

# XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Barcelona, 19-21 de mayo de 2004

## Comunicaciones orales

### 1ª Sesión

Miércoles 19 de mayo

#### 1

##### **LOS FIBROBLASTOS AISLADOS DEL LÍQUIDO SINOVIAL DE ARTRITIS REUMATOIDE (AR) EXPRESAN TRAILR-2 (DR5) QUE ES FUNCIONALMENTE ACTIVO**

M.E. Miranda Carús, A. Balsa, M. Benito, C. Pérez de Ayala, E. Martín Mola  
*Hospital La Paz. Madrid.*

**Antecedentes:** Los fibroblastos que se aíslan del líquido sinovial podrían proceder de la membrana sinovial. Los tejidos normales no expresan DR5 a nivel de proteína, mientras que los tumores malignos expresan niveles elevados de DR5. Se ha descrito que los fibroblastos sinoviales de AR comparten la expresión de DR5 con células transformadas.

**Objetivo:** Nuestro objetivo ha sido caracterizar los fibroblastos obtenidos del líquido sinovial de pacientes con AR utilizando un anticuerpo monoclonal anti-DR5.

**Métodos:** Para ello, aislamos y cultivamos células mononucleares del líquido sinovial de 50 pacientes con AR, 20 pacientes con artropatía seronegativa, 20 pacientes con artrosis y 15 pacientes con monoartritis u oligoartritis no clasificadas. Observamos crecimiento progresivo de células fusiformes en algunos de estos cultivos. A partir del tercer pase, 100% de estas células eran fibroblastos (Thy-1+, CD45-, CD68-). Los fibroblastos fueron teñidos con un anticuerpo monoclonal anti-DR5 marcado con PE y examinados por citometría de flujo.

**Resultado:** Se observó crecimiento de fibroblastos en 35 de 50 líquidos sinoviales de AR. 26 de estos 35 eran DR5+ (> 95% células positivas; MFI relativa a isotipo control, 13,97 ± 2,5). Además, crecieron fibroblastos a partir del líquido sinovial en 6 de 20 artropatías seronegativas, 4 de 20 artrosis, y 5 de 15 monoartritis u oligoartritis no clasificadas. Todos estos fueron DR5- (MFI relativa al isotipo control, 1,2 +/- 0,23). Diez de diez líneas de fibroblastos sinoviales procedentes de tejido sinovial de AR obtenido de muestras quirúrgicas (artroplastia o sinovectomía) fueron DR5+. Todas las líneas de

fibroblastos obtenidos de tejido sinovial de 10 pacientes con artrosis así como los fibroblastos dérmicos de 5 sujetos, fueron DR5-. El tratamiento in vitro de los fibroblastos sinoviales DR5+ con un anticuerpo monoclonal anti-DR5, indujo apoptosis que se confirmó mediante tinción con anexina V y yoduro de propidio.

**Conclusión:** Estos resultados sugieren que los fibroblastos obtenidos del líquido sinovial de pacientes con AR son al menos de dos estirpes distintas: aquellos que expresan DR5 comparten esta característica con células transformadas y con los fibroblastos derivados del tejido sinovial, y probablemente derivan de la membrana sinovial. El origen de los fibroblastos DR5- no está claro. Puesto que todos los pacientes con AR cuyo líquido sinovial dio origen a fibroblastos DR5- tenían enfermedad activa, no creemos que esos fibroblastos DR5- procedan de una membrana sinovial "quemada".

#### 2

##### **FACTORES ASOCIADOS AL EMPLEO DE TERAPIAS COMBINADAS EN LA AR**

E. Júdez Navarro, L. Abasolo, E. Loza, D. Clemente, C. Vadillo, C. Hernández García, I. González, V. Villaverde  
*Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Objetivo:** Analizar la variabilidad del tratamiento con FME en la AR. Determinar la existencia de factores asociados al empleo de terapias combinadas frente al uso de FME en monoterapia. Analizar las distintas combinaciones de FME y determinar la existencia de posibles factores que se asocian a la elección de una determinada combinación.

**Pacientes y métodos:** 1.379 pacientes con AR seleccionados por muestreo probabilístico de 46 servicios clínicos de 16 comunidades autónomas (CCAA) de España entre 1998-1999 (cohorte EMAR: 73% mujeres, mediana edad 63 [53-71] años, mediana duración AR 105 [57-172] meses). Se realizó análisis descriptivo de la población en tratamiento con FME y posteriormente análisis bivariado y multivariado ajustando por CC.AA. Los resultados se expresan como OR.

**Resultados:** 1.286 pacientes (93,25%) recibieron tratamiento con FME. De estos, el 28% (n = 386) recibieron terapias combinadas (78% mujeres, edad media 56,8 ± 13,3 años, mediana

duración AR 110 [67-169] meses). Los factores asociados con una mayor probabilidad de recibir dichos tratamientos fueron: edad (OR > 65 años 0,47 [IC 95%: 0,37-0,62]), sexo (OR varón 0,67 [IC 95%: 0,5-0,9]), tiempo evolución de AR (OR > 5 años 1,42 [IC 95%: 1,03-1,96]), actividad AR (OR AR activa 1,7 [IC 95%: 1,34-2,2]), clase funcional AR (OR clase funcional I-II 0,65 [IC 95%: 0,5-0,85]) y presencia de manifestaciones extrarticulares (OR 1,2 [IC 95%: 1-1,6]). Hubo gran variabilidad entre CC AA. Se observó una tendencia no significativa ( $p = 0,06$ ) hacia una menor preinscripción de terapias combinadas entre los MIR. No se observó asociación con otras variables (médico responsable, comorbilidad, FR y actividad laboral). El análisis multivariante mostró asociación entre la utilización de terapias combinadas y la edad (OR > 65 años 0,45 [IC 95%: 0,31-0,64]), actividad de la AR (OR AR activa 2,12 [IC 95%: 1,5-3]) y el tiempo de evolución de AR (OR > 5 años 1,82 [IC 95%: 1,2-2,7]). La combinación de FME más empleada fue MTX con HCLQ o CLQ (44,5%). Los factores asociados a una mayor probabilidad de recibir dicha combinación frente al resto de terapias combinadas fueron: tiempo de evolución AR (OR > 5 años 0,47 [IC 95%: 0,26-0,82]), actividad de AR (OR AR activa 0,62 [IC 95%: 0,4-0,95]) y clase funcional I-II (OR 1,8 [IC 95%: 1,2-2,9]).

**Conclusión:** El 28% de los pacientes en tratamiento con FME recibieron terapias combinadas. La probabilidad de ser tratado con dichas terapias se asoció al sexo femenino, edad menor de 65 años, padecer un AR activa y de más de 5 años de evolución, presentar manifestaciones extrarticulares y una clase funcional III y IV. La variabilidad existente no dependió exclusivamente de las características del paciente y de su enfermedad (diferencias por CC AA). El MTX asociado a antipalúdicos es la combinación más frecuentemente utilizada siendo el perfil de los pacientes que la recibe distinto al del conjunto de la población en tratamiento combinado (AR de menos de 5 años de evolución, menor actividad de la enfermedad y clase funcional I-II).

### 3

#### IMPLICACIÓN DEL ÁCIDO OKADOICO, UN INHIBIDOR DE LA FOSFATASA 1 Y 2 A, SOBRE LA VIABILIDAD Y MUERTE CELULAR EN CONDROCITOS OSTEOARTRÍTICOS HUMANOS EN CULTIVO

M. Lires Deán, M.J. López Armada, B. Carames, B. Cillero Pastor, C. Ruiz Romero, I. Fuentes Boquete, S. Novo Taboada, B. Lema, C. Fernández López, F. Galdo y F.J. Blanco García

Unidad de Investigación. Sección de Reumatología. C.H.U. Juan Canalejo. A Coruña.

La fosforilación reversible es un mecanismo que actúa regulando la actividad biológica de algunas proteínas humanas implicadas en diferentes procesos celulares (transcripción génica, ciclo celular, apoptosis). El presente estudio subraya el efecto del ácido okadoico (OKA), un inhibidor de la fosfatasa 1/2A sobre la viabilidad y muerte celular por apoptosis del condrocito osteoartrítico (OA). Los resultados obtenidos complementan los estudios iniciales donde se observaba que OKA inducía la expresión del RNAm de las caspasas ejecutoras-3 y -7 de manera dosis-tiempo dependiente (ensayo de riboprotección), así como su activación a nivel proteico (western blot). Los estudios de viabilidad (ensayo de MTT) indican que OKA (10, 20, 50 y 100 nM) provoca una disminu-

ción de forma dosis-tiempo dependiente de la misma (24, 48 y 72h). Los valores a las 48 h vs. basal 100% fueron: 50 nM OKA 70%,  $n = 4$ ,  $p < 0,05$ . Como control positivo, se utilizó staurosporina 1 mM. Los estudios de proliferación celular (azul de metileno) confirman los resultados anteriores ya que se observa una disminución de la proliferación celular de manera dosis-tiempo dependiente. Los valores a las 48 h vs. basal fueron: 50 nM OKA 72%,  $n = 4$ ,  $p < 0,05$ . La muerte celular por apoptosis se evaluó mediante fragmentación del DNA (ELISA). Los resultados indican que OKA provoca la fragmentación del DNA a 24 h con la dosis de 50 y 100 nM (50 nM OKA: 1100% y 100 nM OKA: 1300% vs. basal 100% respectivamente,  $n = 4$ ,  $p < 0,05$ ). A 48 y 72h se observó también con las dosis más pequeñas (10 y 20 nM). Asimismo, se evaluó la ruptura de la enzima poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP), sustrato de la caspasa-3 activada mediante western-blot, observándose su escisión, lo que indica la presencia de apoptosis en el condrocito. Estos resultados se confirmaron con los estudios de apoptosis (citometría de flujo) que indican un incremento en el pico hipodiploide con la dosis de OKA 100 nM a 48 h: 140% vs. basal 100%,  $n = 4$ ,  $p < 0,05$ . A la vista de estos resultados, quisimos estudiar la posible vía de actuación del OKA, analizando si el efecto que ejerce sobre la viabilidad y muerte celular del condrocito se produce a través de la activación de las caspasas (mediadores intracelulares de la apoptosis). Se realizaron ensayos de viabilidad y muerte celular con OKA 50 nM sólo ó en combinación con inhibidores de caspasas (Z-VAD-FMK: inhibidor general de caspasas; Z-DEVD-FMK: inhibidor de caspasa 3) a 24, 48 y 72 h. Los resultados indican que la combinación de OKA con los inhibidores produce una recuperación en la viabilidad (48h, OKA 50nM: 52%, OKA50+inh caspasa-3: 70%, OKA 50+inh casp general: 80%, vs. basal 100%,  $n = 4$ ,  $p < 0,05$ ). El análisis de fragmentación del DNA mostró una recuperación parcial con el inhibidor de caspasas general (48 h, OKA 50nM: 930%, OKA 50+ inh casp general: 250%, vs. basal 100%,  $n = 4$ ,  $p < 0,05$ ). Estos resultados sugieren que la inhibición de la fosfatasa 1/2A puede regular la apoptosis en condrocitos OA humanos.

### 4

#### DIFERENCIAS ECOGRÁFICAS ENTRE LA RODILLA SINTOMÁTICA Y LA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON GONARTROSIS BILATERAL: RESULTADOS PRELIMINARES

J. Usón, R. Miguélez y M. Fernández Espartero  
Unidad de Reumatología. Hospital de Móstoles. Madrid.

**Objetivos:** 1) Mediante ecografía de alta frecuencia con doppler determinar diferencias morfológicas en la rodilla dolorosa (D) respecto la indolora (ID) en pacientes con gonartrosis. 2) Estudiar los cambios clínico-ecográficos después de tomar 200 mg de celecoxib durante 8 semanas.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en pacientes de la consulta externa de reumatología con gonartrosis sintomática unilateral (criterios ACR y radiológico escala Kellgren). Se realizó una exploración ecográfica con doppler en la rodilla ID y D y tras 8 semanas de tratamiento con 200 mg de celecoxib día en la rodilla D (D8) (ATL 1500, sonda lineal 5-10 mHz). Todos los pacientes previos a la inclusión tomaban 3 g de paracetamol. Se registro: la edad, sexo, peso, talla, escala visual analógica de dolor en reposo (VASr) y en movi-

miento (VASm), WOMAC y una Rx anteroposterior y lateral en bipostación de ambas rodillas. Al finalizar, se entregó un cuestionario de satisfacción y preferencia. Para las comparaciones de las variables cualitativas se realizó test Chi-cuadrado (Fisher) y para las cuantitativas el t-Student para muestras pareadas.

**Resultados:** 17 pacientes (rodillas: 16 ID y 17 D): 82% mujeres; edad:  $63 \pm 9$  años peso  $72 \pm 12$  kg y talla  $159 \pm 10$  cm. El grado radiológico de la rodilla D de la ID no fue diferente ( $p = 0,56$ ). La disminución del VASm y VASr tras terapia fue significativo ( $65 \pm 23$  a  $42 \pm 27$ ,  $p = 0,05$  y  $38 \pm 30$  a  $20 \pm 25$ ,  $p = 0,006$ , respectivamente). 11/16 pacientes estaban satisfechos con el tratamiento y 15/16 preferían celecoxib a paracetamol. La tabla describe los resultados ecográficos más importantes.

Rodilla	DER	Hts	Hts-D	QB	L. MM	Ostf M	L. ML	Ostf L
ID	37,5%	0%	0%	6,3%	37,5%	43,8%	31,3%	31,3%
D	94,1%	47,1%	17,6%	41,2%	64,7%	64,7%	64,7%	76,5%
D8	17,6%	5,9%	5,9%	29,4%				

Presencia o ausencia de: derrame en receso suprapatelar (DER), hipertrofia sinovial en receso suprapatelar (Hts), hipertrofia sinovial por power doppler (Hts-D), quiste de Baker (QB), lesión menisco medial (L. MM), osteofito medial (Ostf M), lesión menisco lateral (L. ML) y osteofito lateral (Ostf L). DER: ID y D  $p = 0,001$ , D y D8  $p = 0,007$ . Hts: ID y D  $p = 0,002$ . QB: ID y D  $p = 0,02$  y D y D8  $p = 0,03$ . Ostf L: ID y D  $p = 0,001$ .

**Conclusión:** Las rodillas dolorosas de los pacientes estudiados, se diferencian del lado asintomático por la presencia de inflamación: derrame, quiste de Baker y hipertrofia sinovial. El celecoxib disminuye el derrame articular y quiste de Baker. Posiblemente la disminución del dolor se deba a la disminución de la inflamación.

*Patrocinio: Beca Pfizer, SA.*

## 5

### ESTUDIO PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE LAS INFILTRACIONES CON ÁCIDO HIALURÓNICO Y DEXAMETASONA EN EL TRATAMIENTO DE LA RIZARTROSIS

M. Moreno, A. Acosta Pereira, R. Cabezas,

A. Rodríguez de la Serna y M. Rivière

*Hospital Sant Pau. Barcelona.*

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y tolerancia de las infiltraciones con ácido hialurónico y dexametasona en la articulación trapezometacarpiana en pacientes con rizartrrosis.

**Métodos:** Estudio prospectivo, comparativo en 51 pacientes con rizartrrosis con criterios clínicos y radiológicos en una o ambas manos (60 casos en total) y dolor por EVA  $\geq 50$ . Los pacientes se randomizaron en dos grupos: 1) tratados con una infiltración de 4 mg con dexametasona y 2) tratados con una inyección semanal durante 4 semanas con 5 mg/0,5 ml de hialuronato sódico. Ambos grupos se valoraron al inicio, al mes y a los seis meses post-tratamiento. El objetivo primario fue la valoración del dolor por EVA y el objetivo secundario la tolerancia del tratamiento.

**Resultados:** Ambos grupos eran comparables al inicio. Después de un mes ambos mejoraron, con una media del EVA de 36,7 para el grupo 1 (dexametasona) y de 30,7 para el grupo 2 (hialurónico), diferencia estadísticamente significati-

va comparado con la basal ( $p < 0,0001$ ) pero sin diferencias entre los grupos. La evaluación final a los 6 meses mostró una mejoría sostenida en el grupo 2 (hialurónico) con EVA de 30,6, y pérdida de la eficacia en el grupo 1 (dexametasona) con EVA de 48,6, con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p < 0,0001$ ). Se observaron 3 reacciones locales en el sitio de la inyección, 2 con dexametasona y uno con hialurónico, como únicos efectos adversos.

**Conclusión:** El tratamiento con hialurónico en la rizartrrosis es eficaz y bien tolerado, comparable a la dexametasona en cortos períodos de tiempo (1 mes) pero superior en tiempo prolongado (seis meses).

*Patrocinio: Este estudio fue patrocinado por Bioniche Life Sciences Inc; Montreal, Quebec, Canadá.*

## 6

### VIRUS COMO AGENTES ETIOPATOGÉNICOS POTENCIALES EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: ESTUDIO EN CORTES HISTOLÓGICOS MEDIANTE PCR CUANTITATIVA

R. Álvarez Lafuente, J.R. Lamas López, E. Júdez Navarro,

E. Loza Santamaría, D. Clemente Garulo, J.A. Jover Jover

y B. Fernández Gutiérrez

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

**Objetivo:** Estudiar la posible implicación de 3 virus humanos, parvovirus B19, virus varicela zóster (VZV) y virus herpes 6 (HHV-6), en la etiopatogenia de la arteritis de células gigantes (ACG).

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 57 pacientes diagnosticados, por biopsia de la arteria temporal, de ACG. Como grupo control se emplearon biopsias ( $n = 56$ ) de arteria temporal cuyo resultado fue negativo para ACG. Las muestras de tejido fueron conservadas en parafina hasta su análisis. Se extrajo el DNA de los cortes de parafina y se realizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cuantitativa a tiempo real, para establecer la presencia y carga viral de genomas del parvovirus B19, VZV y HHV-6. Se realizó, de forma simultánea, la amplificación del gen de la  $\beta$ -globina humana como un control positivo interno. El estudio estadístico, entre ACG y controles, se llevó a cabo mediante la Chi-cuadrado para comparar los porcentajes de muestras positivas para la presencia de virus. Se empleó el test no-paramétrico U de Mann-Whitney para comparar las cargas virales. Los datos se presentan como porcentajes o como mediana [percentil 25-percentil 75].

**Resultados:** El genoma del parvovirus B19 fue detectado en el 54,4% de los pacientes con ACG y en el 37,5% de los pacientes del grupo control,  $p = 0,07$ . La carga viral fue de 45,2 [0-180,2] en la ACG y de 0 [0-66,7] copias/ $\mu$ g de DNA en los controles,  $p = 0,007$ . Estos datos indican una asociación estadística entre la histología de la ACG y la presencia de DNA del parvovirus B19. No se encontraron diferencias significativas, ni en porcentaje ni en carga viral, en los otros dos virus estudiados. El 31,5% de las ACG vs. el 32,1% de los controles fueron positivos para VZV ( $p = 0,94$ ), con unas cargas virales de 0 [0-25,8] vs 0 [0-26,4] copias/ $\mu$ g de DNA respectivamente ( $p = 0,76$ ). El 35% de las ACG vs el 33,9% de los controles fueron positivos para HHV-6 ( $p = 0,89$ ), con unas cargas virales de 0 [0-47,8] vs. 0 [0-37,7] copias/ $\mu$ g de DNA respectivamente ( $p = 0,64$ ).

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que el parvovirus B19 está, de alguna manera, involucrado en la etiopatogenia de la ACG. Esto parece particularmente relevante en aquellos pacientes con una carga viral elevada. No se han encontrado evidencias en relación al VZV ni al HHV-6.

Patrocinado por Schering&Plough S.A. y Fondo de Investigaciones Sanitarias PI 01/0587

## 7

### IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL COMBINADO SOBRE LAS MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

F. Medina Rodríguez y L. Pérez Saleme

Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, DF.

**Introducción:** La terapia antiretroviral sumamente activa (HAART en inglés), es el "estándar de oro", ya que ha condicionado incremento en la sobrevida de los pacientes VIH+, aunque este esquema provoca importantes alteraciones metabólicas, como acidosis, hiperlipemia, e hiperglucemia. Sin embargo, el impacto en el desarrollo de manifestaciones reumatológicas es incierto.

**Objetivo:** Comparar las manifestaciones reumatológicas en dos poblaciones distintas de pacientes con infección por VIH.

**Materiales y métodos:** Estudiamos pacientes VIH+ en la consulta externa de Infectología y Reumatología en dos diferentes períodos: 173 casos de 1990-93 durante el período pre-HAART (grupo 1), y 185 pacientes de 2000-2002 que recibieron HAART (grupo 2). Mediante cuestionario ex profeso se recolectaron los datos de historia clínica, laboratorio, microbiológicos, estudios de gabinete y tratamiento recibido.

**Resultados:** Los datos reumatológicos relevantes se aprecian en (Tabla 1). El factor de riesgo más frecuente en ambos grupos fue transmisión sexual, aunque fue más frecuente en mujeres heterosexuales en el G-2. La edad de inicio de VIH fue similar. La supervivencia fue de 18 meses en el G-1 vs. 87 meses en el G-2 ( $p < 0,01$ ). La cuenta media de CD4+ fue G-1 76 (5-135) vs. G-2 (113-784) en el G-2 ( $p < 0,01$ ).

Manifestaciones reumatológicas en VIH

Manifestación	Grupo 1 n = 173	Grupo 2 n = 185	p
Artralgias	46	9	1 vs. 2 · 0,03
Artritis	21	1	1 vs 2 · 0,02
Mialgias	31	10	1 vs 2 · 0,02
Síndrome de Reiter	12	0	1 vs 2 0,000
Fibromialgia	11	12	NS
Artritis infecciosa	7	4	NS
Piomiositis	4	5	NS
Tuberculosis	1	5	2 vs 1 < 0,05
Osteoporosis	0/25	17/75	2 vs 1 0,000
Osteonecrosis	0/50	8/96	2 vs 1 0,000

**Conclusiones:** La frecuencia de artritis, mialgias y artritis reactiva disminuyó significativamente en el grupo que recibió HAART, quizá como resultado de la restauración inmune y preservación de CD4+. Por otro lado, los cambios metabólicos de HAART y el estímulo viral persistente pueden ser, en parte responsables de las alteraciones óseas. Deberán realizarse estudios más amplios para dilucidar la etiopatogenia de estas alteraciones, tanto en pacientes VIH+ "vírgenes" a tratamiento, como con los diversos tipos de HAART.

## 8

### SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ETANERCEPT EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B O C

E. Moreno Ruzafa, A. Erra Duran, Y. León Hernández Rico, C. Tomás Roure, P. Barceló García y S. Marsal Barril  
Hospital General i Universitari Vall de Hebrón. Barcelona.

**Introducción:** La seguridad y eficacia del tratamiento con etanercept tanto de la artritis reumatoide (AR) como de la espondilitis anquilosante (EA) ha sido confirmada en diferentes estudios. La infección por el virus de la hepatitis B o C (VHB, VHC) en pacientes con estas enfermedades ha supuesto una limitación para la elección del tratamiento con determinados fármacos modificadores de la enfermedad.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad del tratamiento con etanercept en pacientes con AR o EA que tienen una infección por VHB o VHC.

**Métodos:** Hemos evaluado un total de 5 pacientes controlados de forma conjunta con el Servicio de Hepatología del Hospital Vall d'Hebron. Las principales características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes se enseñan en la tabla 1:

Pacientes con AR y EA e infección por VHB o VH

Pacientes	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Virus de hepatitis	Inicio tto. etanercept	Respuesta ACR o ASAS	Meses de Tto
1	Mujer	58	AR	B	9/03/01	ACR20	34
2	Hombre	66	AR	C	19/01/01	ACR20	36
3	Mujer	50	EA	C	9/10/02	ASAS50	15
4	Hombre	58	EA	C	15/10/03	ASAS50	3
5	Mujer	75	AR	C	25/06/01	ACR20	0,5

Todos los pacientes han recibido tratamiento con etanercept a dosis de 25 mg/2 veces por semana en monoterapia, junto a anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's) y glucocorticoides a una dosis media de prednisona de 5 mgr/día. Durante el seguimiento, a todos los pacientes se les realizó un control analítico de la función hepática bimensual, y se determinó la carga viral.

**Resultados:** 1) El Paciente número 1, con infección por virus de la hepatitis B, recibió tratamiento con Lamivudina en Mayo de 2001 (DNA viral  $1 \times 10^8$  copias/mL), pero no se consiguió la negativización del DNA vírico (Octubre-2003:  $6,7 \times 10^7$  copias/mL). 2) Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tenían un RNA vírico negativo en el momento de iniciar el tratamiento con etanercept. 3) Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C no positivizaron el RNA vírico a lo largo del tratamiento. 4) En 2 pacientes (40%) (números 1 y 2), se produjo una alteración transitoria y moderada de las transaminasas hepáticas (alrededor de 100 UI/L). 5) Ninguno de los pacientes ha presentado síntomas o signos de hepatopatía a lo largo del tratamiento. 6) A la paciente número 5 se le suspendió el tratamiento con etanercept a la segunda semana por la aparición de un herpes zóster intercostal izquierdo que requirió tratamiento con aciclovir oral. 7) Durante el período de tratamiento con etanercept el 40% de los pacientes redujo al 50% la dosis de glucocorticoides. Respecto al tratamiento con AINE's, se pudieron retirar en un 40% de los pacientes y el 60% restante mantuvo una dosis estable.

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes con AR y EA e infección por el virus de la hepatitis B o C, el tratamiento con etanercept no ha modificado la determinación de la carga viral. Se ha observado una elevación moderada y transitoria de las transaminasas en un 40% de los pacientes. Son

necesarios estudios con un mayor número de pacientes para determinar la seguridad de las terapias anti-TNF± en los pacientes con infección por virus de la hepatitis B o C y enfermedad inflamatoria articular.

## 9

### LA ALTERACIÓN DEL SISTEMA OSTEOPROTEGERINA/RANKL EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA ES INDEPENDIENTE DE LA PRESENCIA DE OSTEOPOROSIS

N. Guañabens, A. Pares, L. Álvarez, A. Monegal, L. Caballería, D. Ozalla, P. Peris, I. Vázquez, F. Pons y J. Rodés

*Unidades de Patología Metabólica Ósea y Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. Barcelona.*

La cirrosis biliar primaria (CBP) frecuentemente se asocia a osteoporosis. La patogenia de este trastorno óseo es poco conocida, ya que se han descrito tanto una disminución de la actividad osteoblástica (formación) como un aumento de la osteoclástica (resorción). Recientemente se han descubierto la osteoprotegerina (OPG) y su ligando RANKL como reguladores moleculares del remodelado óseo, que al actuar sobre la diferenciación de los osteoclastos pueden intervenir en el desarrollo de osteoporosis. El papel de la OPG en las enfermedades hepáticas y particularmente la contribución del sistema OPG/RANKL en la osteoporosis y osteopenia de la CBP es desconocido.

**Objetivo:** Evaluar los niveles séricos de OPG y RANKL en la CBP y analizar la contribución de los mismos en la patogenia de la osteoporosis asociada a esta enfermedad hepática.

**Pacientes y métodos:** El estudio se ha realizado en 52 mujeres con CBP, con una edad media de  $57 \pm 1,5$  años y en un grupo control de 18 mujeres sanas de la misma edad. Además de las pruebas rutinarias de función hepática, se determinaron los valores séricos de OPG y RANKL, así como de osteocalcina como marcador de formación ósea y de NTx urinario como marcador de resorción ósea. En las pacientes con CBP se determinó la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur (DEXA), y se consideró que tenían una osteoporosis cuando el nivel de DMO era inferior a d 2,5 de la escala T.

**Resultados:** Los valores de OPG fueron significativamente más altos en la CBP que en el grupo control ( $5,5 \pm 0,2$  vs.  $2,9 \pm 0,2$  pM/l,  $p < 0,0001$ ), y por el contrario los niveles de RANKL fueron significativamente más bajos en los pacientes con CBP que en los controles ( $0,4 \pm 0,1$  vs.  $1,4 \pm 0,3$  pM/l,  $p < 0,0001$ ). No se observó ninguna correlación entre OPG y RANKL. 22 pacientes (42%) tenían una osteoporosis. No se existieron diferencias entre los pacientes con y sin osteoporosis respecto a los niveles de OPG ( $5,9 \pm 0,4$  vs.  $5,2 \pm 0,2$  pM/l) ni de RANKL ( $0,39 \pm 0,09$  vs.  $0,44 \pm 0,08$  pM/l). La gravedad de la lesión hepática se asoció a niveles más altos de OPG, tanto cuando se evaluaron por una bilirubina  $> 1,2$  mg/dl (OPG:  $6,8 \pm 0,6$  vs.  $5,2 \pm 0,2$  pM/l,  $p = 0,009$ ), como por el índice pronóstico de la Clínica Mayo  $> 4$  (OPG:  $5,9 \pm 0,4$  vs.  $4,9 \pm 0,3$  pM/l,  $p = 0,04$ ). Además existió una correlación directa significativa entre el índice de Mayo y la OPG ( $p = 0,01$ ). La OPG no se relacionó con la osteocalcina ni con el NTx, así como tampoco el RANKL.

**Conclusión:** En la CBP hay una marcada alteración del sistema OPG/RANKL caracterizado por un aumento de la OPG y una disminución del RANKL. Estos cambios no se relacionan con la presencia de osteoporosis, ni con los marcadores del remodelado óseo, pero están en clara asociación con la gravedad de la enfermedad hepática.