividad moderada entre 5 y 9 y alta actividad por encima de este valor.

**Conclusiones:** Los puntos de corte obtenidos para el HUPI demuestran alta sensibilidad y especificidad para cada valor obtenido, con lo que unidos a las características descritas del índice podrían ser aplicables a la práctica diaria, siendo necesario validarse en otras poblaciones.

Este estudio ha sido financiado con las ayudas del ISCIII FIS PI11/00551, PI11/00505 y RETICS RD08/0075 (RIER).

1.- Castrejón I et al. Development and validation of a new disease activity index as a numerical sum of 4 variables in patients with early arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012. PMID: 23002022.



## Póster 35

### EXPERIENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE.

*Sheila Melchor, Eugenia Enríquez, Javier García, María Galindo. Servicio de Reumatología del Hospital Universitario 12 de Octubre, avda, de Córdoba s/n, 28041, Madrid.*

**Objetivos:** Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con Tocilizumab iv en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) en el Hospital de día del servicio de Reumatología del hospital universitario 12 de Octubre.

**Métodos:** Se incluyeron retrospectivamente en una base de datos todos los pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide y tratados en el Hospital de día del servicio de Reumatología con Tocilizumab iv hasta la actualidad, incluyendo datos demográficos (fecha nacimiento, edad, sexo), tiempo de evolución de la AR, tratamiento previos y concomitantes, número de infusiones, dosis de Tocilizumab administrada, PCR, VSG, HAQ, DAS28 (a los 0,1,6 y 12 meses), efectos adversos (dislipemia, hipertransaminasemia, trombopenia, neutropenia, anemia), infecciones durante el tratamiento, tipo de infección y eficacia del tratamiento, considerando respuesta clínica moderada (DAS28 5-3,2), buena (DAS28 3,2-2,6) ó remisión (DAS28 <2,6).

Se analizaron estadísticamente mediante el programa SPSS las medias y frecuencias de las características de los pacientes y se compararon mediante el test de "t student" las diferencias entre los parámetros (VSG, PCR, HAQ, DAS28) a los 0, 1,6 y 12 meses de tratamiento.

**Resultados:** 41 pacientes (84,2% mujeres, 15,2% varones) con Artritis Reumatoide han sido tratados con Tocilizumab hasta la actualidad. La edad media fue 53,8±16,3 años; el tiempo medio de evolución de la AR fue 13,4±10,8 años; 29 (70,7%) pacientes son FR positivos y 26 (63,4%) aCCP positivos; 19 (46,3%) pacientes presentaban artritis erosiva; la dosis media de prednisona al inicio del tratamiento fue 7,5±5,9 mg y el 84,8% de los pacientes estaban tratados con dosis ≤ de 10mg; el 58,7% de los pacientes habían recibido 3 ó mas FAMES y el 52,2% dos ó mas Biológicos previos al tratamiento con Tocilizumab. De los 41 pacientes 7 (17%) estaban en monoterapia con Tocilizumab y 34 (83%) en terapia combinada, de los cuales 19 recibían 19 Metotrexato, 4 Leflunomida, 1 Salazopirina, 3 Hidroxicloroquina y 7 combinación de Metotrexato con otro FAME. Los valores de PCR (mg/dl), VSG, HAQ y DAS28 a los 0, 1,6 y 12 meses del tratamiento se muestran en la tabla 1. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la reducción respecto al inicio del tratamiento en el DAS28 al mes (p=0.000 95%IC 1,1-1,9), 6 meses (p=0.000 95%IC 2,3-3,2) y 12 meses (p=0.000 95%IC 2,5-3,8); asimismo reducción de PCR a los 6 meses (p=0.000 95%IC 0,7-2,5) y 12 meses (p=0.19 95%IC 0,3-3,7); reducción VSG al mes (p=0,000 95%IC 13,9-27,9), 6 meses (p=0,000 95%IC 22,9-40,6) y 12 meses (p=0,000 95%IC 19,0-45,1); mejoría en HAQ al mes (p=0,03 95%IC 0,02-0,4), 6 meses (p= 0,000 95%IC 0,1-0,4) y 12 meses (p=0,014 95%IC 0,07-0,6). La respuesta al tratamiento con Tocilizumab fue moderada en 12 (29,2%) pacientes, buena en 6 (14,6%), alcanzaron remisión 12 (29,2%) y no respondieron 11 (26,8%) pacientes. Los efectos adversos durante el tratamiento se detallan en la tabla 2. Requirió disminuir la dosis de Tocilizumab a 4mg/kg en 8 (19,5%) pacientes (3 por neutropenia, 1 por trombopenia leve y 4 por remisión clínica). El tratamiento con Tocilizumab se suspendió en 15 pacientes (36,5%): 7 por ineficacia, 5 por efecto adverso (neutropenia, alt. gastrointestinal, infección grave, linfopenia y pancitopenia), 1 por petición del paciente, 1 gestación y 1 cirugía.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia el tratamiento con Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide es eficaz y seguro, aunque más de la mitad de los pacientes sufren efectos adversos, estos son en general leves y controlables con el ajuste de dosis de Tocilizumab.

## Póster 36

### LA TRANSPARENCIA DEL LÍQUIDO SINOVIAL (LS) COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE NO INFECCIÓN. ESTUDIO REALIZADO EN EL ÁMBITO DE TODO EL HOSPITAL

*Ana Cruz Valenciano\**, *Mar Muñoz Pérez\*\**, *Isabel del Cura González\*\*\**, *Concepción Gómez Criado\*\*\*\**, *Eva Álvarez Andrés\**, ***Sadi Toledo Borja\**** *Carolina Peña González\**, *Gonzalo del Moral de Dios\*\**. *Servicios de \*Reumatología, \*\*Análisis Clínicos y \*\*\*\*Microbiología del Hospital Severo Ochoa de Leganés. \*\*\*Unidad de Apoyo a la Investigación Gerencia de Atención Primaria de Madrid. Correspondencia: Ana Cruz. Av. Ventisquero de la Condesa nº13-port 8 Madrid-28035*

**Introducción:** Los reumatólogos cultivamos la mayoría de los LS que extraemos (83,3%), aunque la mayoría resultan estériles (97,4%). Comunicamos (SORCOM 2011) la validez de la transparencia del LS como prueba diagnóstica de ausencia de infección (VPN=100 y S=100) en los LS extraídos en nuestras consultas de Reumatología. Posteriormente ampliamos la muestra, con igual resultado, y realizamos un test de concordancia inter e intra-observador con personal (médico, enfermería, auxiliares de clínica y laboratorio) de los servicios de Reumatología y de Análisis Clínicos de nuestro hospital con un Índice Kappa 0.89 ( $p < 0.001$ ) y 1-0,86 ( $p \leq 0.001$  respectivamente (SER 2011). Pero ¿qué pasa con los LS extraídos y analizados fuera de nuestro servicio?

**Objetivo:** Evaluar la **validez diagnóstica** de la transparencia del LS frente al cultivo, en el ámbito de un hospital general realizando la valoración en el laboratorio central de análisis clínicos.

**Metodología:** Se incluyeron 325 LS remitidos de enero a octubre de 2012 para su análisis al laboratorio central del hospital y extraídos en diferentes Servicios. Los LS se clasificaron como transparentes si se podía leer a su través. Se realizó recuento celular de todas las muestras. El cultivo microbiológico solo se hizo en 266 LS del total. Las variables cualitativas se describen en porcentajes y las cuantitativas mediante media o medianas y desviación estándar o cuartiles (según el tipo de distribución de la variable). Los grupos se compararon mediante prueba de Chi2 y test no paramétrico U de Mann Whitney (para variables cualitativas y cuantitativas). Se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), Valores predictivos (VPP/VPN) y cocientes de probabilidad (CPP/CPN) con intervalos de confianza del 95%.

**Resultados:** Los 266 LS cultivados, el 56,4% pertenecían a mujeres. La edad media de los pacientes fue de 60,07(18,24) años. Los LS se clasificaron como transparentes en 93 casos (35%). Existen diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del recuento leucocitario, siendo en los transparentes de 716,89  $\text{lec}/\text{mm}^3$  (Cuartil 1=97,50 y Cuartil 3=450) y en los no transparentes de 17.913,18  $\text{lec}/\text{mm}^3$  (Cuartil 1=1500, y Cuartil 4=17.550). El cultivo fue positivo en 14 muestras, pero se comprobó contaminación en 4 y en 10 se confirmó infección (3,8% del total) (Tabla1). S=100 (IC95% 95-100) E=36,33 (IC 95% 30,24-42,41) VPP=5,78(2,01-9,55) VPN= 100( IC 95%99,46-100) CPP=1,57 (IC 95% 1,28-1,76) CPN=0% (IC 95% 0,01-1,88).

**Conclusiones:** La transparencia del LS es válida como prueba diagnóstica de ausencia de infección (VPN=100 y S=100) valorada en un laboratorio central y fuera del ámbito de las consultas de Reumatología. En pacientes sin sospecha de infección un LS transparente es suficiente para descartar artritis séptica. No es pertinente realizar cultivo rutinario de los LS transparentes.

## Póster 37

### ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE EL MANEJO ANALGESICO DE LOS APLASTAMIENTOS OSTEOPOROTICOS EN URGENCIAS

*Guillen Astete, C; Botello Corzo, D; Sobrino Grande, C; García Coca, V. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Reumatología. Ctra Colmenar Viejo Km 9. 100 28034 Madrid*

**Objetivo:** Determinar la proporción de uso de los distintos manejos analgésicos recomendados para el tratamiento del dolor por fracturas vertebrales, las características epidemiológicas de los pacientes que consultaron por esta patología en urgencias y su evolución posterior.

**Metodos:** Se revisaron los informes de urgencias generados entre 2010 y 2011. Se identificaron los registros cuyo juicio clínico contuvo la composición de las palabras "aplastamiento", "colapso", "fractura" y "vertebral", "espinal", "dorsal", "lumbar" así como sus correspondientes variantes o aproximaciones. Se comprobaron los diagnósticos mediante la revisión de las pruebas de imagen. Se recogieron el perfil epidemiológico de los pacientes, sus comorbilidades, la terapia analgésica indicada según la escala analgésica OMS [WHO's pain ladder. WHO. Disponible a partir de: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> ], el número de veces que se consultó en urgencias, la necesidad de hospitalización y la realización de vertebroplastia o cifoplastia. Para el análisis estadístico se usó la prueba de chi cuadrado y el Test exacto de Fisher según correspondencia.

**Resultados:** Noventa y siete paciente fueron diagnosticados de al menos un aplastamiento vertebral nuevo en el periodo de tiempo señalado de los cuales 81 (83.5%) fueron diagnosticados en la primera consulta. La media de edad fue  $78.1 \pm 8.3$  años, el 82.4% fueron mujeres y 19.5% habían tenido una fractura previa. Diecinueve (19.5%) eran usuarios de anticoagulantes orales, 20 (20.6%) tenían antecedentes de insuficiencia renal, 12 (12.3%) tenían un diagnóstico previo de enfermedad ulcopéptica y 49 (50.5%) eran hipertensos que recibían al menos un fármaco antihipertensivo. Dos pacientes tenían alergias documentadas a AINEs. Treinta y cinco pacientes (36.0%) fueron tratados con fármacos del primer escalón OMS, 49 (50.5%) con fármacos del segundo escalón y 13 (13.4%) con fármacos del tercer escalón. Los pacientes que recibieron terapia con el tercer escalón OMS tuvieron una proporción de re-consultas a urgencias del 7.7% mientras que en el resto de pacientes fue de 41.6% ( $p < 0.05$ ). La necesidad de ingresos hospitalarios y la proporción de pacientes a quienes se les practicó una vertebroplastia no fue significativamente diferente entre los tres grupos de terapias utilizadas. No identificamos asociación entre la escala analgésica recibida y el tipo de comorbilidad descrita (IR, uso de anticoagulantes, antecedente de enfermedad ulcopéptica o hipertensión arterial) con excepción de la alergia documentada.

**Conclusiones:** El uso del tercer escalón analgésico no parece ser de la preferencia de quienes atienden a pacientes con fracturas vertebrales. El perfil epidemiológico del paciente o la severidad del cuadro no parecen justificar esta tendencia. No obstante ello, el uso del tercer escalón analgésico redujo la necesidad de ingresos hospitalarios y la necesidad de repetidas valoraciones urgentes. Nuestros resultados sugieren que este tratamiento podría utilizarse con mayor frecuencia en nuestras urgencias.

## TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN EL MANEJO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: EXPERIENCIA DE 5 CASOS

*Boteanu A; Borja Serrati, JF; Guillen Astete, C; Bachiller Corral FJ; Zea Mendoza A. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera Colmenar Viejo, Km 9,100, 28034*

**Introducción:** Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son enfermedades autoinmunes del tejido conectivo que incluyen la Polimiositis (PM), la Dermatomiositis (DM) y la Miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Se pueden presentar de forma aislada o asociarse a otras enfermedades autoinmunes. En cuanto al tratamiento de las MII, la evidencia científica es limitada, existiendo pocos estudios prospectivos que evalúen y comparen las alternativas terapéuticas. El tratamiento estándar incluye uso de corticoesteroides (PDN) asociados o no a inmunomoduladores como el Metotrexate (MTX) o la Azatioprina (AZA). En caso de afectación pulmonar se han ensayado Ciclofosfamida (CF), Ciclosporina, Inmunoglobulinas (IG), Rituximab (RTX) o antiTNFs. Presentamos una serie de 5 casos de pacientes diagnosticados de MII tratados con Rituximab y Etanercept.

**Presentación clínica: Caso 1:** Mujer, 53 años, diagnosticada a los 49 años de PM y Síndrome antisintetasa, con afectación muscular, articular, esofágica y pulmonar (NINE), antiRo y antiJo positivos. Recibió tratamiento con PDN, ciclos mensuales de CF i.v. suspendidos por falta de respuesta de la clínica respiratoria, AZA durante 9 meses con respuesta inicial parcial (articular y muscular, sin mejoría pulmonar), MTX con respuesta parcial articular. Desde julio 2010 en tratamiento con RTX, con buena respuesta tanto muscular como de la artritis y parcial de la clínica respiratoria. Tras 28 meses de tratamiento con RTX y MTX mantiene la remisión de la clínica muscular, articular y esofágica con respuesta parcial pulmonar.

**Caso 2:** Varón, 69 años, diagnosticado a los 58 años de PM y Síndrome antisintetasa con afectación muscular, articular y pulmonar (NII), ANA, antiRo, antiJo positivos, iniciándose tratamiento con PDN con buena respuesta de la clínica respiratoria inicial, AZA suspendida por hepatotoxicidad, MTX con mejoría articular parcial añadiéndose Ciclosporina A con mejoría tanto articular como muscular. En mayo 2011 se inicia tratamiento con RTX por recaída articular y pulmonar, con mejoría articular tras el primer ciclo y mejoría de la clínica respiratoria, permaneciendo en remisión tras 18 meses de tratamiento.

**Caso 3:** Mujer, 65 años, diagnosticada a los 53 años de DM con afectación articular y cutánea, sin afectación muscular, ANA y antiJo negativos, iniciándose tratamiento inicial con PDN, HCQ y posteriormente AZA con escasa mejoría de la clínica. Un año después presenta afectación esofágica y muscular, iniciando tratamiento con MTX, PDN e HCQ sin mejoría clínica iniciándose IG iv (16 ciclos, inicialmente mensuales y posteriormente trimestrales) con mejoría de las lesiones cutáneas, de la disfagia y de la clínica muscular, tratamiento que se suspendió por TVP y TEP. Tras la retirada presentó recaída cutánea, articular y muscular, iniciándose tratamiento con RTX, 2 ciclos, con mejoría articular y muscular tras el 2º ciclo, con respuesta parcial de las lesiones cutáneas. Tratamiento de mantenimiento con MTX y PDN. A los 2 años de seguimiento presenta recaída muscular y empeoramiento de lesiones cutáneas.

**Caso 4:** Varón, 29 años, diagnosticado a los 27 años de DM, con afectación articular y cutánea, ANA, antiMi2 positivos. Se ha iniciado tratamiento inicial con PDN y MTX con mejoría de la clínica articular y mejoría parcial cutánea de forma transitoria. Tras 1 año de tratamiento presenta empeoramiento muscular y cutáneo, iniciándose AZA sin respuesta a los 4 meses. Desde marzo 2012 se administra RTX con remisión clínica y analítica articular y muscular, con mejoría parcial de las lesiones cutáneas.

**Caso 5:** Varón, 14 años, diagnosticado a los 5 años de DMJ con afectación muscular, cutánea con calcicosis extensa en región glúteo y pretibial. Tratamiento inicial con PDN, MTX e HCQ, con mejoría articular pero con persistencia de la clínica cutánea, desarrollando zonas de calcicosis extensas con importante limitación funcional. Dos años tras el diagnóstico se inicia tratamiento con Etanercept pediátrico, con remisión de la clínica cutánea y articular. Tras 3 años de tratamiento se observa disminución progresiva de la calcicosis, consiguiendo la suspensión del MTX y PDN y tras 7 años se suspende el tratamiento con Etanercept, actualmente en remisión sin tratamiento.

**Conclusiones:** En varias series de casos y estudios no controlados se han reportado resultados favorables con Rituximab en el tratamiento de las MII. En nuestra experiencia, el RTX se ha utilizado con éxito terapéutico en 4/4 pacientes de la clínica articular, muscular y pulmonar. Las lesiones cutáneas han presentado una mejoría escasa o parcial, coincidiendo con lo descrito en la literatura. La evidencia científica actual no es concluyente en cuanto a la eficacia del tratamiento con Etanercept en la PM/DM. En nuestro caso la administración de Etanercept permitió la suspensión del tratamiento con Prednisona y Metotrexato y una reducción importante de la calcicosis con mejoría de la funcionalidad.

## Póster 39

### SINDROME AUTOINFLAMATORIO/AUTOINMUNE INDUCIDO POR ADYUVANTES ASOCIADO A INSTILACIONES INTRAVESICALES DE BCG.

*Recuero S, Franco MC, Sánchez-Pernaute O, Martínez-López JA, Herrero-Beaumont G, Romero-Bueno FI. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos nº42. 28040 Madrid.*

**Introducción:** El denominado síndrome de ASIA (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*), recientemente descrito por Y. Shoenfeld y N. Agmon-Levin, se define por el desarrollo de una respuesta inmune hiperactiva tras la exposición previa a inmunoadyuvantes. Incluye cuatro entidades: 1) siliconosis, 2) síndrome de la guerra del Golfo, 3) síndrome de miofascitis macrofágica y 4) fenómeno postvacunación asociado a adyuvantes, que comparten varios criterios clínicos. La inducción de enfermedades autoinmunes con el adyuvante completo de Freund, que incluye micobacterias muertas, está bien documentada en muchos modelos animales. Por otra parte, las instilaciones intravesicales repetidas de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) están indicadas en el tratamiento del carcinoma urotelial no invasivo de vejiga tras la resección quirúrgica transuretral. En la ficha técnica del producto se describe, dentro de las reacciones adversas poco frecuentes, el desarrollo de síndrome de Reiter, especialmente en pacientes con HLA B27 positivo. Presentamos a continuación, cinco casos de pacientes que han desarrollado otra patología inflamatoria reumatológica tras haber recibido tratamiento con instilaciones intravesicales repetidas de BCG (BCG iiv) por su carcinoma de vejiga.

**Presentación clínica: Caso 1:** Mujer de 64 años tratada con BCG iiv en 1997. Doce años después (2009), desarrolla lesiones eritematovioláceas en manos, pies, nariz y regiones malares (lupus pernio), fotosensibilidad, Raynaud complicado con úlceras digitales, vasculitis leucocitoclástica en miembros inferiores y xerostomía. Los síntomas se asocian a leucopenia, anticuerpos antinucleares (ANA) y anti SS-A (Ro).

**Caso 2:** Varón de 73 años, recibió BCG iiv en marzo de 2012. Un mes después desarrolla dolor en cintura escapular, cervicodorsalgia de características inflamatorias y edema en tobillo y pie derechos asociado a elevación de reactantes de fase aguda (RFA).

**Caso 3:** Mujer de 69 años, tratada con BCG iiv en 2009. Cinco meses después, comienza con una poliartritis simétrica de manos y pies y rigidez matutina superior a una hora. Se asociaba elevación de RFA, factor reumatoide (FR) positivo y títulos elevados de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (aPCC).

**Caso 4:** Mujer de 85 años tratada en Julio de 2008 con BCG iiv. En mayo de 2011 desarrolla una poliartritis crónica simétrica no remitente con afectación de carpos y MCF y rigidez matutina de más de dos horas. Posteriormente, se añade Raynaud no complicado. Se asocia elevación de RFA, ANA positivos y FR y aPCC negativos con capilaroscopia normal.

**Caso 5:** Varón de 75 años, tratado con BCG iiv en diciembre de 2008. Un año después, desarrolla dolor e impotencia funcional de cinturas, manos hinchadas, astenia, sueño no reparador y xerostomía leve. Se objetiva oligoartritis en MCF e IFP. Los síntomas se asociaban a elevación de RFA sin autoanticuerpos.

En todos los casos anteriores se cumplen criterios diagnósticos de ASIA en el contexto de fenómeno postvacunación, incluyendo dos criterios mayores: 1) exposición a estímulo externo con una temporalidad previa al inicio de los síntomas y 2) Aparición de manifestaciones clínicas típicas (mialgias, artralgias/artritis, xerostomía, sueño no reparador). Tres de los casos tienen además dos criterios menores: Presencia de autoanticuerpos y de enfermedad autoinmune.

**Conclusiones:** El desarrollo de manifestaciones reumatológicas autoinflamatorias/autoinmunes tras la exposición a instilaciones intravesicales de BCG debe ser incluido dentro del diagnóstico de ASIA. La realización de un estudio de farmacovigilancia en la población de pacientes que precisan este tratamiento por un carcinoma de vejiga, permitiría caracterizar los rasgos de susceptibilidad para desarrollar este síndrome en este tipo de pacientes.

## Póster 40

### ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: DATOS DE UN REGISTRO LOCAL.

*Campos, J. Sangüesa, C. Méndez, C. García, B. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Manuel de Falla 1 28222. Madrid. España.*

**Introducción:** En el campo de la Artritis Reumatoide (AR), los fármacos biológicos han supuesto un importante avance en el tratamiento de estos pacientes. Según ficha técnica está indicada su administración en combinación con Metotrexato (MTX), en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en adultos cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido MTX (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Sin embargo, pueden administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuo con MTX no sea apropiado. Estos fármacos administrados solos o en combinación con MTX, han demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

**Objetivos:** Analizar y comparar la eficacia anti-TNF en monoterapia en pacientes con AR en la práctica clínica.

**Materiales y métodos:** se utiliza un modelo retrospectivo y descriptivo para analizar una población total de 79 pacientes diagnosticados de AR, de los cuales 20 reciben tratamiento con antiTNF en monoterapia y 19 pacientes reciben tratamiento con FAME + monoterapia, seguidos en el servicio de Reumatología de nuestro hospital entre enero de 2010 y septiembre de 2012. Las variables recogidas fueron edad, sexo y el parámetro de actividad de la enfermedad DAS28.

**Resultados:** Se identifican 79 pacientes diagnosticados de AR, de los cuales 20 reciben tratamiento en monoterapia anti-TNF (17 pacientes con Etanercept (ETN) en monoterapia y 3 con Adalimumab (ADA) en monoterapia), y 69 reciben terapia combinada con anti-TNF + FAME (29 ADA + FAME y 40 ETN + FAME). Se realiza una comparación entre el grupo de monoterapia con ADA con el grupo ADA + FAME y el grupo de monoterapia ETN con el de ETN + FAME, en función del DAS 28, según baja actividad de la enfermedad ( $DAS\ 28 < 3,2$ ) y alta actividad de la enfermedad ( $DAS\ 28 > 3,2$ ), observándose una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo monoterapia ETN frente al de ETN + FAME ( $p=0,0179$ ). Sin embargo, no se ha demostrado una diferencia significativa al comparar pacientes que reciben ADA + FAME con los que reciben ETN + FAME ni pacientes que reciben monoterapia ADA con los que reciben monoterapia ETN.

**Conclusión:** La escasa representación de los estudios recogidos en la literatura sobre la eficacia de los anti-TNF en monoterapia, constituye el punto de partida de los autores del presente estudio, si bien, se reconoce la necesidad de ampliar el número de casos incluidos en el mismo. Asimismo la continuidad del este registro permitirá un análisis comparativo de efectos adversos y supervivencia en pacientes tratados en monoterapia y monoterapia + FAME.

## Póster 41

### EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS EN LA OSTEOGÉNESIS: ANÁLISIS BASADO EN LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE PACIENTES ARTRÓSICOS

Villafuertes E<sup>1</sup>, Tornero-Esteban P<sup>1</sup>, Peralta-Sastre A<sup>1</sup>, Hernández-Molinero M<sup>1</sup>, Lamas JR<sup>1</sup>, Fernández-Gutiérrez B<sup>1</sup> <sup>1</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria S. Carlos (IdISSC). C/Profesor Martín Lagos s/n, 28040, Madrid, España.

**Objetivos:** Las células madre mesenquimales (MSCs) son capaces de autorenovarse y generar múltiples linajes mesodérmicos, lo que las hace adecuadas para los trasplantes celulares autólogos y alogénicos. La artrosis (OA) es una enfermedad discapacitante, caracterizada por el dolor y el daño de los tejidos articulares. Su principal tratamiento se enfoca al uso de analgésicos y antiinflamatorios. Se desconoce el efecto de estos tratamientos en las MSCs, aunque se ha observado que su uso puede interferir en la reparación ósea. En este estudio hemos analizado la osteogénesis de las MSCs de pacientes artrósicos bajo la presencia de tratamientos antiinflamatorios.

**MÉTODOS:** Las MSCs de médula ósea se obtuvieron de 3 pacientes con OA cuando a estos sujetos se les practicaba una operación de reemplazamiento articular de rodilla. Las MSCs se cultivaron bajo estímulos osteogénicos durante 3 semanas. Los análisis de expresión génica se realizaron a 0 y 3 semanas mediante el PAHS-026A RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array (Sabiosciences) de osteogenesis humana, el cual contenía 84 genes relacionados con diferenciación osteogénica. Los análisis histológicos se realizaron mediante la tinción de rojo alizarina S.

Las células se cultivaron en ausencia (grupo control) o presencia de diferentes estímulos antiinflamatorios (25 µg/mL naproxeno, 8 µg/mL celecoxib and 1,5 µg/mL prednisolona) a concentración terapéutica. Se evaluó la viabilidad celular con un ensayo de actividad deshidrogenasa mitocondrial (MTT).

Los resultados se analizaron mediante el test t de Student de los valores replicado de  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  usando el software de análisis de datos RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array (Sabiosciences). Se consideraron diferencias significativas cuando el p valor < 0,05.

**Resultados:** Los datos histológicos corroboran que todos los grupos analizados fueron capaces de diferenciarse ontogénicamente tras 21 días de cultivo bajo estímulos osteogénicos. Además, no se observaron efectos deletéreos en la viabilidad de las MSCs tras estar en presencia de estímulos antiinflamatorios.

En todos los grupos, las MSCs de OA mostraron una sobrerregulación anormal de *TWIST1*, un factor de transcripción negativo de *RUNX2*. Además, se observó una regulación a la baja de genes asociados positivamente con la osteogénesis como *COL15A1*, *COL5A1*, *MINPP1*, *FGFR1*, *EGF*, *VEGFA*, *SMAD3*, *FGF2* y *SERPINH1*.

Las diferencias observadas entre el grupo control y los grupos terapéuticos fueron: el grupo de Naproxeno mostró regulaciones negativas del represor de la osteogénesis *SOX9* y del inductor de la osteogénesis *IGF2*; el grupo de Celecoxib mostró una regulación a la baja del gen asociado a osteoporosis *ITGA1* y una regulación al alza de la proteína ósea *BGLAP*; el grupo de Prednisolona mostró regulaciones negativas de *IGF2* e *ITGA1*.

**Conclusiones:** En este estudio hemos observado anomalías en la expresión de los genes asociados a osteogénesis en las MSCs de pacientes con OA. Nuestros resultados apuntan a una posible interferencia de la diferenciación osteogénica de las MSCs de OA en el contexto de tratamientos antiinflamatorios.

## VASCULITIS C-ANCA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE SAPHO EN TRATAMIENTO anti-TNF

*Blázquez Cañamero, MA; Boteanu, A; Larena, C; Guillén Astete, C; Maldonado Romero, V; Medina Quiñónez, C; Gamir Gamir, ML. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo Km 9.1. Madrid 28034.*

**Introducción:** El empleo de anti-TNF en el manejo de la artritis reumatoide y otras enfermedades reumatológicas inflamatorias, ha sido cada vez mayor en los últimos años. Estos tratamientos han mejorado de forma dramática su pronóstico a mediano y largo plazo. Los efectos secundarios reportados han sido sobre todo, el aumento del riesgo de infecciones, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos (ANA, anti DNA, anti cardiolipina y p-ANCA) y en mucha menor medida aumento de neoplasias. Cada vez se han descrito más casos de vasculitis, sobre todo cutáneas, con el empleo de estos fármacos, aunque también se han utilizado con buenos resultados en el tratamiento de las vasculitis refractarias. Presentamos el caso de una paciente que ha desarrollado una vasculitis c-ANCA con el tratamiento con Infliximab.

**Presentación de caso:** Mujer de 53 años, caucásica, diagnosticada a los 50 años de síndrome de SAPHO en base a oligoartritis asimétrica, osteítis de tórax anterior (gammagrafía con captación de ambas articulaciones esternoclaviculares), hidrosadenitis axial e inguinal (requiriendo exéresis quirúrgica), con HLA-B27, factor reumatoide y ANAs negativos. Recibió inicialmente tratamiento con metotrexato hasta 20 mg/semana, prednisona a dosis bajas y AINEs sin mejoría clínica, por lo que se inició tratamiento con Infliximab con mejoría de la clínica articular y cutánea. Cinco meses después, presenta cuadro de infección respiratoria, con serología IgG a Legionella positiva, suspendiéndose el tratamiento inmunosupresor. A pesar de tratamiento antibiótico adecuado, persistió con clínica respiratoria, objetivándose en las pruebas de imagen nódulos pulmonares bilaterales cavitados. El estudio microbiológico resultó negativo. Posteriormente presentó un bloqueo AV completo (requiriendo la implantación de marcapasos), deterioro de función renal, hemorragia alveolar, lesiones cutáneas vasculíticas, afectación del nervio sural izquierdo y anticuerpos c-ANCA positivos. Ante el diagnóstico de vasculitis c-ANCA, se iniciaron plasmaféresis, pulsos de metilprednisolona y como tratamiento de inducción y mantenimiento ciclofosfamida (CF) intravenosa. Tras nueve ciclos de CF, presentó mejoría clínica con la completa desaparición de los nódulos pulmonares, mejoría de la clínica neurológica aunque manteniendo un deterioro leve de la función renal con sedimento inactivo. A nivel analítico mantuvo niveles elevados de c-ANCA. Tras 17 meses de seguimiento desde el diagnóstico de vasculitis, presentó recaída con un segundo episodio de hemorragia alveolar, requiriendo nuevo ingreso en UVI y tratamiento con plasmaféresis, bolos de metilprednisolona y empleo de Rituximab (1g cada 15 días), con buena respuesta clínica tras el primer ciclo. Actualmente la paciente se encuentra estable cursando con pruebas de función respiratorias normales.

**Discusión:** El desarrollo de vasculitis c-ANCA durante el tratamiento con Infliximab es una complicación poco frecuente. Los reportes de este tipo de casos en la literatura son anecdóticos a nivel mundial. En la mayoría de los casos descritos, la vasculitis inducida por antiTNF ha cursado con afectación exclusivamente cutánea con mejoría tras la suspensión del tratamiento biológico o empleo de tratamiento inmunosupresor habitual (corticoesteroides, ciclofosfamida). En nuestro caso, se trata de una vasculitis c-ANCA con afectación multiorgánica con fallo secundario al tratamiento con ciclofosfamida, que ha requerido empleo de terapias anti CD20. El uso de antiTNF como tratamiento



## Póster 43

### OSTEOMIELITIS SACRO-COCCÍGEA EN PACIENTE CON INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN

*I. Llorente Cubas<sup>1</sup>, L. Sala Icardo<sup>1</sup>, A. Gutiérrez<sup>2</sup>, N. Gómez<sup>3</sup>, E. Ocon<sup>3</sup>, E. Vicente Rabaneda<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Servicio de Reumatología, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna y <sup>3</sup>Servicio Radiodiagnóstico del Hospital de La Princesa. Madrid.*

**Introducción:** Las osteomielitis (OM) son procesos infecciosos óseos, que aunque pueden afectar a cualquier hueso de nuestro esqueleto, rara vez se localizan en el sacro. La mayoría de las OM sacras están relacionadas con úlceras locales y/o patología cercana como procesos o intervenciones ginecológicas o enfermedad inflamatoria intestinal. Las OM sacro-coccígeas de origen hematógeno, por su rareza, habitualmente se diagnostican de forma tardía tras cursar con dolor local crónico durante meses. Presentamos el caso de una OM sacro-coccígea que consideramos de especial interés.

**Presentación Clínica:** Mujer de 87 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, neutropenia crónica idiopática y prótesis de cadera derecha hace 5 años, que ingresa en nuestro servicio por presentar dolor lumbo-sacro de 4 meses de evolución acompañado de fiebre en el último mes. El dolor, de inicio subagudo, fue aumentando progresivamente de intensidad hasta hacerse de reposo, sin conseguirse control adecuado con tratamiento con diversos analgésicos y AINES. Como antecedente previo al cuadro, presentó una infección urinaria por *Enterobacter cloacae* tratada con fosfomicina, de sensibilidad confirmada, durante 2 días. En la valoración en Urgencias se documenta fiebre de 38°C, la exploración física general era normal y presentaba apofisalgia L4-L5 sin objetivarse déficit neurológico, ni vascular. En las pruebas complementarias realizadas destacaban leucocitosis 16.000 (N: 70%), VSG 117 y PCR: 32 mg/dl. Hemocultivos negativos. Urocultivo >100.000 col. de *Enterococcus faecium* sensible a Vancomicina y Ciprofloxacina y resistente a Ampicilina. El ecocardiograma fue normal. La Rx de columna lumbar mostró cambios degenerativos. La RM de columna lumbar objetivó signos de severa espondiloartropatía degenerativa, con estenosis del canal lumbar. Ante la persistencia del dolor y la elevación de VSG y PCR, se realizó una gammagrafía ósea con gadolinio para descartar una complicación infecciosa ósea, que mostró captación osteogénica a nivel sacro-coccígeo. La paciente fue tratada 1 semana con vancomicina i.v. y posteriormente con ceftriaxona i.v. 4 semanas, continuando 4 semanas más con ciprofloxacino oral con remisión del dolor y normalización de los reactantes de fase aguda.

**Conclusión:** La osteomielitis sacro-coccígea de origen hematógeno es un proceso de diagnóstico frecuentemente tardío, ya que la falta de especificidad de su cuadro clínico requiere un alto índice de sospecha clínica.

## Póster 44

### EFICACIA DE RITUXIMAB EN SÍNDROME DE SJÖGREN ASOCIADO CON AMILOIDOSIS PULMONAR

*Enrique Calvo Aranda, Gemma María Mora Ortega, Santiago Muñoz Fernández. Hospital Universitario Infanta Sofía. Paseo de Europa, 34. San Sebastián de los Reyes. 28702. Madrid.*

**Introducción:** Compromiso pulmonar en Sjögren difícil de tratar y en ocasiones fatal. La amiloidosis puede presentarse en casos graves y complica el curso. Agentes biológicos como rituximab podrían resultar eficaces en pacientes seleccionados y considerarse en control de manifestaciones sistémicas, incluso si amiloidosis concomitante.

**Presentación clínica:** Mujer, 54 años, ex-fumadora, hipotiroidismo, síndrome depresivo, cáncer de cérvix en remisión. Una hija lupus y 2 hijos Crohn. 2 años de xerofthalmia, xerostomía, astenia, pérdida de peso, artralgiás, rigidez matutina, distermia. Último año, dolor torácico inespecífico y esputos sanguinolentos aislados. Xerosis, irritación conjuntival, grietas linguales, edema submandibular. Leucopenia, anemia, hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia, positividad FR, ANA, anti-Ro, anti-La. Schirmer y biopsia glandular salival compatibles. Tras pruebas: amiloidosis pulmonar (AP) nodular y neumonía intersticial linfocítica (NIL). Corticoides e hidroxicloroquina iniciales sin cambios significativos. Demostrado compromiso pulmonar, 2 dosis de 1 g de rituximab, separadas 14 días. Al año (2 ciclos separados 6 meses), función y lesiones pulmonares estables; analíticas normalizadas; mejoría en síntomas glandulares y astenia; retirada de corticoides.

**Conclusiones:** Primer informe de rituximab en Sjögren con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y AP. Porcentaje significativo de EPI asocian AP, agravando pronóstico de Sjögren. Inmunomoduladores tradicionales han demostrado eficacia variable. Un año tras inicio de tratamiento, enfermedad controlada sin corticoides, buena tolerancia, no efectos adversos significativos. Rituximab puede mejorar resultados de ciertos pacientes.

medad pulmonar intersticial (EPI) y AP. Porcentaje significativo de EPI asocian AP, agravando pronóstico de Sjögren. Inmunomoduladores tradicionales han demostrado eficacia variable. Un año tras inicio de tratamiento, enfermedad controlada sin corticoides, buena tolerancia, no efectos adversos significativos. Rituximab puede mejorar resultados de ciertos pacientes.

## Póster 45

### EL REUMATÓLOGO CONSULTOR. PROYECTO DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL REUMATOLOGÍA-ATENCIÓN PRIMARIA.

*Enrique Calvo Aranda<sup>1</sup>, Óscar Illera<sup>1</sup>, Santiago Muñoz Fernández<sup>1</sup>, Olga Monedo Pérez<sup>2</sup>, María Luisa Galán Leal<sup>3</sup>, Marta Sánchez-Celaya del Pozo<sup>4</sup>.* <sup>1</sup>Sección de Reumatología Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. 28702. <sup>2</sup>Médico de Familia Consultorio Local Cobeña (Centro de Salud Algete). 28863. <sup>3</sup>Directora Centro de Salud Rosa Luxemburgo, San Sebastián de los Reyes. 28702. <sup>4</sup>Directora Continuidad Asistencial Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. 28702.

**Objetivos:** Evaluar actividad y rentabilidad clínica de proyecto de continuidad asistencial con presencia de reumatólogo consultor en centros de salud (CS) de área de influencia de Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS). Evaluar satisfacción de profesionales implicados. Optimizar recursos y eficiencia en resolución de procesos. Aumentar capacitación de MAP en valoración de patología reumatológica. Aproximar consulta de reumatología a realidad de Primaria y necesidades de usuarios.

**Métodos:** Proyecto de interconsulta con Reumatología HUIS y CS de área. **Actuación:** 1) Definición de responsabilidades, ámbito de trabajo. 2) Coordinación de tareas. Presentación a profesionales de CS. Criterios de derivación. Valoración de necesidades, coordinación en prestación de recursos. 3) Diseño de procedimientos. Apertura de agendas de citación, coordinación de accesos en ambos niveles. 4) Proceso asistencial. Valoración conjunta, comunicación inmediata entre niveles. Coordinación en procedimientos diagnóstico-terapéuticos. 5) Reversión del proceso a profesionales implicados. Diseño conjunto de actividades docentes. **Variables:** indicadores descriptivos relevantes. **Análisis datos:** prospectivo, simultáneo en ambos CS, febrero-octubre 2012. Historia clínica, hoja Excel.

**Resultados:** 6 sesiones; 1 formación continuada acreditada. Pacientes citados 197. Incomparecientes 16/197 (8%). Pacientes con pruebas necesarias 126/181 (69%). Principales motivos de consulta: omalgia 39 (22%), gonalgia 30 (17%), lumbalgia 21 (12%). Pacientes con técnica en consulta 75/181 (41%): 74 infiltraciones, 11 ecografías, 4 artrocentesis. Alta resolución 110/181 (61%). Derivados a otro servicio 39 (22%). Derivados a Reumatología 26/181 (14%).

**CONCLUSIONES:** La mayoría de enfermos llegan con pruebas necesarias solicitadas por MAP. La patología más frecuente fue omalgia. Menos de un tercio de sujetos requirió derivación a consultas de Reumatología. Más de la mitad de los pacientes tuvieron alta resolución, con gran número de técnicas realizadas por reumatólogo.

# Premios Armando Laffon

## 1.- PREMIO AL MEJOR TRABAJO CLÍNICO:

Dr. Eugenio de Miguel Mendieta, por el artículo publicado en *Annals of Rheumatic Diseases* "Diagnostic accuracy of entheses ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis".

Referencia: Eugenio de Miguel, Santiago Muñoz-Fernández, Concepción Castillo, Tatiana Cobo-Ibáñez, Emilio Martín-Mola. Diagnostic accuracy of entheses ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann of Rheum Dis* 2011; 70: 434-439.

## 2.- PREMIO AL MEJOR TRABAJO BÁSICO:

Dr. Luis Rodríguez Rodríguez, et al por el artículo publicado en *Arthritis & Rheumatism* "The PTPN22 R263Q Polymorphism Is a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis in Caucasian CaseControl Samples".

Referencia: Luis Rodríguez-Rodríguez, Wan Rohani Wan Taib, Ruth Topless, Sophia Steer, Mariía F. González-Escribano, Alejandro Balsa, Dora Pascual-Salcedo, Miguel A. González-Gay, Enrique Raya, Benjamín Fernández-Gutiérrez, Isidoro González-Álvaro, Nunzio Bottini, Torsten Witte, Marte K. Viken, Marieke J. H. Coenen, Piet van Riel, Barbara Franke, Martin den Heijer, Timothy Radstake, Paul Wordsworth, Benedicte A. Lie, Tony R. Merriman y Javier Martín. The PTPN22 R263Q Polymorphism Is a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis in Caucasian Case-Control Samples. *Arthritis & Rheum* 2011; 63 (2): 365-372 - DOI 10.1002/art.30145.

**3.- PREMIO EXTRAORDINARIO** al "Proyecto ESPERANZA", porque tres de los trabajos finalistas al premio al mejor trabajo clínico eran sub-estudios de este proyecto.

Referencias:

3.1. Eugenio de Miguel, Santiago Muñoz-Fernández, Concepción Castillo, Tatiana Cobo-Ibáñez, Emilio Martín-Mola. Diagnostic accuracy of entheses ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 434-439.

3.2. E. de Miguel, S. Falcao, C. Castillo, C. Plasencia, M. García, J C. Branco, E. Martín-Mola. Enthesis erosion in spondyloarthritis is not a persistent structural lesion. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2008-10.

3.3. Muñoz-Fernández S, Carmona L, Collantes E, Mulero J, García-Yébenes MJ, de Miguel E, Almodovar R, Fernández-Carballido C, Llorente JF, Gobbo M; Esperanza Group. A model for the development and implementation of a national plan for the optimal management of early spondyloarthritis: the Esperanza Program. *Ann Rheum Dis* 2011;70:827-30.

## 4.- PREMIO AL MEJOR TRABAJO DE RESIDENTES:

**Este premio ha quedado desierto al no participar ningún trabajo en esta categoría.**

## Diagnostic accuracy of enthesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis

Eugenio de Miguel,<sup>1</sup> Santiago Muñoz-Fernández,<sup>2</sup> Concepción Castillo,<sup>1</sup> Tatiana Cobo-Ibáñez,<sup>2</sup> Emilio Martín-Mola<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

<sup>2</sup> Rheumatology Unit, Hospital Infanta Sofía, Madrid, Spain

**Correspondence to**  
Dr Eugenio de Miguel,  
Rheumatology Unit, Hospital  
Universitario La Paz,  
P<sup>o</sup> de la Castellana 261,  
28046 Madrid, Spain;  
eugenio.demiguel@gmail.com

Accepted 28 September 2010  
Published Online First  
3 December 2010

### ABSTRACT

**Objective** To determine the sensitivity and specificity of enthesis ultrasound for the diagnostic classification of early spondyloarthritis.

**Methods** A cross-sectional, blinded and controlled study. Standardised bilateral ultrasound of six entheses (Madrid sonography enthesitis index (MASEI)) was performed. Accepted diagnostic classification criteria were used as the gold standard. Validity was analysed by receiver operating characteristic (ROC) curves. Values of  $p < 0.05$  were considered significant.

**Results** 113 early spondyloarthritis patients were included (58 women/55 men), 57 non-inflammatory control individuals (29 women/28 men) and 24 inflammatory control individuals (11 women/13 men). The evolution time of spondyloarthritis was  $10.9 \pm 7.1$  months. At least some grade of sacroiliitis on x-ray was present in 59 patients, but only five fulfilled the radiographic sacroiliitis New York criteria. Human leucocyte antigen B27 (HLA-B27) was positive in 42% of patients. No statistical differences were found for the enthesis score among diagnostic spondyloarthritis subtypes form of presentation (axial, peripheral or mixed) or HLA-B27 positivity. The MASEI score achieved statistical significance for gender. The ultrasound score was  $23.36 \pm 11.40$  (mean  $\pm$  SD) in spondyloarthritis patients and  $12.26 \pm 6.85$  and  $16.04 \pm 9.94$  in the non-inflammatory and inflammatory control groups ( $p < 0.001$ ), respectively. The ROC area under the curve was 0.82, and a cut-off point of  $\geq 20$  points achieved a likelihood ratio of 5.30 and a specificity of 89.47%.

**Conclusions** Entheses are affected early in spondyloarthritis, and the incidence of involvement is higher in men and independent of the spondyloarthritis diagnostic subtype, HLA-B27 status or presentation pattern. The enthesis ultrasound score seems to have diagnostic accuracy and may be useful for improving the diagnostic accuracy of early spondyloarthritis.

Spondyloarthritis is made up of a group of chronic inflammatory diseases that share clinical manifestations and an association with human leucocyte antigen B27 (HLA-B27). The established classification criteria for spondyloarthritis rely on the combination of clinical symptoms with unequivocal radiographic sacroiliitis.<sup>1</sup> However, x-rays are often normal when symptoms first arise, and the diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) is commonly delayed by an average of 6–9 years after the onset of symptoms.<sup>2–4</sup> In addition, at 10 years from first presentation, 25–35% of patients still do not have radiographic sacroiliitis.<sup>4</sup>

Until recently, therapeutic options for patients with spondyloarthritis were very limited, but this

has changed since the introduction of anti-tumour necrosis factor therapies, which have been demonstrated to reduce disease activity, including metrological parameters.<sup>5–10</sup> Therefore, reducing the time between the onset of spondyloarthritis and its diagnosis could be crucial to improving outcomes.

MRI has recently evolved as an important diagnostic tool for patients without definitive radiographic sacroiliitis. In two studies, active inflammation of the sacroiliac joints on MRI was shown to precede the development of radiographic sacroiliitis by 3<sup>11</sup> and 8 years<sup>12</sup> in a percentage of patients, thereby supporting the validity of MRI as an appropriate imaging instrument for early disease. MRI has thus recently been included in the new Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria for the classification of axial spondyloarthritis.<sup>13</sup>

However, the inflammatory involvement of the entheses, a characteristic feature of spondyloarthritis,<sup>14</sup> is undervalued in the effort to improve the early diagnosis of spondyloarthritis. In this sense, a non-invasive test would be desirable. Peripheral enthesitis produces pain but may also be asymptomatic, and the clinical examination lacks sensitivity and specificity, as has been demonstrated by several studies comparing clinical evaluations with new imaging techniques.<sup>15–17</sup> To date, MRI and special ultrasound have remained the most accurate imaging techniques for assessing enthesis inflammatory processes. We have previously demonstrated that the Madrid sonography enthesitis index (MASEI) is useful for discriminating patients with long-standing spondyloarthritis.<sup>18</sup> However, access to an MRI is often restricted because of the high cost and low availability, the opposite scenario for ultrasonography, a diagnostic tool that is readily available in many rheumatology settings. Furthermore, it has been suggested that ultrasound might be superior to MRI for detecting early signs of enthesopathy.<sup>19–21</sup> The aim of this study was to explore the accuracy of entheses ultrasound examinations for the early diagnostic classification of spondyloarthritis patients.

### METHODS

We performed a case control standardised entheses ultrasound study in patients attending an early referral programme for spondyloarthritis and controls in a cross-sectional baseline evaluation.

The study was conducted according to local regulations and the Declaration of Helsinki, and local approval was obtained from the ethical committee

and institutional review board of our hospital. All patients and controls signed an informed consent.

#### Patients

The patient sample had a mixed probability of either having or not having the disease. All were selected consecutively from individuals attending the early spondyloarthritis unit (ESU) at our hospital.

The ESU sees patients from eight primary care centres, corresponding to an area of 242 784 inhabitants, as part of the ESPERANZA programme, a nationwide health management programme designed to provide excellence in care for early spondyloarthritis.<sup>22</sup> The referral criteria included: (1) age below 45 years; (2) symptom duration between 3 and 24 months; and (3) at least one of the following: (a) inflammatory low back pain, defined as at least two of the following: insidious onset, morning stiffness for more than 30 min or clear improvement of the symptoms with physical activity but not relieved by rest, (b) asymmetric arthritis, preferably of the lower limbs or (c) low back pain or arthralgia and at least one of the following: psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD), anterior uveitis, a family history of spondylitis, psoriasis, radiographic sacroiliitis or HLA-B27-positive status. During the course of the study, 156 patients were referred to our department from participating centres. Of these, 43 were excluded from the study for the following reasons: evolution time greater than 24 months;<sup>23</sup> diseases other than spondyloarthritis;<sup>13</sup> did not meet the clinical criteria for spondyloarthritis<sup>11</sup> and unwilling to provide consent or did not complete follow-up studies.<sup>10</sup>

#### Controls

Non-inflammatory controls were apparently healthy persons, selected among hospital workers and friends of patients, all of whom volunteered to participate after receiving an explanation of the procedure. In addition, we selected nine patients with non-inflammatory lumbar pain from our general clinic and 15 patients with posterior uveitis unrelated to spondyloarthritis. Once patients were identified, controls were selected to match for both sex and age of patients.

Inflammatory controls were patients of the ESPERANZA study that met the inclusion criteria for early spondyloarthritis, but did not meet spondyloarthritis diagnostic criteria.

#### Differential diagnosis

For patients who fulfilled the referral criteria, ESU rheumatologists performed a prospective detailed medical history and examination, both general and rheumatological, as well as joint counts and the Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score entheses index. In addition, laboratory and x-ray studies were performed that included a complete blood cell count, biochemistry, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, HLA-B27, rheumatoid factor, antinuclear antibodies, as well as radiographs of the pelvis, cervical, dorsal and lumbar spine. Healthy controls (friends of hospital workers or patients) without any known inflammatory or mechanical musculoskeletal disease were invited to participate. For ethical reasons, no analytical or radiological studies, only anamnesis, was performed on the healthy control group.

#### Ultrasonography studies

All subjects underwent an ultrasound examination to obtain a MASEI score, as previously described.<sup>18</sup> The MASEI score systematically explored six bilateral entheses locations in

each patient, including the proximal plantar fascia, distal Achilles tendon, distal and proximal patellar ligament, distal quadriceps and brachial triceps tendons. Enthesis thickness, structure, calcification/bone proliferation, erosion, bursa and power Doppler signal in the cortical bone profile, tendon and bursa are scored (figure 1). The MASEI score is a weighted score previously calculated by logistic regression that overestimates the score of three elemental lesions: calcification (0–3), Doppler (0 or 3) and erosion (0 or 3), while scoring tendon structure, tendon thickness and bursa as either a 0 or 1.<sup>18</sup> The score range is 0–136.

Ultrasonography was performed by one rheumatologist trained in entheses ultrasound using a Logiq 9 machine (General Electric, Wauwatosa, Wisconsin USA) with a linear probe at 9–14 MHz. The ultrasound examiner was blinded to the status of the subject being tested. All participants were asked not to communicate with the ultrasound examiner.

#### Gold standard

All subjects were classified as either having or not having one of the spondyloarthritis subtypes, as follows: (1) AS if they fulfilled the modified New York criteria;<sup>1</sup> (2) psoriatic arthritis if they fulfilled the classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR);<sup>25</sup> (3) spondyloarthritis without definitive radiographic sacroiliitis (at least bilateral grade II or unilateral grade III) and undifferentiated spondyloarthritis if the European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis were fulfilled without any other specific diagnostic criteria;<sup>24</sup> (4) reactive arthritis if the patient fulfilled the ESSG criteria or had arthritis, confirmed by a rheumatologist, with recent evidence of related infection; (5) arthritis-associated IBD if IBD was present in a patient with the New York criteria or ESSG criteria; and (6) anterior uveitis if it had been diagnosed by an ophthalmologist. The diagnosis of IBD required typical histological findings of Crohn's disease or ulcerative colitis.

#### Analysis

Quantitative data are expressed as the mean±SD, and qualitative data are expressed as percentages. One-way analysis of variance (ANOVA) analysis was performed to study the differences in the mean MASEI score between groups. A Student's *t* test was used to test comparisons between each group. Pearson's correlation coefficient was used for the analysis of correlation. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to calculate the different levels of sensitivity, specificity and likelihood ratio (LR) at every cut-off point. Values of *p*<0.05 were considered to be significant.

## RESULTS

#### Demographic data

The study sample included 57 non-inflammatory control subjects and 137 successive patients: 113 early spondyloarthritis patients (cases) and 24 patients who had inflammatory low back pain or arthritis (inflammatory controls), all of whom were similar in age and gender, as shown in table 1. The 24 inflammatory controls fulfilled the early spondyloarthritis inclusion criteria but did not meet spondyloarthritis diagnostic classification criteria (11 women and 13 men with a mean age of 32±8 years).

The average evolution time of the spondyloarthritis group was 10.9±7.1 months. The mean BASDAI was 4.96±2.13, the Bath ankylosing spondylitis functional index was 4.56±2.05,

## Extended report



**Figure 1** Ultrasonographic appearance of enthesal insertions. (A) Achilles entheses, longitudinal view, Doppler in bursa and tendon entheses, and erosion with Doppler signal (arrow). (B) Erosion, transverse view (arrow), same patient in image A. (C) Achilles tendon entheses, calcification grade II, longitudinal view (\*). (D) Distal patellar entheses, longitudinal view, panoramic, abnormally hypoechoic (loss of normal fibrillar architecture) and thickened tendon at its bone attachment (arrow head). (E) and (F) Proximal patellar entheses insertion with an erosion (arrow), (E) longitudinal view and (F) short axis.

**Table 1** Demographic data and results of the ultrasound score

	Controls	Spondyloarthritis patients
Subjects	57	113
Female/male	29/28	58/55
Age, years (mean±SD)	36.17±9.8	32.69±7.52
Age range, years	20-66	18-64
MASEI score (mean±SD)	12.26±6.85	23.38±11.40*
Male	14.20±7.51**	28.67±11.24*
Female	8.61±4.47**	18.32±9.09*
Ossification	7.29±2.86	9.73±4.79*
Structure	2.71±1.96	3.02±2.13
Thickness	0.94±1.03	0.79±1.28
Erosion	0.53±1.18	3.08±3.83*
Bursa	0.71±1.21	1.35±1.39
Doppler	0.18±0.72	5.39±6.17*

\*p<0.01 between cases and controls and between spondyloarthritis men and women.

\*\*p<0.5 between control men and women.  
MASEI, Madrid Sonography Enthesitis Index.

erythrocyte sedimentation rate was 10.19±10.22 and C-reactive protein was 8.76±13.60.

Radiographic sacroiliitis was present in 59 patients (55.1%), and 24 had bilateral sacroiliitis (22.5%), but only five patients fulfilled the radiographic sacroiliitis spondyloarthritis New York modified criteria. Eighteen fulfilled the psoriasis CASPAR criteria, four had arthritis-associated IBD, three had reactive arthritis and 83 had undifferentiated spondyloarthritis. HLA-B27 positivity was found in 42% of the patients. In total, 113 patients fulfilled the criteria for any spondyloarthritis.

### Ultrasound results

#### Differences between spondyloarthritis groups

The MASEI score was as follows (mean±SD): 22.20±7.22 in AS, 24.25±10.71 in undifferentiated spondyloarthritis, 19.00±6.00 in

reactive arthritis, 26.75±27.93 in IBD and 19.56±11.70 in psoriatic arthritis. In the control group, the ultrasound score was 12.26±6.85, and the difference was statistically significant compared with general spondyloarthritis patients (p<0.001) and versus all spondyloarthritis subtypes, with the exception of reactive arthritis (p=0.101). By ANOVA analysis, there were no statistical differences among entheses scores between different diagnostic subtype classification criteria of patients.

In parallel with the subdivision of their disease into classic diagnostic subtypes, spondyloarthritis patients were also classified as having axial, peripheral or mixed presentation forms, according to the clinical distribution pattern. There were no statistical differences between the clinical presentation patterns and the global scores or elemental lesions (table 2).

When we analysed the entheses ultrasound scores between HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients, there was no statistical difference (24.67±13.49 in HLA-B27-negative and 24.59±9.76 in HLA-B27-positive groups).

One important finding related to gender in early spondyloarthritis patients. The global MASEI score and the elemental lesions, except for the bursa, demonstrated significant statistical differences between men and women.

#### Ultrasound validity

The value of the ultrasound score was 23.36±11.40 (mean±SD) in spondyloarthritis patients, 12.26±6.85 in the non-inflammatory control group (p<0.001 vs spondyloarthritis patients) and 16.04±9.94 in the inflammatory control group (p<0.01 vs spondyloarthritis patients); ANOVA analysis between groups achieved statistical significance (p<0.001). Patient inflammatory findings that fulfilled early spondyloarthritis inclusion criteria and that either met or did not meet spondyloarthritis diagnostic classification criteria are shown in table 3. Table 4 shows the different sensitivity, specificity, accuracy and LR for the different

**Table 2** Ultrasound MASEI score and elemental lesions in early spondyloarthritis and in the different presentation patterns

Score (global/elemental lesions)	Early spondyloarthritis patients (n=113)			
	Total group (n=113)	Axial (n=72)	Peripheral (n=13)	Mixed (n=28)
MASEI score	23.36±11.40	23.44±12.18	23.23±10.23	21.42±8.43
Ossification	9.73±4.79	9.71±5.08	9.85±3.73	9.08±1.68
Structure	3.02±2.13	2.59±1.91	2.92±1.94	3.75±2.09
Thickness	0.79±1.28	0.50±0.97	0.96±1.45	0.58±0.79
Erosion	3.08±3.83	3.13±3.79	3.26±4.15	2.5±4.01
Bursa	1.35±1.39	1.40±1.43	1.46±1.36	1.00±1.41
Doppler	5.38±6.17	6.09±6.95	4.77±4.96	4.50±5.35

Analysis of variance p values of all comparisons were over 0.05. MASEI, Madrid Sonography Enthesitis Index.

**Table 3** Enthesis affection in patients who meet inclusion criteria but either fulfilled or did not fulfil spondyloarthritis diagnostic classification criteria

	Spondyloarthritis (n=113)	Non-spondyloarthritis (n=23)	Significance
MASEI score	23.36±11.40	16.04±9.94	0.01*
Ossification	9.73±4.79	7.37±3.05	0.01*
Structure	3.02±2.13	3.08±2.00	0.88
Thickness	0.79±1.28	0.92±0.97	0.58
Erosion	3.08±3.83	2.25±5.18	0.46
Bursa	1.35±1.39	0.67±1.20	0.02*
Doppler	5.38±6.17	1.75±4.33	0.01*

MASEI, Madrid Sonography Enthesitis Index.

cut-off points of the MASEI score for early spondyloarthritis. The ROC area under the curve was 0.82 (95% CI 0.75 to 0.89). The choice of cut-off point is not simple; it depends on whether the objective is sensitivity or specificity. In table 4, we show different cut-off points to facilitate the selection depending on its intended clinical purpose. When we compared the spondyloarthritis patient group with the group of patients who had inflammatory low back pain or arthritis but without diagnostic classification criteria, the area under the ROC curve was 0.73 (95% CI 0.61 to 0.85) and the cut-off point of 20 had a sensitivity of 53.1%, a specificity of 83.3% and a positive LR of 3.26.

## DISCUSSION

There is a growing interest in early diagnoses for patients with spondyloarthritis, especially because more effective treatment options are currently available. There are compelling data demonstrating that many patients with AS often do not show radiographic evidence of sacroiliitis at the start of their illness and for many years thereafter because of the time it takes to evolve. Moreover, better classification criteria are needed to avoid misclassification in clinical studies or drug trials of patients with early disease, particularly in patients at the preradiographic stage. As a result, new ASAS classification criteria have recently been presented<sup>15</sup> with good results. However, the current sets of criteria undervalue either entheses or exclude them entirely. This can be an important lost opportunity because all experts agree that enthesitis is a hallmark of spondyloarthritis. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the prevalence of ultrasound entheses lesions in early spondyloarthritis and the validity of its subsequent criterion for the diagnosis of spondyloarthritis.

Our hypothesis was that if enthesitis is a true hallmark of spondyloarthritis, and if enthesitis ultrasound is a sensible,<sup>15-17</sup> specific,<sup>16 18 25</sup> and reliable tool,<sup>16 18 26 27</sup> then ultrasound can be used to improve the accuracy of the spondyloarthritis

classification diagnosis. There are interesting previous data suggesting that B mode ultrasound combined with Doppler ultrasound allowed for the detection of peripheral enthesitis in a majority of spondyloarthritis patients, thereby differentiating them from control populations; this finding could be very useful for the diagnosis of spondyloarthritis.<sup>16 18 28</sup> Our study goes one step further to describe its utility in an early spondyloarthritis cohort.

Our study represented a sample of early spondyloarthritis patients with a mean symptomatic evolution time of 10.9 months (range 3-23 months) and a low prevalence of radiological findings; only five patients (4.4%) had radiographic sacroiliitis of bilateral grade 2 or unilateral grades 3 or 4. This percentage is lower than others have previously reported, but our patients were specifically asked about the time of evolution at their first visit. Viewed another way, our cohort is interesting because it represents patients in a non-radiographic stage and demonstrates that enthesitis ultrasound can reveal frequent and characteristic alterations in early spondyloarthritis. This early involvement of entheses is in agreement with the GESPIC cohort, which showed that enthesitis occurs frequently in early disease, even in non-radiographic spondyloarthritis.<sup>29</sup>

The data presented in table 2 are relevant because a previous publication reported that the presence of enthesal involvement is independent of spondyloarthritis subtype. The study was conducted in spondyloarthritis patients with a mean evolution time of 16 years.<sup>16</sup> Confirmation of the same result in an early cohort is of interest to evaluate the use of ultrasound for early diagnosis because we validated its use independent of the axial or peripheral presentation pattern. In our study, there were no statistical differences between groups for the global MASEI score or for any elemental lesion. Analysis of each individual elemental lesion has not been reported in previous publications.

The gender-matched subanalysis of this study revealed that women had significantly fewer lesions in entheses than men, including for spondyloarthritis patients. In a previous study, we demonstrated that entheses alterations achieved statistical differences in control men compared with women, but this difference disappeared in spondyloarthritis patients.<sup>18</sup> The patients in that study all had established spondyloarthritis with a 15-year mean evolution time and were seen in a hospital; a scenario that probably biased a selection for patients with the worst evolution, especially for women. In this early cohort, entheses ultrasound lesions were more severe in men, as occurs in radiological spondyloarthritis affection.<sup>25</sup> As a result of this observation, future studies, including a control population, should be gender matched.

There was no significant difference in the ultrasound entheses scores between HLA-B27-positive and HLA-B27-negative

## Extended report

**Table 4** Determination of cut-off levels and the area under the ROC curve

Cut-off point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Correctly classified (%)	LR-positive	LR-negative
≥3	100.00	0.00	66.47	1.00	
≥4	100.00	3.51	67.65	1.04	0.00
≥5	100.00	8.77	69.41	1.10	0.00
≥6	98.23	14.04	70.00	1.14	0.13
≥7	97.35	19.30	71.18	1.21	0.14
≥8	94.69	29.82	72.94	1.35	0.18
≥9	93.81	33.33	73.53	1.41	0.19
≥10	92.92	38.60	74.71	1.51	0.18
≥11	92.04	47.37	77.06	1.75	0.17
≥12	88.50	49.12	75.29	1.74	0.23
≥13	86.73	56.14	76.47	1.98	0.24
≥14	81.42	63.16	75.29	2.21	0.29
≥15	78.76	66.67	74.71	2.36	0.32
≥16	76.99	68.42	74.12	2.44	0.34
≥17	73.45	77.19	74.71	3.22	0.34
≥18	67.26	84.21	72.94	4.26	0.39
≥19	61.06	85.96	69.41	4.35	0.45
≥20	55.75	89.47	67.06	5.30	0.49
≥21	53.10	92.98	66.47	7.57	0.50
≥22	49.56	92.98	64.12	7.06	0.54
≥23	45.13	94.74	61.76	8.57	0.58
≥24	41.59	94.74	59.41	7.90	0.62
≥25	36.28	94.74	55.88	6.89	0.67
≥26	33.63	94.74	54.12	6.39	0.70
≥28	28.32	98.25	51.76	16.14	0.73
≥29	27.43	98.25	51.18	15.64	0.74
≥30	23.89	98.25	48.82	13.62	0.77
≥31	23.01	98.25	48.24	13.11	0.78
≥33	20.35	98.25	46.47	11.60	0.81
≥34	17.70	98.25	44.71	10.09	0.84
≥35	16.81	98.25	44.12	9.58	0.85
≥36	15.93	98.25	43.53	9.08	0.86
≥37	12.39	98.25	41.18	7.06	0.89
≥38	11.50	98.25	40.59	6.56	0.90
≥39	10.62	98.25	40.00	6.05	0.91
≥40	8.85	98.25	38.82	5.04	0.93
≥41	8.19	98.25	37.06	3.53	0.95
≥45	6.19	100.00	37.65		0.94
≥46	5.31	100.00	37.06		0.95
≥49	3.54	100.00	35.88		0.96
≥50	2.65	100.00	35.29		0.97
≥58	1.77	100.00	34.71		0.98
≥68	0.88	100.00	34.12		0.99
≥69	0.00	100.00	33.53		1.00

Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.82, and SE was 0.033 (95% CI 0.75 to 0.89). LR, likelihood ratio.

patients with regard to the involvement of elemental lesions. Similar data were recently presented regarding either the modified Stoke AS spine score or the proportion of patients with syndesmophytes.<sup>29</sup>

The main objective of this study was to explore the accuracy of enthesitis ultrasound examination. Validity was evaluated by sensitivity and specificity. Sensitivity is the proportion of true positives that are correctly identified by a test, whereas specificity is the proportion of true negatives that are correctly identified by a test. The choice for the cut-off point is not simple; it depends on whether the test objective is for a very sensitive test to detect mostly diseased individuals or for a very specific test to rule out the disease in mostly healthy individuals. An ideal test would have 100% sensitivity and specificity. However, this is rarely possible, and as sensitivity increases, specificity often decreases. We therefore calculated the LR, using LR-positive (sensitivity/1-specificity) and LR-negative (1-sensitivity/specificity). An LR above 10 or below 0.1 is considered to be strong

evidence, respectively, to rule in or rule out a diagnosis in most circumstances. An LR of 5–10 and 0.1–0.2 generates moderate shifts in pretest and post-test probabilities, an LR of 2–5 and 0.5–0.2 generates small (but sometimes important) changes in probability and an LR of 1–2 and 0.5–1 alters the probability to a small (and rarely important) degree. In this sense, a cut-off point of 20 points or more, which achieved an LR positivity greater than 5 with a specificity near 90% or higher (see table 4), might be the best cut-off point. In the original MASEI score, in long-standing spondyloarthritis, an LR positivity above 5 was achieved with a score of 20 or greater.

A limitation of this validity study that must be noted is the high percentage of undifferentiated spondyloarthritis and the use of the ESSG criteria as a gold standard for this subtype of spondyloarthritis. The new ASAS criteria should probably currently be used, but the new ASAS criteria did not exist when the study was designed 3 years ago, and the ESSG had been validated and used in early spondyloarthritis studies.<sup>24</sup>



Nevertheless, the mean time of evolution for the reference cohort of the new ASAS criteria was 6 years, which is not truly an early spondyloarthritis cohort. A second limitation of this study is that ultrasound alone is not sufficient to make the diagnosis of spondyloarthritis; for example, a pretest probability of 5% is increased by a positive MASEI score by only 20%. However, when used in a clinical setting or in a core set with more signs or symptoms, the ultrasound results might be decisive. A third limitation of this study is that we did not test other enthesopathy or inflammatory arthritis diseases as controls. For example, rheumatoid arthritis can affect entheses, resulting in a limited ability to discriminate between rheumatoid arthritis and spondyloarthritis with the enthesis score. However, in clinical practice, this is probably not relevant because the clinical problem is to distinguish between undifferentiated spondyloarthritis and other causes of low back pain or, in less severe cases, asymmetric arthritis. This was the reason we added the group of patients that fulfilled the inclusion criteria for inflammatory low back pain or arthritis, but not spondyloarthritis diagnostic classification criteria. The results in table 3 show that as ultrasound achieved sufficient sensitivity to discriminate between patients and controls, Doppler in particular achieved statistical differences between normal controls and inflammatory controls (table 3). The isolated presence of enthesopathy is probably not more relevant for a diagnosis than the presence of clinical arthritis in the differential diagnosis of arthritis; however, it can improve diagnostic accuracy. Another limitation is that the study population was not matched for body mass index, a factor that might influence the enthesis score. However, we did not detect clear differences between cases and controls for body mass index.

In summary, entheses involvement occurs early in spondyloarthritis, even in non-radiographic axial patients. Male gender, but not HLA-B27 positivity, was associated with a higher amount of entheses involvement. The presence of enthesal involvement was independent of spondyloarthritis subtype or presentation pattern. The entheses ultrasound score appears to be valid and may be useful for improving the diagnostic accuracy of early spondyloarthritis. Despite these conclusions, its ultimate utility in the core set of spondyloarthritis diagnostic criteria remains to be determined.

**Acknowledgements** The authors would like to thank Drs Loreto Carmona and M<sup>a</sup> Jesús García de Yébenes from the Spanish Rheumatology Foundation for statistical advice.

**Funding** This study was supported by an unrestricted grant from Spanish Rheumatology Foundation and Pfizer (ESPERANZA programme).

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** This study was conducted according to local regulations and the Declaration of Helsinki, and local approval was obtained from the ethical committee and institutional review board of the Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; **27**: 361-9.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; **23**: 61-6.
- Collantes E, Zarco P, Muñoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGSPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxf)* 2007; **46**: 1308-15.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1000-8.
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; **359**: 1187-93.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1349-56.
- van der Heijde D, Kretz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 2136-46.
- Braun J, Landewé R, Hermann KG, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1546-52.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1568-75.
- Sieper J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxf)* 2005; **44**: 1525-30.
- Oostveen J, Prewé R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1989; **26**: 1953-6.
- Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008; **58**: 3413-18.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis [part II]: validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 777-83.
- McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 534-7.
- Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 905-10.
- D'Agostino MA, Said-Nahal R, Haçoquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 523-33.
- Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, et al. A sonographic enthesitis index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1015-19.
- de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 169-74.
- Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of knee patellar enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 213-14.
- Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003; **30**: 774-8.
- Olivieri L, Barozzi L, Padula A, et al. Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1998; **25**: 1352-7.
- Gobbo M, Carmona L, ESPERANZA Study Group. Esperanza program: creation of units for the diagnosis and monitoring of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**(Suppl 3): 794.
- Taylor W, Gladman D, Hellmich P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 2665-73.
- Deugados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; **34**: 1218-27.
- Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, et al. Enthesitis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 1985-90.
- D'Agostino MA, Aegerter P, Jousse-Joulin S, et al. How to evaluate and improve the reliability of power Doppler ultrasonography for assessing enthesitis in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; **61**: 61-9.
- Filippucci E, Aydin SZ, Karadag O, et al. Reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of Achilles tendon enthesopathy in seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 1850-5.
- Frediani B, Falsetti P, Storti L, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadriceps tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; **21**: 294-8.
- Rudwaleit M, Habel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondylarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2008; **60**: 717-27.



## Diagnostic accuracy of enthesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis

Eugenio de Miguel, Santiago Muñoz-Fernández, Concepción Castillo, et al.

*Ann Rheum Dis* 2011 70: 434-439 originally published online December 3, 2010  
doi: 10.1136/ard.2010.134965

---

Updated information and services can be found at:

<http://ard.bmj.com/content/70/3/434.full.html>

---

### References

*These include:*

This article cites 29 articles, 11 of which can be accessed free at:

<http://ard.bmj.com/content/70/3/434.full.html#ref-list-1>

### Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

---

### Notes

---

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 63, No. 2, February 2011, pp 365–372  
DOI 10.1002/art.30145  
© 2011, American College of Rheumatology

## The *PTPN22* R263Q Polymorphism Is a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis in Caucasian Case–Control Samples

Luis Rodríguez-Rodríguez,<sup>1</sup> Wan Rohani Wan Taib,<sup>2</sup> Ruth Topless,<sup>2</sup> Sophia Steer,<sup>3</sup> María F. González-Escribano,<sup>4</sup> Alejandro Balsa,<sup>5</sup> Dora Pascual-Salcedo,<sup>5</sup> Miguel A. González-Gay,<sup>6</sup> Enrique Raya,<sup>7</sup> Benjamín Fernández-Gutiérrez,<sup>8</sup> Isidoro González-Álvarez,<sup>9</sup> Nunzio Bottini,<sup>10</sup> Torsten Witte,<sup>11</sup> Marte K. Viken,<sup>12</sup> Marieke J. H. Coenen,<sup>13</sup> Piet L. C. M. van Riel,<sup>13</sup> Barbara Franke,<sup>13</sup> Martin den Heijer,<sup>13</sup> Timothy R. D. J. Radstake,<sup>13</sup> Paul Wordsworth,<sup>14</sup> Benedicte A. Lie,<sup>12</sup> Tony R. Merriman,<sup>2</sup> and Javier Martín<sup>15</sup>

**Objective.** Recently, a functional *PTPN22* variant (R263Q; rs33996649) was found to be associated with

Supported in part by the Junta de Andalucía (Group CTS-180), the Instituto de Salud Carlos III (RETICS Program RD08/0075-RIER), Fundación Mutua Madrileña (P1-668), the Health Research Council of New Zealand, Arthritis New Zealand, the Medical Research Council (UK), the University of Oxford (Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences departmental grant), and the South and Eastern Norway Regional Health Authority. Dr. Rodríguez-Rodríguez is recipient of a Fondo de Investigaciones Sanitarias contract (CM08/00218, Spain).

<sup>1</sup>Luis Rodríguez-Rodríguez, MD: Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Armilla and Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Wan Rohani Wan Taib, PhD, Ruth Topless, BSc, Tony R. Merriman, PhD: University of Otago, Dunedin, New Zealand; <sup>3</sup>Sophia Steer, PhD: Kings College Hospital, National Health Service Foundation Trust, London, UK; <sup>4</sup>María F. González-Escribano, PhD: Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain; <sup>5</sup>Alejandro Balsa, MD, PhD, Dora Pascual-Salcedo, PhD: Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Miguel A. González-Gay, MD, PhD: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander, Spain; <sup>7</sup>Enrique Raya, MD, PhD: Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain; <sup>8</sup>Benjamín Fernández-Gutiérrez, MD, PhD: Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; <sup>9</sup>Isidoro González-Álvarez, MD, PhD: Hospital Universitario La Princesa, IIS La Princesa, Madrid, Spain; <sup>10</sup>Nunzio Bottini, MD, PhD: La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla, California; <sup>11</sup>Torsten Witte, MD: Hannover Medical School, Hannover, Germany; <sup>12</sup>Marte K. Viken, PhD, Benedicte A. Lie, PhD: Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; <sup>13</sup>Marieke J. H. Coenen, PhD, Piet L. C. M. van Riel, MD, PhD, Barbara Franke, PhD, Martin den Heijer, MD, PhD, Timothy R. D. J. Radstake, MD, PhD: Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; <sup>14</sup>Paul Wordsworth, MB, FRCP: University of Oxford, Oxford, UK; <sup>15</sup>Javier Martín, MD, PhD: Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Armilla, Spain.

Dr. González-Álvarez has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from Abbott and Roche (less than \$10,000 each).

Address correspondence to Javier Martín, MD, PhD, Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Avenida del Conocimiento s/n, 18100 Armilla, Granada, Spain. E-mail: martin@ipb.csic.es.

Submitted for publication July 13, 2010; accepted in revised form November 4, 2010.

systemic lupus erythematosus (SLE). This study was undertaken to analyze the influence of this polymorphism on the risk of rheumatoid arthritis (RA).

**Methods.** RA patients (n = 5,579) were recruited from outpatient clinics from 6 different countries (Spain, New Zealand, the UK, Norway, The Netherlands, and Germany). Healthy controls (n = 5,392) were recruited from the same areas. There was 100% power to detect an effect equivalent to that observed in SLE. Samples were genotyped for the *PTPN22* R263Q (rs33996649) and *PTPN22* R620W (rs2476601) polymorphisms using a TaqMan 5'-allele discrimination assay. The effect of the R263Q variant was analyzed in isolation and in combination with the effect of R620W, using Unphased and Stata 10 software. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were determined.

**Results.** The minor allele A of *PTPN22* R263Q was significantly associated with a lower risk of RA in the pooled analysis of the 6 populations ( $P = 0.016$ , Mantel-Haenszel pooled OR 0.80 [95% CI 0.67–0.96]), independent of the effect of the R620W polymorphism. Both polymorphisms had an additive effect. The more RA risk alleles carried (R263Q G allele, R620W T allele), the higher the RA risk (for 2 versus 1 risk allele  $P = 0.014$ , OR 1.28 [95% CI 1.05–1.55], for 3 versus 1 risk allele  $P = 6.67 \times 10^{-11}$ , OR 2.01 [1.63–2.48], and for 4 versus 1 risk allele  $P = 6.50 \times 10^{-11}$ , OR 3.55 [2.42–5.20]).

**Conclusion.** Our findings indicate that the minor allele of the *PTPN22* R263Q polymorphism is associated with a lower risk of RA. This association is independent of the well-established association between *PTPN22* R620W and RA. Both polymorphisms have an additive effect on the risk of RA.

Rheumatoid arthritis (RA) is a phenotypically heterogeneous, chronic, destructive inflammatory disease of the synovial joints. It is known that both genetic (1,2) and environmental factors play a role in the pathogenesis of the disease. Approximately 40% of genetic susceptibility to RA is accounted for by particular alleles of HLA-DRB1 (shared epitope), the major RA susceptibility locus (3,4). Over the last several years, ~20 additional risk genes for RA have been identified in diverse populations (5). The *PTPN22* R620W 1858C>T (rs2476601) polymorphism was the second genetic susceptibility factor found to be associated with RA, with an attributable risk fraction of 8% (6–9). This polymorphism has emerged as a genetic risk factor for multiple human autoimmune diseases, such as type 1 diabetes mellitus (10), systemic lupus erythematosus (SLE) (11), and others (12).

*PTPN22* codes for the 110-kd cytoplasmic protein Lyp (13), a potent down-regulator of T cell receptor (TCR)-dependent responses and a critical gatekeeper of TCR signaling. In T cells, Lyp potently inhibits signaling through dephosphorylation of several substrates, including the Src family kinases Lck and Fyn, as well as ZAP-70 and TCR $\zeta$  (14). *PTPN22* is involved in terminating TCR signaling and calibrating the T cell activation threshold (14). The R620W substitution occurs within a protein-protein interaction domain and results in a gain of function of Lyp (increased phosphatase activity) that inhibits TCR signaling (15,16). Reduced TCR signaling has recently been recognized as a risk factor for autoimmunity and affects disease predisposition by multiple mechanisms, including altered thymic selection, reduced T helper activity, and decreased number/function of Treg cells (17).

Another functional polymorphism in the *PTPN22* gene has been described: the R263Q (788G>A; rs33996649) variant is located within the catalytic domain of the enzyme, and data suggest that the minor allele A codes for a loss-of-function variant of Lyp (18). It has been reported that the phosphatase activity of the Q263 variant is lower than that of R263. A previous study (19) in a small sample of 475 cases with RA and 475 controls failed to find a significant association with the variant, though the minor allele was slightly more frequent among RA cases than healthy controls. However, this polymorphism has been associated with SLE in 4 independent Caucasian populations (18). The minor allele was significantly more frequent among healthy controls than SLE cases, suggesting a protective effect. Of relevance, the association of the R263Q polymorphism with SLE was independent of the R620W polymorphism (18). The aim of this study was to analyze the

influence of the *PTPN22* R263Q (rs33996649) polymorphism on the risk of RA in 6 different Caucasian case-control sample sets, consisting of a total of 5,579 cases and 5,392 controls.

## PATIENTS AND METHODS

**Patients.** RA patients fulfilling the 1987 American College of Rheumatology diagnosis criteria (20) were recruited from outpatient clinics in 6 different countries (Spain, New Zealand, the UK, Norway, The Netherlands, and Germany). Healthy controls were recruited from the same areas. RA cases and healthy controls were all white European subjects.

The Spanish sample set consisted of 1,776 RA patients and 1,906 healthy controls. Cases were recruited from outpatient clinics located in Madrid, Lugo, Granada, and Seville. Healthy controls were recruited from Madrid, Lugo, and Granada. Of the RA patients for whom data were available, 74.5% (1,185 of 1,591) were female, 70.4% (840 of 1,193) were rheumatoid factor (RF) positive, and 61.7% (765 of 1,240) were anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody positive.

The New Zealand sample set consisted of 735 RA patients and 555 healthy controls. RA patients were recruited from outpatient clinics in Auckland, Bay of Plenty, Wellington, Canterbury, Otago, and Southland. Healthy controls were recruited from Otago and Auckland. Of the RA patients for whom data were available, 65.9% (448 of 680) were female, 83.2% (536 of 644) were RF positive, and 67.9% (273 of 402) were anti-CCP positive.

The UK sample set consisted of 995 RA patients and 632 healthy controls. Cases were recruited from London (n = 274) and Oxford (n = 721). All controls were recruited from Oxford. Of the RA patients for whom data were available, 71.0% (511 of 720) were female and 78.5% (559 of 712) were RF positive. Data on anti-CCP status were not available.

The Norwegian sample set consisted of 945 RA patients and 1,106 healthy controls, all recruited from Oslo. Of the RA patients, 77.7% (734 of 945) were female and 61.4% (546 of 889) were anti-CCP positive. Data on RF status were not available.

The Dutch sample set consisted of 940 RA patients and 908 healthy controls recruited from Nijmegen. The Dutch controls were anonymous blood donors (n = 265) or were part of the Nijmegen Biomedical Study (n = 643) (21). Of the RA patients, 66.5% were female, and of the patients for whom data were available, 77.1% (649 of 842) were RF positive. Data on anti-CCP status were not available.

The German sample set consisted of 188 RA patients and 285 healthy controls recruited from Hannover. Of the RA patients, 76.1% were female and 79.3% were RF positive. Data on anti-CCP status were not available.

**Genotyping.** DNA from patients and controls was obtained from peripheral blood, using standard methods. Samples were genotyped for the *PTPN22* R263Q (788G>A; rs33996649) polymorphism using a TaqMan 5'-allele discrimination assay, according to the recommendations of the manufacturer (Applied Biosystems). Previously published data on the *PTPN22* R620W (1858C>T; rs2476601) polymorphism in the samples from Spain (7), New Zealand (9), the UK (22),

**Table 1.** Genotype and allele distribution of *PTPN22* R263Q in RA patients and healthy controls in each population\*

Population	GG	GA	AA	G	A	OR (95% CI)
Spain						
RA patients	1,680 (0.946)	93 (0.052)	3 (0.002)	3,453 (0.972)	99 (0.028)	0.81 (0.61–1.06)
Controls	1,776 (0.932)	129 (0.068)	1 (0.001)	3,681 (0.966)	131 (0.034)	
New Zealand						
RA patients	715 (0.973)	20 (0.027)	0 (0.00)	1,450 (0.986)	20 (0.014)	0.65 (0.34–1.25)
Controls	532 (0.959)	23 (0.041)	0 (0.00)	1,087 (0.979)	23 (0.021)	
UK						
RA patients	955 (0.960)	40 (0.040)	0 (0.00)	1,950 (0.980)	40 (0.020)	0.98 (0.58–1.68)
Controls	606 (0.959)	26 (0.041)	0 (0.00)	1,238 (0.979)	26 (0.021)	
Norway						
RA patients	919 (0.973)	26 (0.028)	0 (0.00)	1,864 (0.986)	26 (0.014)	0.64 (0.38–1.06)
Controls	1,059 (0.958)	47 (0.043)	0 (0.00)	2,165 (0.979)	47 (0.021)	
The Netherlands						
RA patients	898 (0.955)	40 (0.043)	2 (0.002)	1,836 (0.977)	44 (0.023)	0.94 (0.60–1.47)
Controls	863 (0.950)	45 (0.050)	0 (0.00)	1,771 (0.975)	45 (0.025)	
Germany						
RA patients	183 (0.973)	5 (0.027)	0 (0.00)	371 (0.987)	5 (0.013)	0.63 (0.17–1.93)
Controls	273 (0.958)	12 (0.042)	0 (0.00)	558 (0.979)	12 (0.021)	
Pooled†						
RA patients	5,350 (0.959)	224 (0.040)	5 (0.001)	10,924 (0.979)	234 (0.021)‡	0.80 (0.67–0.96)
Controls	5,109 (0.948)	282 (0.052)	1 (0.000)	10,500 (0.974)	284 (0.026)	

\* Values are the number (proportion) of genotypes or alleles. RA = rheumatoid arthritis; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† By Mantel-Haenszel method (fixed-effects model).

‡  $P = 0.016$  for A versus G allele.

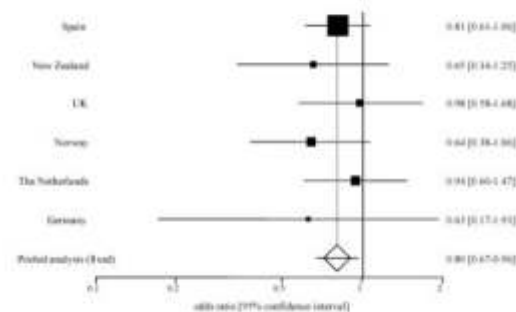
and Norway (23,24) were used to analyze the influence of the *PTPN22* R620W polymorphism on the association between the *PTPN22* R263Q variant and RA. When *PTPN22* R620W polymorphism data were not available, samples were genotyped using a TaqMan 5'-allele discrimination assay, according to the recommendations of the manufacturer.

**Statistical analysis.** A power calculation performed as described by Johnson et al (25), using the odds ratio (OR; 0.63) and allele frequency (0.028) reported for SLE (18) and  $\alpha = 0.01$ , indicated 100% power to detect a similar effect in our combined RA sample sets. Our study, however, had limited power to detect effects with an OR between 0.8 and 1.0 (62% power for OR 0.8).

All genotype data were checked for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium using <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. No healthy control population exhibited a deviation from Hardy-Weinberg equilibrium for either the R263Q or the R620W polymorphism ( $P > 0.05$ ). Linkage disequilibrium values ( $r^2$ ,  $D'$ ) and allele combinations were generated using Unphased software (26). Logarithm of odds (LOD) scores were calculated using Haploview software. The OR was used to assess the strength of association between alleles or allele combinations and RA. ORs were calculated according to the method of Woolf. The Breslow-Day test was performed to assess the between-population heterogeneity. The Mantel-Haenszel or DerSimonian-Laird methods were used to calculate pooled OR, depending on the absence or presence of significant heterogeneity among populations. Significance of the pooled OR was determined by the Z test, and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated. For conditional analysis of *PTPN22* R263Q and R620W polymorphisms, we performed a logistic regression model adjusted for both polymorphisms. For allele combination analysis, we used a logistic regression model. Analyses were performed using Stata 10.

## RESULTS

**Association between the *PTPN22* R263Q polymorphism and RA.** We compared the frequency of the minor allele A of the *PTPN22* R263Q polymorphism in RA patients with that in healthy controls. Analyzing each sample set separately, we observed that the minor allele A occurred less frequently among RA patients than among healthy controls in all 6 populations, albeit the difference was not statistically significant (Table 1). When we pooled the 6 populations from Spain, New Zealand, the UK, Norway, The Netherlands, and Ger-



**Figure 1.** Forest plot of the pooled analysis of the association between the minor allele A of the *PTPN22* R263Q polymorphism and rheumatoid arthritis.

**Table 2.** Genotype and allele distribution of *PTPN22* R620W in RA patients and healthy controls in each population\*

Population	CC	CT	TT	C	T	P†	OR (95% CI)
Spain							
RA patients	1,364 (0.808)	294 (0.174)	31 (0.018)	3,022 (0.895)	356 (0.105)	$3.09 \times 10^{-8}$	1.60 (1.35–1.90)
Controls	1,613 (0.870)	230 (0.124)	12 (0.006)	3,456 (0.932)	254 (0.068)		
New Zealand							
RA patients	518 (0.705)	192 (0.261)	25 (0.034)	1,228 (0.835)	242 (0.165)	$1.58 \times 10^{-4}$	1.79 (1.40–2.30)
Controls	448 (0.807)	104 (0.187)	3 (0.005)	1,090 (0.901)	110 (0.099)		
UK							
RA patients	482 (0.726)	174 (0.262)	8 (0.012)	1,138 (0.857)	190 (0.143)	0.003	1.43 (1.12–1.83)
Controls	483 (0.808)	105 (0.176)	10 (0.017)	1,071 (0.895)	125 (0.105)		
Norway							
RA patients	662 (0.701)	261 (0.276)	21 (0.022)	1,585 (0.840)	303 (0.160)	$2.86 \times 10^{-5}$	1.46 (1.22–1.76)
Controls	858 (0.780)	230 (0.209)	12 (0.011)	1,946 (0.885)	254 (0.115)		
The Netherlands							
RA patients	651 (0.699)	253 (0.272)	27 (0.029)	1,555 (0.835)	307 (0.165)	$1.57 \times 10^{-9}$	1.86 (1.51–2.29)
Controls	683 (0.819)	142 (0.170)	9 (0.011)	1,508 (0.904)	160 (0.096)		
Germany							
RA patients	122 (0.667)	51 (0.279)	10 (0.055)	295 (0.806)	71 (0.194)	0.0005	1.93 (1.31–2.83)
Controls	220 (0.789)	56 (0.201)	3 (0.011)	496 (0.889)	62 (0.111)		
Pooled‡							
RA patients	3,799 (0.738)	1,225 (0.238)	122 (0.024)	8,823 (0.857)	1,469 (0.143)	$1.18 \times 10^{-20}$	1.63 (1.49–1.78)
Controls	4,305 (0.825)	867 (0.166)	49 (0.009)	9,477 (0.908)	965 (0.092)		

\* Values are the number (proportion) of genotypes or alleles. R620W status was not available in all patients, RA = rheumatoid arthritis; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† Comparison of T versus C allele.

‡ By Mantel-Haenszel method (fixed-effects model).

many to analyze the association between the minor allele A and RA, no evidence of heterogeneity was observed ( $P = 0.75$ , by Breslow-Day test). We found that the minor allele was significantly associated with a lower risk of RA ( $P = 0.016$ , Mantel-Haenszel pooled OR 0.80 [95% CI 0.67–0.96]) (Table 1 and Figure 1).

**Influence of *PTPN22* R620W on the effect of *PTPN22* R263Q on the risk of RA.** Due to the important contribution to the risk of RA of the *PTPN22* R620W polymorphism, we analyzed R263Q in the context of this polymorphism in our RA and healthy control samples. Both polymorphisms showed very low intermarker linkage disequilibrium in RA patients and healthy controls combined ( $r^2 = 0.0046$  for the Spanish sample, 0.0059 for the New Zealand sample, 0.0034 for the UK sample, 0.0050 for the Norwegian sample, 0.0032 for the Dutch sample, and 0.0070 for the German sample). However, they showed a very high  $D'$  value in all sample sets ( $D' = 1$  in all sample sets, except for the Spanish sample set [ $D' = 0.89$ ]), LOD scores were also calculated for each sample set (3.77 for the Spanish sample, 1.96 for the New Zealand sample, 1.18 for the UK sample, 2.58 for the Norwegian sample, 1.76 for the Dutch sample, and 0.79 for the German sample). The LOD score of the 6 sample sets combined was 12.77. We are confident that the  $D'$  values observed in all sample sets were correct. It is possible that the low scores observed in the individual

sample sets (except for the Spanish sample) were due to an insufficient sample size. When we inferred the allele combinations, we observed only 3 combinations with a

**Table 3.** Logistic regression model of the association between *PTPN22* R263Q (rs33996649) and RA, conditioned on the *PTPN22* R620W (rs2476601) polymorphism, and vice versa\*

	P	OR (95% CI)
Spain		
rs33996649	0.24	0.85 (0.65–1.11)
rs2476601	$5.68 \times 10^{-8}$	1.59 (1.35–1.89)
New Zealand		
rs33996649	0.25	0.70 (0.38–1.29)
rs2476601	$2.69 \times 10^{-4}$	1.78 (1.40–2.26)
UK		
rs33996649	0.94	0.98 (0.56–1.70)
rs2476601	0.004	1.43 (0.56–1.70)
Norway		
rs33996649	0.11	0.67 (0.41–1.09)
rs2476601	$4.58 \times 10^{-5}$	1.45 (1.21–1.74)
The Netherlands		
rs33996649	0.89	0.97 (0.63–1.49)
rs2476601	$2.64 \times 10^{-9}$	1.86 (1.52–2.28)
Germany		
rs33996649	0.62	0.76 (0.26–2.21)
rs2476601	0.0006	1.92 (1.32–2.77)
Pooled		
rs33996649	0.046	0.83 (0.69–1.00)
rs2476601	$2.19 \times 10^{-28}$	1.63 (1.49–1.77)

\* RA = rheumatoid arthritis; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

**Table 4.** Distribution of the number of risk alleles of *PTPN22* R263Q (G>A) and R620W (C>T) in RA patients and healthy controls in each population\*

	Number of risk alleles				Comparison of numbers of risk alleles	
	1	2	3	4	P	OR (95% CI)
<b>Spain</b>						
RA patients (n = 1,687)	83 (0.049)	1,287 (0.763)	286 (0.170)	31 (0.018)	-	-
Controls (n = 1,854)	120 (0.065)	1,497 (0.807)	225 (0.121)	12 (0.007)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.14	1.24 (0.93-1.66)
3 versus 1	-	-	-	-	0.0003	1.84 (1.32-2.56)
4 versus 1	-	-	-	-	0.0004	3.73 (1.81-7.69)
<b>New Zealand</b>						
RA patients (n = 735)	18 (0.025)	502 (0.683)	190 (0.259)	25 (0.034)	-	-
Controls (n = 555)	22 (0.040)	427 (0.769)	103 (0.186)	3 (0.005)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.26	1.44 (0.76-2.71)
3 versus 1	-	-	-	-	0.017	2.25 (1.16-4.39)
4 versus 1	-	-	-	-	0.001	10.19 (2.64-39.28)
<b>UK</b>						
RA patients (n = 664)	22 (0.033)	464 (0.699)	170 (0.256)	8 (0.012)	-	-
Controls (n = 598)	23 (0.039)	462 (0.773)	103 (0.172)	10 (0.017)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.87	1.05 (0.58-1.91)
3 versus 1	-	-	-	-	0.092	1.73 (0.92-3.25)
4 versus 1	-	-	-	-	0.75	0.84 (0.28-2.51)
<b>Norway</b>						
RA patients (n = 944)	22 (0.023)	644 (0.682)	257 (0.272)	21 (0.022)	-	-
Controls (n = 1,100)	44 (0.040)	817 (0.743)	227 (0.206)	12 (0.011)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.087	1.58 (0.94-2.66)
3 versus 1	-	-	-	-	0.003	2.26 (1.32-3.89)
4 versus 1	-	-	-	-	0.005	3.50 (1.46-8.39)
<b>The Netherlands</b>						
RA patients (n = 929)	31 (0.033)	626 (0.674)	245 (0.264)	27 (0.029)	-	-
Controls (n = 834)	39 (0.047)	648 (0.777)	138 (0.166)	9 (0.011)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.43	1.22 (0.75-1.97)
3 versus 1	-	-	-	-	0.002	2.23 (0.33-3.74)
4 versus 1	-	-	-	-	0.003	3.77 (1.55-9.19)
<b>Germany</b>						
RA patients (n = 183)	5 (0.027)	117 (0.639)	51 (0.279)	10 (0.055)	-	-
Controls (n = 279)	10 (0.036)	211 (0.756)	55 (0.197)	3 (0.011)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.85	1.11 (0.37-3.32)
3 versus 1	-	-	-	-	0.29	1.85 (0.59-5.79)
4 versus 1	-	-	-	-	0.027	6.67 (1.24-35.71)
<b>Pooled</b>						
RA patients (n = 5,142)	181 (0.035)	3,640 (0.708)	1,199 (0.233)	122 (0.024)	-	-
Controls (n = 5,220)	258 (0.049)	4,062 (0.778)	851 (0.163)	49 (0.009)	-	-
2 versus 1	-	-	-	-	0.014	1.28 (1.05-1.55)
3 versus 1	-	-	-	-	$6.67 \times 10^{-11}$	2.01 (1.63-2.48)
4 versus 1	-	-	-	-	$6.50 \times 10^{-11}$	3.55 (2.42-5.20)

\* Values are the number (proportion) of patients. RA = rheumatoid arthritis; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

frequency >0.01 in healthy controls (263A-620C [frequency in healthy controls 0.026], 263G-620C [0.881], and 263G-620T [0.092]). Only 1 RA patient from the Spanish sample set exhibited the 263A-620T combination. Therefore, all of the subjects with the minor allele A of the R263Q variant also carried the major allele C of the R620W polymorphism.

Genotype and allele frequencies of the *PTPN22* R620W polymorphism are shown in Table 2. As ex-

pected, in each population, the minor allele (T) showed a significant association with RA. Pooled analysis of the data also showed a significant association of the minor allele with RA ( $P = 1.18 \times 10^{-28}$ , Mantel-Haenszel pooled OR 1.63 [95% CI 1.49-1.78]).

To address the relationship between the *PTPN22* R263Q and R620W polymorphisms and the risk of RA, we constructed a conditional logistic regression model (Table 3). We observed that the OR values for the

**Table 5.** Genotype and allele distribution of the *PTPN22* R263Q polymorphism in RA patients according to anti-CCP status, in each sample set and in the pooled analysis\*

	GG	GA	AA	G	A	OR (95% CI)
<b>Spain</b>						
Anti-CCP+	721 (0.942)	43 (0.056)	1 (0.001)	1,485 (0.971)	45 (0.029)	1
Anti-CCP-	451 (0.949)	22 (0.046)	2 (0.004)	924 (0.973)	26 (0.027)	1.08 (0.64–1.81)
<b>New Zealand</b>						
Anti-CCP+	266 (0.974)	7 (0.026)	0 (0.00)	539 (0.987)	7 (0.013)	1
Anti-CCP-	125 (0.969)	4 (0.031)	0 (0.00)	254 (0.984)	4 (0.016)	0.82 (0.21–3.88)
<b>Norway</b>						
Anti-CCP+	534 (0.978)	12 (0.022)	0 (0.00)	1,060 (0.989)	12 (0.011)	1
Anti-CCP-	332 (0.968)	11 (0.032)	0 (0.00)	675 (0.984)	11 (0.016)	0.68 (0.28–1.67)
<b>Pooled†</b>						
Anti-CCP+	1,521 (0.960)	62 (0.039)	1 (0.001)	3,104 (0.980)	64 (0.020)	1
Anti-CCP-	908 (0.959)	37 (0.039)	2 (0.002)	1,853 (0.978)	41 (0.022)	0.94 (0.63–1.40)

\* Values are the number (proportion) of genotypes or alleles. RA = rheumatoid arthritis; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide antibody; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† By Mantel-Haenszel method.

association between the *PTPN22* R263Q polymorphism and RA were slightly less deviant from 1 than those obtained in the previous unadjusted analysis between R263Q and RA. That would indicate that part of the protective effect of the *PTPN22* R263Q polymorphism observed in RA was mediated by *PTPN22* R620W. Alternatively, it could be due to a slight reduction in power in the regression analyses and hence a random difference of no biologic importance. Conversely, the OR values for the association between the minor allele of R620W and RA were very similar to those observed in the univariate analysis between R620W and RA, indicating that *PTPN22* R263Q did not demonstrably influence the effect of *PTPN22* R620W on the risk of RA.

Taking into account the lack of heterogeneity among the 6 sample sets ( $P = 0.75$  by Breslow-Day test), we pooled the 6 populations and performed a logistic regression analysis adjusted for both polymorphisms. We observed that the minor allele A of R263Q was associated with a lower risk of RA ( $P = 0.046$ , OR 0.83 [95% CI 0.69–1.00]) when adjusted for R620W, and the minor allele T of R620W was associated with a higher risk of RA ( $P = 2.19 \times 10^{-28}$ , OR 1.63 [95% CI 1.49–1.77]).

**Influence of the number of risk alleles of *PTPN22* R263Q and *PTPN22* R620W polymorphisms on the risk of RA.** We analyzed the combined influence of both *PTPN22* polymorphisms on the risk of RA according to the number of risk alleles found in each subject (Table 4). (The risk alleles were the G allele of the *PTPN22* R263Q polymorphism and the T allele of the *PTPN22* R620W polymorphism.) We observed only 5 subjects (4 in the RA group and 1 in the healthy control group) with

0 risk alleles and therefore excluded those individuals from the analysis. In the pooled analysis, we observed that carrying more risk alleles resulted in an increased RA risk (for 2 risk alleles versus 1 risk allele,  $P = 0.014$ , OR 1.28 [95% CI 1.05–1.55]; for 3 versus 1 risk allele,  $P = 6.67 \times 10^{-11}$ , OR 2.01 [95% CI 1.63–2.48]; and for 4 versus 1 risk allele,  $P = 6.50 \times 10^{-11}$ , OR 3.55 [95% CI 2.42–5.20]). We also observed that having 3 or 4 risk alleles versus having 2 risk alleles was associated with a significantly higher RA risk (for 3 versus 2 risk alleles,  $P = 2.32 \times 10^{-19}$ , OR 1.57 [95% CI 1.42–1.74] and for 4 versus 2 risk alleles,  $P = 2.13 \times 10^{-9}$ , OR 2.78 [95% CI 1.99–3.88]). Moreover, having 4 risk alleles was also associated with a significantly greater RA risk than having 3 risk alleles (for 4 versus 3 risk alleles,  $P = 0.001$ , OR 1.77 [95% CI 1.25–2.49]).

***PTPN22* R263Q and anti-CCP status.** Taking into account that the risk allele of the *PTPN22* R620W polymorphism shows a greater association with the anti-CCP-positive subset of RA than with the disease as a whole (27), we selected those patients for whom data on anti-CCP status was available (the Spanish, New Zealand, and Norwegian samples), stratified the populations into anti-CCP-positive and anti-CCP-negative samples, and then compared the R263Q allele distribution of both subgroups (Table 5). In the pooled analysis of the populations, we did not observe any significant difference in the allele frequencies between anti-CCP-positive RA patients and anti-CCP-negative RA patients (Mantel-Haenszel pooled  $P = 0.85$ , OR 0.94 [95% CI 0.63–1.40]). Sample sets from Spain, New Zealand, the UK, The Netherlands, and Germany were also stratified according to RF positivity or negativity. No



significant differences were observed regarding genotype or allele frequencies (data not shown).

### DISCUSSION

In this study we have analyzed the role of the *PTPN22* R263Q polymorphism in the risk of RA. In the pooled analysis we observed that the minor allele (Q263) was a protective factor against RA. Previously, Carlton et al (19) studied the influence of this polymorphism on the risk of RA in a sample of 475 patients and 475 healthy controls. They did not observe a significant association, but there was a trend toward a susceptibility effect of the minor allele. In contrast, our results showed a significant protective effect, after genotyping 5,579 RA patients and 5,392 healthy controls. The lack of association observed by Carlton et al may be caused by relatively low power, although genetic and allelic heterogeneity between our sample and the previously described sample sets cannot be discounted.

Previously, the minor allele of the *PTPN22* R263Q polymorphism has been shown to be associated with a lower risk of SLE (18). The strength of the association with RA described herein ( $P = 0.016$ , OR 0.80 [95% CI 0.67–0.96]) is less than that described for SLE ( $P = 0.0017$ , OR 0.63 [95% CI 0.47–0.84]), possibly implying a weaker role for this polymorphism in the pathogenesis of RA. However, this does require confirmation in further large sample sets.

We introduced the R620W polymorphism into our analysis owing to its consistently replicated effect on RA risk (6–9). In the pooled conditional analysis, we observed a significant association between this R263Q polymorphism and RA, showing that its effect is largely independent of R620W. In a previous study by Orru et al (18), the independence of both variants was also observed. We found that the magnitude of the effect of the minor allele A of the R263Q polymorphism on the risk of RA was reduced and the magnitude of the effect of the risk allele T of R620W was increased. This phenomenon was previously observed when the effect of both polymorphisms was studied in SLE (18). This difference in influence may be due to the functional consequence of both variants. The *PTPN22* R620W polymorphism is located in the first proline-rich region in the C-terminus and its risk allele impairs the binding of Lyp to the SH3 domain of Csk (8), whereas the *PTPN22* R263Q polymorphism is located within the catalytic domain of the phosphatase and its risk allele alters the tridimensional configuration of the active cleft, which could potentially enhance the catalytic activity of Lyp (18).

After appraising the independence of both polymorphisms, we determined the combined effect of both on the risk of RA. We analyzed the effect on the risk of RA of an increasing number of risk alleles of the polymorphisms R263Q and R620W. We observed that the higher the number of risk alleles, the higher the risk of RA. In the pooled analysis, we observed that regardless of the number of risk alleles, the RA risk was significantly greater among those subjects carrying 1 additional copy of the risk alleles. This implies that the *PTPN22* R263Q and R620W polymorphisms had an additive effect on the risk of RA.

In conclusion, we have demonstrated an association of the uncommon *PTPN22* R263Q variant with RA, in the same direction as previously observed in SLE (18). Like R620W, the R263Q variant has a functional impact (18), a fact that should be taken into account when treating patients with a therapy directed toward Lyp.

### ACKNOWLEDGMENTS

We thank all RA patients and controls for making this study possible. The Norwegian Bone Marrow Donor Registry at Oslo University Hospital is acknowledged for contributing the healthy Norwegian control population. The Nijmegen Biomedical Study is a population-based survey conducted at the Department of Epidemiology and Biostatistics and the Department of Clinical Chemistry of the Radboud University Nijmegen Medical Centre. Principal investigators of the Nijmegen Biomedical Study are L. A. L. M. Kiemeny, M. den Heijer, A. L. M. Verbeek, D. W. Swinkels, and B. Franke.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. Martín had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study conception and design.** Rodríguez-Rodríguez, Wan Taib, González-Escribano, Pascual-Salcedo, Fernández-Gutiérrez, Bottani, Wordsworth, Merriman, Martín.

**Acquisition of data.** Rodríguez-Rodríguez, Wan Taib, Topless, Steer, González-Escribano, Balsa, González-Guy, Raya, González-Álvarez, Witte, Viken, Coenen, van Riel, Franke, den Heijer, Radstake, Wordsworth, Lie, Merriman, Martín.

**Analysis and interpretation of data.** Rodríguez-Rodríguez, Wan Taib, González-Escribano, Balsa, Pascual-Salcedo, Raya, Fernández-Gutiérrez, Lie, Merriman, Martín.

### REFERENCES

- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356–61.
- MacGregor AJ, Smeider H, Ragby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30–7.

3. Newton JL, Harney SM, Wordsworth BP, Brown MA. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2004;5: 151-7.
4. MacKay K, Eyre S, Myerscough A, Milicic A, Barton A, Laval S, et al. Whole-genome linkage analysis of rheumatoid arthritis susceptibility loci in 252 affected sibling pairs in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2002;46:632-9.
5. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010;42: 508-14.
6. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
7. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevo MA, Torres B, Caliz R, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism in a gene encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:219-24.
8. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75:330-7.
9. Simkins HM, Merriman ME, Highton J, Chapman PT, O'Donnell JL, Jones PB, et al. Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2222-5.
10. Bottani N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 36:337-8.
11. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VE, et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 2004;75:504-7.
12. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:49-56.
13. Cohen S, Dadi H, Shaoul E, Sharfe N, Roifman CM. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase. *Lyp. Blood* 1999;93:2013-24.
14. Wu J, Katrekar A, Honigberg LA, Smith AM, Conn MT, Tang J, et al. Identification of substrates of human protein-tyrosine phosphatase PTPN22. *J Biol Chem* 2006;281:11002-10.
15. Vang T, Congia M, Macis MD, Musumeci L, Orru V, Zavattari P, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005;37:1317-9.
16. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, Greenbaum C, Concannon P, Buckner JH. Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes. *J Immunol* 2007;179:4704-10.
17. Siggs OM, Miosge LA, Yates AL, Kucharska EM, Sheahan D, Brdiczka T, et al. Opposing functions of the T cell receptor kinase ZAP-70 in immunity and tolerance differentially titrate in response to nucleotide substitutions. *Immunity* 2007;27:912-26.
18. Orru V, Tsai SJ, Rueda B, Fiorillo E, Stanford SM, Dasgupta J, et al. A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2009;18: 569-79.
19. Carlton VE, Hu X, Chokkalingam AP, Schrodi SJ, Brandon R, Alexander HC, et al. PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2005;77:567-81.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
21. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeneij LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006;52:104-11.
22. Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, Brown MA, Wordsworth BP. Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1009-11.
23. Viken MK, Amundsen SS, Kvien TK, Boberg KM, Gilboe IM, Lilleby V, et al. Association analysis of the 1858C>T polymorphism in the PTPN22 gene in juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases. *Genes Immun* 2005;6:271-3.
24. Lie BA, Viken MK, Odegard S, van der Heijde D, Landewe R, Uhlig T, et al. Associations between the PTPN22 1858C>T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1604-9.
25. Johnson GC, Esposito L, Barratt BJ, Smith AN, Heward J, Di Genova G, et al. Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *Nat Genet* 2001;29:233-7.
26. Dudbridge F. Likelihood-based association analysis for nuclear families and unrelated subjects with missing genotype data. *Hum Hered* 2008;66:87-98.
27. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010;233:34-54.

# Índice de Autores

## A

Abásolo L	13, 31
Abásolo V	
Ahijón Lana M	16, 18, 23
Alcalde M	44
Alcocer A	24
Álvarez Andrés E	44, 49
Andreu Sánchez JL	14, 34, 35
Aramburu F	10
Arconada López C	38
Arietti L	13, 31, 33, 37

## B

Bachiller Corral FJ	18, 23, 40, 51
Barbadillo C	35
Barber DF	6
Beatriz E	15
Bello N	10, 27
Bernad Pineda M	30
Blanco M	45
Blázquez Cañamero MA	20, 55
Borja Serrati JF	22, 28, 51
Boteanu A	18, 19, 51, 55
Botello Corzo D	17, 22, 50

## C

Cabero F	44
Cajigas D	32, 36
Calvo Aranda E	41, 56, 57
Camafeita E	41
Cambridge G	12
Campos Esteban J	14, 34, 35, 53
Cantalejo Moreira M	39
Carmona L	47
Carreño L	10, 11, 12, 21, 25, 26, 27, 43
Castañeda S	46, 47
Castaño V	13
Castilla Plaza A	30
Castrejón I	47
Collado P	44
Crespo M	44
Criado G	6
Cruz A	44, 49

## CH

Chamizo E	11
-----------	----

## D

De la Torre I	10, 11, 12, 21, 25, 26, 27
De la Torre L	
De los Riscos Álvarez M	
De Miguel E	15
Del Cura González I	49
Del Moral de Dios G	49
Del Olmo S	24
Del Río T	11, 25, 26
Díaz Oca A	39
Díaz-Sánchez B	7, 9

## E

Enríquez E	48
------------	----

## F

Fernández A	46
Fernández Castro M	35
Fernández Prada M	30
Fernández-Gutiérrez B	8, 41, 42, 54
Fernández-Velilla M	36
Franco K	32, 36
Franco MC	52

## G

Galán Leal ML	57
Galindo M	6, 48
Gallego A	11
Gamir Gamir, ML	55
Garcés Puentes MV	30
García Carazo E	24
García Coca V	16, 17, 50
García Gonzalez J	38
García J	48
García Magallón B	14, 34, 35, 53
García Martos A	38
García-Vadillo JA	47

García-Vicuña R	7, 46	Llorente Cubas I	46, 56
Garde García H	37	Lois Iglesias A	19
Gerona D	14	López JA	41
Gobbo M	15	López-Longo FJ	10, 11, 12, 21, 25, 26, 27
Godoy Tundidor H	30		43
Gomariz RP	9	Lorenzo Hernández A	36
Gómez Criado C	49		
Gómez N	56	<b>M</b>	
González C	11, 12, 25, 26, 27	Macarrón P	31
González CM	10, 21	Macía Villa C	19, 22, 23
González Gómez ML	30	Magro Checa C	38
González-Álvaro I	7, 47	Maldonado Romero, V	55
Gonzalo E	6	Maldonado, L	40
Grandal Platero, M	40	Marco F	8
Guillen Astete C	16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 28, 40, 50, 51, 55	Martin E	32
Gutiérrez A	56	Martínez C	9, 10, 33, 45
<b>H</b>		Martínez J	21
Hernández D	11, 12, 25, 26, 27	Martínez López JA	25, 26, 27, 52
Hernández-Molinero M	42, 54	Martínez LP	10
Hernando Ateche A	37	Martínez-Barrio J	10, 27
Herrero-Beaumont G	10, 52	Martínez-Estupiñan L	21
Hinojosa-Dávila M	27	Martínez-Prada C	13
Hoyas J A	8	Martín-Mola D	24
Humbría A	46	Mateo Bernardo I	38
<b>I</b>		Medina Quiñones C	18, 28, 55
Illera O	57	Melchor S	48
<b>J</b>		Méndez Perles C	14, 34, 35, 53
Jiménez Palop M	34	Monedo Pérez O	57
Joven Ibáñez B	38	Monteagudo I	10, 11, 12, 21, 25, 26, 27
Jover JA	13, 31, 33, 37, 45	Montoro M	10, 11, 12, 21, 25, 26, 27
Juarranz Y	9	Mora Ortega G	56
<b>L</b>		Morado C	45
Lajas C	33, 37	Morcillo Valle M	30
Lamana A	7, 9	Mulero Mendoza J	14, 34
Lamas JR	41, 42, 54	Muñoz Fernández S	56, 57
Larena Rodríguez C	16, 55	Muñoz Pérez M	49
Leal JM	31	<b>N</b>	
Leceta J	9	Naranjo A	34
León L	45	Naredo E	27
Linares F	25	Navarro Alonso P	39
		Nieto JC	10, 21, 25, 26, 27
		Nuño Nuño L	43

**O**

Ocon E	56
Ortiz AM	7, 9, 47
Ovalles-Bonilla JG	10, 21, 27

**P**

Pablos JL	6
Pato E	31
Peña RC	13, 31, 33, 37, 44, 49
Peralta-Sastre A	42, 54
Pérez-Yagüe S	6, 46
Plasencia Ezaine A	38
Prieto Morales M	19

**R**

Recuero S	52
Redondo Romero C	20, 22, 28
Rentero Martínez Z	36
Restrepo García A	38
Rodríguez-Bobada C	8
Rodríguez-Cambrón AB	31, 33, 37, 45
Rodríguez-Cambrón C	13
Romero-Bueno F	52
Rosales A.B	13
Rosales Z	31, 33, 45
Rosas J	25
Rueda JL	45

**S**

Sala L	46, 47, 56
Sánchez-Celaya M	57
Sánchez-Pernaute O	52
Sangüesa Gómez C	14, 34, 35, 53
Sanz Sanz J	14, 35
Senovilla Pérez JL	37
Silva Fernández L	35
Sobrino Grande C	17, 23, 28, 50

**T**

Toldos O	6
Toledano E	31, 33, 37, 45, 47
Toledo S	44, 49
Tornero-Esteban P	8, 41, 42, 54
Torrijos A	24, 32

**U**

Useros Rodríguez E	37
--------------------	----

**V**

Vadillo C	13, 33, 37
Valor L	11, 12, 21, 25, 26, 27
Veiga Cabello R	39
Velázquez Arce C	17, 40
Vicente Rabaneda E	46, 56
Villafuertes E	8, 42, 54
Vives Rivero GR	36

**Y**

Yamkova L	38
-----------	----

**Z**

Zea Mendoza A	16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 28, 40, 51
---------------	---



Fotografías cedidas por Ana Cruz Valenciano y Eugenio de Miguel Mendieta

