



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de Factores Genéticos Relacionados
con la Variabilidad Interindividual en la Respuesta
a Antagonistas del TNF en Pacientes con
Espondilitis Anquilosante

D^a. María Jesús Zamora Gimeno

2015



**TESIS DOCTORAL
ESCUELA INTERNACIONAL
DE DOCTORADO
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Estudio de factores genéticos relacionados con
la variabilidad interindividual en la respuesta a
antagonistas del TNF en pacientes con Espondilitis
Anquilosante

María Jesús Zamora Gimeno

2015

Dr. Pablo Conesa Zamora. Responsable del grupo de investigación de patología molecular y farmacogenética. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena (Murcia).

Dra. María José Morales Lara. Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “**Estudio de factores genéticos relacionados con la variabilidad interindividual en la respuesta a antagonistas del TNF en pacientes con espondilitis anquilosante**”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por la Licenciada en Farmacia Dña. María Jesús Zamora Gimeno, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se haya concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Cartagena, Septiembre de 2015.

Dr. Pablo Conesa Zamora

Dra. María José Morales Lara

Agradecimientos

A Pablo y a Pepa

(...) agradecerles la confianza depositada en mi
en el transcurso de esta tesis doctoral (...)

A mi familia

(...) espero que estéis orgullosos de mí (...)

ÍNDICE

Abreviaturas

1. INTRODUCCIÓN

1.1	DEFINICIÓN DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	pág. 24
1.2	EPIDEMIOLOGÍA	pág. 24
1.3	FISIOPATOLOGÍA	pág. 25
1.4	ETIOPATOGENIA	pág. 26
1.4.1	PAPEL DEL TNF EN LA PATOGENESIS DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	pág. 29
1.5	DIAGNÓSTICO	pág. 31
1.6	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD	pág. 36
1.7	ÍNDICES PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	pág. 38
1.8	TRATAMIENTO	pág. 42
1.8.1	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	pág. 43
1.8.2	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	pág. 43
1.8.3	CIRUGÍA	pág. 53
1.9	FARMACOGENÉTICA	pág. 53
1.9.1	FARMACOGENÉTICA EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	pág. 56
2. JUSTIFICACIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS		
2.1	JUSTIFICACIÓN	pág. 66
2.2	HIPOTESIS	pág. 67

2.3	OBJETIVOS	pág. 67
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	pág. 70
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO FARMACOGENÉTICO	pág. 70
3.3	PARÁMETROS UTILIZADOS PARA EVALUAR LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	pág. 71
3.3.1	ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	pág. 71
3.3.2	CAPACIDAD FUNCIONAL	pág. 71
3.4	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB	pág. 72
3.5	ESTUDIOS GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	pág. 73
3.5.1	MUESTRAS	pág. 73
3.5.2	EXTRACCIÓN DEL DNA Y CUANTIFICACIÓN	pág. 73
3.5.3	GENOTIPADO	pág. 74
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	pág. 75
4.	RESULTADOS	
4.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	pág. 78
4.2	ESTUDIO GENÉTICO DE SUSCEPTIBILIDAD	pág. 78
4.3	ESTUDIO FARMACOGENÉTICO	pág. 86
5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	
5.1	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	pág. 122
5.2	CONCLUSIONES	pág. 132

6.	BIBLIOGRAFÍA	pág. 133
7.	ANEXOS	pág. 151

ABREVIATURAS

ADCC: Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

AP: Artritis Psoriásica

AR: Artritis Reumatoide

ASAS: Ankylosing Spondylitis Assessment Study

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

CDC: Citotoxicidad Mediada por Complemento

COX: Ciclooxigenasa

CU: Colitis Ulcerosa

DFI: Índice funcional de Douglados

DISC: Complejos de señalización inductores de muerte

DRs: Receptor de muerte

EA: Espondilitis Anquilosante

EC: Enfermedad de Crohn

EDTA: Ácido Etildiaminotetraacético

EsA: Espondiloartritis

EsAaxnRx: Espondiloartritis axial no radiográfica

ESSG: Grupo Europeo para el estudio de las espondiloartropatias

EVA: Escala Visual Analógica

EVN: Escala Visual Numérica

FAME: Fármacos Modificadores de la Enfermedad

FASL: Ligando FAS

FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfer

G6PDH: Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HAQ-S: Health Assessment Questionnaire modificado para espondiloartropatias

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucia

HLA: Human Leukocyte Antigen

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IL: Interleucinas

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

mm: milímetros

MTX: Metotrexato

ND: No Dato

NR: No Respuesta

NYHA: New York Heart Association

PCR: Proteína C Reactiva

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PEG: Polietilenglicol

PG: Prostaglandina

RE: Retículo Endoplásmico

RFA: Reactantes de Fase Aguda

RTA: Respondedores

Rx: Radiografía simple

SASDAS: Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple

sTNF- α : TNF soluble

TNFR: Receptor de muerte de la familia del TNF

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α

TRAIL: Ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF

TRAILR: Receptor del ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF

UPR: Respuesta de proteína desplegada

VGP: Valoración Global del Paciente

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

FIGURAS

Figura 1: Diferencias entre columna normal y cambios anatomopatológicos en la EA.

Figura 2: Teorías propuestas para explicar el papel patogénico molecular del HLA-B27 en la EA.

Figura 3: Efectos biológicos del TNF- α .

Figura 4: Criterios de clasificación de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA en la práctica clínica.

Figura 5: Criterios de Nueva York para Graduación Radiológica de Sacroileítis.

Figura 6: Espondilitis anquilosante y formas iniciales preradiológicas denominadas EsA Axial.

Figura 7: Criterios de clasificación ASAS para EsA axial.

Figura 8: Recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la EA.

Figura 9: Polimorfismo de nucleótido simple.

Figura 10: Receptores de muerte (DRs) y sus ligandos.

Figura 11: Principales rutas activadas por receptores de la familia TNFR.

Figura 12: Vía extrínseca de activación de la apoptosis por el receptor FAS.

Figura 13: Transmisión de fluorescencia de las sondas FRET. A. Las sondas se encuentran separadas, no se transmite la energía de resonancia y no hay emisión de fluorescencia por el fluorocromo aceptor. B. Durante la hibridación, la distancia entre fluorocromos de las sondas es menor de 5 nucleótidos, se produce la transferencia de energía, el fluorocromo aceptor emite fluorescencia que es detectada.

TABLAS

Tabla 1: Descripción de las características basales de la población a estudio.

Tabla 2: Descripción de las características basales de las poblaciones casos y controles para el estudio de susceptibilidad.

Tabla 3: Distribución de genotipos para el rs763110 en EA.

Tabla 4: Asociación de los genotipos TC + CC frente a TT para el rs763110 en EA.

Tabla 5: Resultados por alelo FASL en EA.

Tabla 6: Distribución de genotipos para el rs20576 en EA.

Tabla 7: Asociación de los genotipos CA + CC frente a AA para el rs20576 en EA.

Tabla 8: Resultados por alelo TRAILR1A en EA.

Tabla 9: Distribución de genotipos para el rs2230229 en EA.

Tabla 10: Asociación de los genotipos GA + GG frente a AA para el rs2230229 en EA.

Tabla 11: Resultados por alelo TRAILR1A en EA.

Tabla 12: Distribución de genotipos para el rs12488654 en EA.

Tabla 13: Asociación de los genotipos GA + GG frente a AA para el rs12488654 en EA.

Tabla 14: Resultados por alelo TRAIL en EA.

Tabla 15: Resultados del estudio de susceptibilidad por haplotipos.

Tabla 16: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 17: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 18: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del poli-

morfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 19: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 20: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 21: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 22: Distribución de genotipos para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 23: Distribución de genotipos para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 24: Asociación de genotipos TC + CC frente a TT para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 25: Asociación de genotipos TC + CC frente a TT para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 26: Resultados por alelo FASL en EA según criterios BASDAI.

Tabla 27: Resultados por alelo FASL en EA según criterios BASFI.

Tabla 28: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 29: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 30: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 31: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 32: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 33: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 34: Distribución de genotipos para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 35: Distribución de genotipos para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 36: Asociación de genotipos TC +CC frente a TT para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 37: Asociación de genotipos TC + CC frente a TT para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 38: Resultados por alelo FAS en EA según criterios BASDAI.

Tabla 39: Resultados por alelo FAS en EA según criterios BASFI.

Tabla 40: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 41: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 42: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 43: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 44: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 45: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo

del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 46: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 47: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 48: Asociación de genotipos CA + CC frente a AA para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 49: Asociación de genotipos CA + CC frente a AA para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 50: Resultados por alelo TRAILR1A en EA según criterios BASDAI.

Tabla 51: Resultados por alelo TRAILR1A en EA según criterios BASFI.

Tabla 52: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 53: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 54: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 55: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 56: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 57: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses

Tabla 58: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs2230229 en EA

según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 59: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs2230229 en EA

según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 60: Asociación de genotipos CA + CC frente a AA para el TRAILR1A rs2230229

en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 61: Asociación de genotipos GA + GG frente a AA para el TRAILR1A

rs2230229 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 62: Resultados por alelo TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios BASDAI.

Tabla 63: Resultados por alelo TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios BASFI.

Tabla 64: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo

del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 65: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo

del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 66: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo

del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 67: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo

del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 3 meses.

Tabla 68: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo

del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 6 meses.

Tabla 69: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo

del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 12 meses.

Tabla 70: Distribución de genotipos para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios

de respuesta BASDAI.

Tabla 71: Distribución de genotipos para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios

de respuesta BASFI.

Tabla 72: Asociación de genotipos AA + GA frente a GG para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Tabla 73: Asociación de genotipos AA + GA frente a GG para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Tabla 74: Resultados por alelo TRAIL en EA según criterios BASDAI.

Tabla 75: Resultados por alelo TRAIL en EA según criterios BASFI.

Tabla 76: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 3 meses del inicio del tratamiento (%mejoría BASDAI).

Tabla 77: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 6 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASDAI)

Tabla 78: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 12 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASDAI)

Tabla 79: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 3 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASFI).

Tabla 80: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 6 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASFI).

Tabla 81: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 12 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASFI).

1

INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de Espondilitis Anquilosante

La espondilitis anquilosante (EA) una enfermedad inflamatoria crónica del aparato locomotor perteneciente a la familia de las espondiloartropatías. Afecta de forma predominante al esqueleto axial (inflamación de las articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y a la entesis, cursando con la formación de sindesmofitos intervertebrales. Es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica de etiología desconocida asociada al antígeno de histocompatibilidad HLA (Human leukocyte antigen) B27.^{1,2}

La sacroileitis o inflamación de las articulaciones sacroilíacas es la característica clínica esencial de la EA que, con el tiempo, tiende a fusionar las vértebras entre sí dando lugar a una anquilosis de la columna que se manifiesta con rigidez y disminución de la movilidad del tronco y de la caja torácica. La enfermedad puede seguir una evolución variable, con inflamación de otras partes del esqueleto axial y esqueleto periférico. Se presenta característicamente con dolor de espalda y rigidez matutina.

Es frecuente la aparición de manifestaciones extraarticulares^{3,4}, siendo la uveítis una de las afecciones más frecuentes.⁵

1.2 Epidemiología

La EA es una de las enfermedades reumáticas inflamatorias más comunes. Su prevalencia en la población general varía considerablemente en función de las razas y áreas geográficas teniendo una estrecha relación con la frecuencia del HLA-B27 en la población analizada.⁶ Es más común en poblaciones del norte de Europa como Finlandia y en algunos grupos étnicos norteamericanos⁷ y rara en África y Australia.⁸ En poblaciones europeas caucásicas la prevalencia se sitúa en torno al 0,2-1,2%⁹⁻¹¹, en la población masculina de indios Haida en Canadá se sitúa en el 6%, por el contrario, en

diversas poblaciones africanas es inexistente.¹²

Se considera que del 2 al 5% de los portadores del HLA-B27 positivo desarrollará la enfermedad.¹³ Este porcentaje puede elevarse hasta un 20-30% en aquellos pacientes en los que además de ser HLA-B27 positivo tienen familiares diagnosticados de EA.⁴

La EA es más frecuente en varones (Ratio 1,2-9:1)^{10, 14}, aunque las mujeres tienen con frecuencia presentaciones atípicas y son infradiagnosticadas.⁶

La edad de presentación de la EA oscila entre los 15 y los 35 años, alrededor del 80% de los pacientes debutan antes de los 30 años y menos de un 5% lo hacen después de los 45 años.^{6, 15} La edad temprana al comienzo de los síntomas se asocia con un peor pronóstico funcional a largo plazo.¹⁶

La incidencia de la EA es de 0,5-14 nuevos casos/100.000 habitantes/año según las series consultadas.^{10, 11, 17}

La evidencia sugiere que la progresión de la enfermedad es más fuerte en los primeros 10 años, pero está claro que la enfermedad sigue estando activa durante las siguientes décadas.¹⁸ Es por ello que, debido al inicio temprano de los síntomas, la EA genera una discapacidad importante en aquellos que la padecen.

Independientemente del tratamiento, los pacientes de EA presentan una tasa de mortalidad 1,5 veces mayor que la población general, estando relacionado este aumento a complicaciones respiratorias, fracturas de la columna vertebral y enfermedad cardiovascular.^{10, 19} Probablemente, la comorbilidad cardiovascular sea una de las más importantes.²⁰

1.3 Fisiopatología

La EA es una enfermedad reumática inflamatoria crónica que afecta al esqueleto. La entesitis o entesopatía, afectación de la entesis, zona anatómica de inserción en el hue-

so de los tendones, ligamentos y cápsulas articulares, es la lesión más característica.²¹ Consiste en la producción de un infiltrado por células inflamatorias en la entesis que ocasiona una erosión del hueso seguida de una proliferación fibroblástica y posterior osificación, provocando el fenómeno de anquilosis ósea.⁷

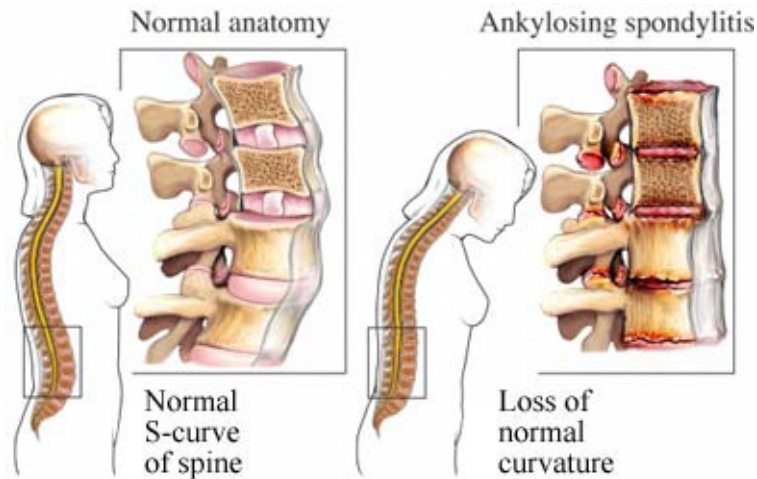


Figura 1: Diferencias entre columna normal y cambios anatomopatológicos en la EA.²²

Los estudios realizados en humanos apuntan a que en la entesitis predominan los linfocitos T CD8⁺ y macrófagos, así como la expresión de TNF- α (relacionada con la patogénesis y desarrollo de EA).²³ La entesitis responde eficazmente al tratamiento con anti-TNF α , por lo que esto demuestra que esta citosina participa de forma relevante en la patogénesis de las manifestaciones de la EA.^{4, 21, 24}

1.4 Etiopatogenia

La etiología de la EA es desconocida; no obstante aunque se han involucrado diversos gérmenes como desencadenantes de la enfermedad, existe una clara evidencia de predisposición genética.^{7, 25}

Los factores genéticos contribuyen en más del 90% al riesgo de desarrollo de la enfermedad. El antígeno HLA-B27 ha demostrado ser el mayor factor de susceptibilidad genética en la EA, siendo el responsable del 20-50% del componente genético de la enfermedad.²⁶

EL HLA es el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), fundamental para que el sistema inmunitario sea capaz de diferenciar lo propio de lo extraño y esencial para la comunicación entre las células del mismo. Se codifica en una región del brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas HLA de clase I (HLA-B27) se expresan en todas las células nucleadas del organismo y presentan péptidos procedentes principalmente de la degradación de proteínas endógenas en la superficie celular para su reconocimiento por linfocitos T CD8+, mientras que las de clase II se expresan en células especializadas en la presentación de antígenos (macrófagos, linfocitos B, células epiteliales y células de Langerhans) y presentan péptidos extracelulares a linfocitos T CD4+.²⁷

Por lo tanto, el papel patogénico de HLA-B27 está relacionado con sus características presentadoras de antígeno y con el reconocimiento por células T.²⁸

Así, el 90% de los pacientes con esta enfermedad son HLA-B27 positivos, no obstante sólo un 5% aproximadamente de los individuos sanos HLA-B27 positivos desarrollan la enfermedad.^{17, 25, 29}

Los pacientes con EA HLA-B27 negativos aunque poseen alteraciones articulares similares a las de los B27 positivo, difieren en que son de edad de inicio más avanzada, tienen menor frecuencia de uveítis y de manifestaciones cardíacas y no tienen historia familiar de EA.^{4, 6}

Aunque se desconoce el mecanismo de la asociación entre el antígeno HLA-B27 y la EA, existen diversas teorías que intentan explicar el papel patogénico del HLA-B27 en esta enfermedad.¹⁷

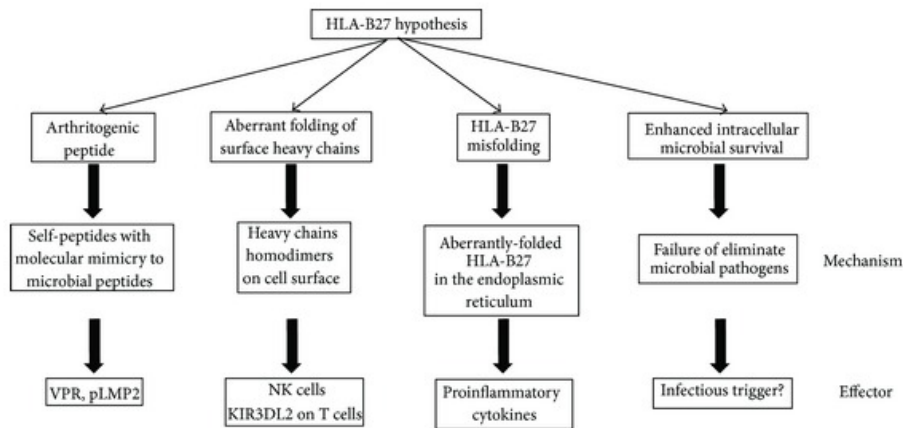


Figura 2: Teorías propuestas para explicar el papel patológico molecular del HLA-B27 en la EA.¹⁷

Una de las hipótesis más aceptadas en el momento actual es la teoría del péptido artrítico. Esta teoría expresa que una infección bacteriana produce un péptido que es presentado en el contexto del HLA B27 a los linfocitos T citotóxicos y provoca una respuesta primaria de éstos, que reaccionan de forma cruzada con un péptido estructuralmente similar derivado del tejido articular normal de la columna vertebral y articulaciones. Ese péptido rompería la barrera de la tolerancia inmunológica y se produciría un ataque autoinmune, daño tisular e inflamación.^{27, 28, 30, 31}

Se han postulado otras teorías en las que se asocia el desarrollo de enfermedades inflamatorias articulares, como la EA, a un trastorno en la barrera intestino/torrente sanguíneo que podría interferir en el transporte de enterobacterias, fundamentalmente *Klebsiella pneumoniae*.^{4, 29, 32} La alta prevalencia de anticuerpos antiklebsiella³³ y la analogía entre una secuencia de 6 aminoácidos en la molécula de HLA-B27 y otros 6 de la enzima nitrogenada de la enterobacteria parecen confirmar su posible implicación en el desarrollo de esta enfermedad. Esta teoría se conoce como “Teoría del

Mimetismo Molecular” y se basa en una reacción cruzada.²⁹

Ciertas teorías como la hipótesis de la supervivencia intracelular microbiana mejorada se basa en la incapacidad de los individuos HLA-B27 positivos para eliminar ciertos patógenos intracelulares. En este sentido se consideran que los portadores del HLA-B27 presentan una eliminación defectuosa de especies bacterianas intracelulares de los géneros *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Chlamydia*.¹⁷

Recientes teorías asocian el mecanismo patogénico a anomalías en el plegamiento. Las anomalías en el plegamiento de las cadenas pesadas de HLA-B27 conducen a la formación de homodímeros que se expresan en la superficie celular y pueden activar receptores tipo Inmunoglobulina (Ig). Además estas cadenas se acumulan en el retículo endoplasmático (RE) y pueden desencadenar respuestas de estrés que, a su vez, puede activar un mecanismo de señalización denominado respuesta de proteína desplegada (UPR). La activación de ésta conduce finalmente a la producción de citocinas proinflamatorias tales como Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 1 o IL-6 en monocitos/macrófagos.^{28, 30, 34}

Los factores de riesgo que predisponen a una persona a desarrollar EA son: HLA-B27 positivo, historia familiar de EA, sexo masculino e infecciones gastrointestinales frecuentes.³⁵

1.4.1 Papel del TNF en la patogénesis de la EA

Debido a su papel proinflamatorio, se considera que el TNF- α desempeña un importante rol en muchas enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, por lo que es una importante diana en el tratamiento de estas patologías. Es producida por diversos tipos celulares como son los monocitos, macrófagos y linfocitos T, una vez que han sido estimulados por endotoxinas u otras citocinas como la IL-1 o el interferón.³⁶

Tanto la forma soluble, sTNF- α , como la unida a membrana pueden ejercer un papel biológico inflamatorio. La mayoría de sus acciones son mediadas por sus dos receptores, receptor del TNF- α tipo 1 (p55 o p60) y el tipo 2 (p75 o p80) que son glicoproteínas transmembrana presentes en todos los tipos de células, excepto en eritrocitos. Ambos receptores median, en forma cooperativa o independiente, un amplio rango de respuestas celulares, como es el caso de proliferación, diferenciación, citotoxicidad y apoptosis celular.³⁷ Estos receptores se desprenden de la membrana de las células como mecanismo regulador de la inflamación, al inhibir competitivamente la unión del TNF a la membrana. Ambas formas, la soluble y la de membrana son activas.

El TNF actúa estimulando la activación celular y la migración de leucocitos hacia las zonas de inflamación. No solo posee capacidad inflamatoria por si misma sino que también es capaz de regular la producción de otros mediadores proinflamatorios. Los efectos biológicos del TNF- α se resumen en la figura 3.

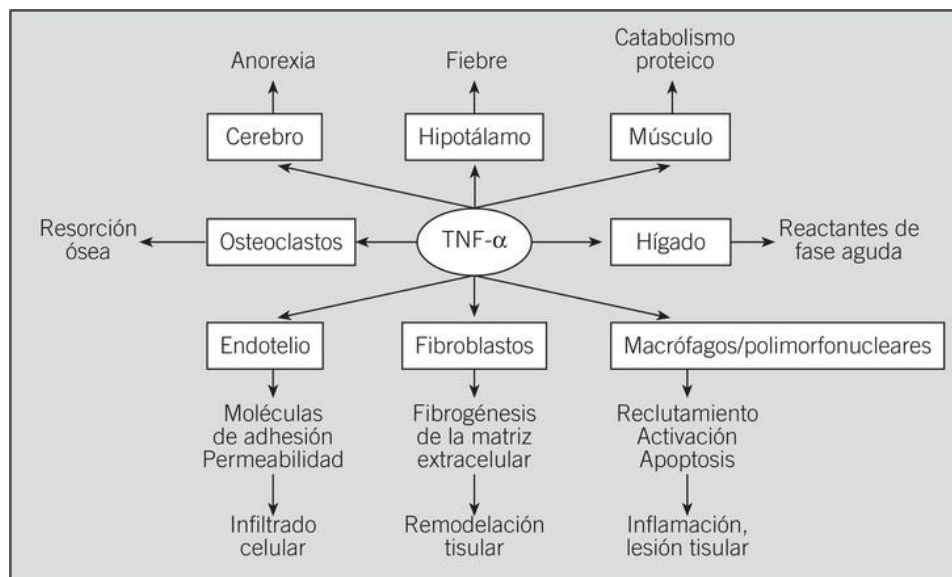


Figura 3: Efectos biológicos del TNF- α .³⁸

Se han detectado niveles elevados de TNF- α en el suero^{8,39}, líquido sinovial y en las articulaciones sacroilíacas³⁹⁻⁴¹ como consecuencia de la respuesta inflamatoria que se produce en estos pacientes.³⁶ Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a la relación existente entre los niveles séricos de TNF- α y la actividad de la enfermedad. Ya que algunos estudios concluyen que los niveles de TNF- α sérico reflejan la actividad de la enfermedad en los pacientes con EA⁴² y otros proponen que los niveles de TNF- α no parecen correlacionarse con la actividad clínica ni biológica de la enfermedad.⁴³

1.5 Diagnóstico

Como ocurre en muchas otras enfermedades cuya etiología no está bien definida, el diagnóstico de EA se basa fundamentalmente en una combinación de características clínicas, hallazgos en la exploración física y evidencia radiológica de la enfermedad. Es necesaria la presencia de síntomas axiales junto con la evidencia radiológica de sacroileitis.⁴⁴

Uno de los principales problemas del proceso diagnóstico de esta enfermedad es el retraso en el diagnóstico. Esto puede ser debido a que los síntomas y las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad son comunes a otras patologías.²¹ Un diagnóstico precoz es crucial, ya que permite iniciar rápidamente un tratamiento adecuado, la evolución es más favorable y los fármacos anti-TNF son más eficaces en estadios tempranos.⁴

Aunque el dolor lumbar inflamatorio y la rigidez matutina son habitualmente las manifestaciones iniciales de la EA, su valor es limitado e insuficiente para realizar el diagnóstico, ya que no existen evidencias radiológicas que determinen un claro diagnóstico diferencial. Además, no existe un marcador de laboratorio específico, y cifras

normales en la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) o Proteína C Reactiva (PCR) no excluyen el proceso. A diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide (AR) donde se ha demostrado una buena correlación de ambos Reactantes de Fase Aguda (RFA) con la actividad clínica y progresión radiológica de la enfermedad.⁴⁵

Únicamente entre 50-70% de los pacientes con EA activa tienen elevado el valor de la PCR, consecuencia de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad.²¹

Actualmente, los criterios diagnósticos utilizados son los criterios de clasificación de Nueva York modificados de 1984.^{4,9} Estos criterios, tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%.⁴

<i>Criterios diagnósticos de EA (Nueva York modificados 1984)</i>
Criterios clínicos: <ol style="list-style-type: none">1. Dolor lumbar y rigidez de al menos 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no cede con el reposo.2. Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital.3. Limitación de la expansión torácica respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo.
Criterios radiológicos <ol style="list-style-type: none">4. Sacroileítis bilateral grado II a IV.5. Sacroileítis unilateral grado III a IV.

Figura 4: Criterios de clasificación de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA en la práctica clínica.^{9,27}

Grado	Nivel	Descripción
0	Normal	Márgenes claros
1	Sospechoso	Cambios sospechosos (ninguna anomalía específica).
2	Mínima sacroileítis	Pérdida de definición del borde de las articulaciones sacroilíacas, evidencia de esclerosis y mínimas erosiones pero sin estrechamiento notorio del espacio.
3	Moderada sacroileítis	Esclerosis definida en ambos márgenes de la articulación, márgenes borrosos o poco definidos y cambios erosivos con pérdida del espacio articular.
4	Anquilosis	Fusión completa o anquilosis de la articulación sacroilíaca.

Figura 5: Criterios de Nueva York para Graduación Radiológica de Sacroileítis.⁴⁶

Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico de sacroileítis y al menos uno de los clínicos. Se clasifica como “*EA probable*” si están presentes los tres criterios clínicos o el criterio radiológico está presente sin ningún criterio clínico.⁴

El uso de estos criterios no es aplicable en estadios tempranos de la enfermedad, fase preradiológica, debido a que los signos radiológicos característicos de sacroileítis no son visibles. Puede pasar mucho tiempo, incluso años, desde la aparición del dolor lumbar hasta la aparición de sacroileítis radiológica por lo que el uso de estos criterios puede retrasar el diagnóstico de la enfermedad lo que se traduce en un aumento de la morbilidad y un retraso en el tratamiento.^{27, 45, 47}

La ausencia de sacroileítis radiológica durante las fases iniciales de la enfermedad no implica que no exista una inflamación en las articulaciones sacroilíacas y/o otras partes del esqueleto axial. Las técnicas de resonancia magnética nuclear han demostrado que se produce una inflamación aguda en las articulaciones sacroilíacas y/o columna vertebral antes de la aparición de cambios detectables radiológicamente.^{45, 48}

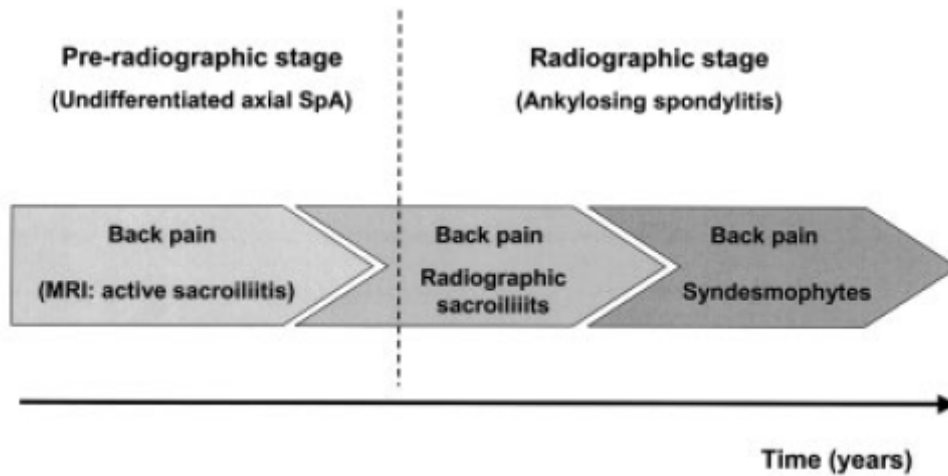


Figura 6: Espondilitis anquilosante y formas iniciales preradiológicas denominadas EsA axial.⁴⁸

Con el objetivo de un diagnóstico más precoz de las espondiloartritis, a principios de los años 1990 aparecieron 2 nuevos criterios de clasificación de las espondiloartritis (EsA), los del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías (ESSG)⁴⁹ y los de Bernard Amor⁵⁰ en los que la sacroileítis radiológica no es un criterio de obligado cumplimiento. La utilidad de éstos como criterios diagnósticos de EA en la práctica diaria es modesta.^{27, 51-53}

La necesidad de identificar espondiloartritis inflamatoria en estadios cada vez más precoces pusieron en evidencia las carencias de estos criterios para el reconocimiento temprano (preradiológico) de la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas.^{48, 54} El grupo ASAS (Assessments of SpondyloArthritis International Society) propuso unos nuevos criterios de clasificación para EsA.⁵⁵ Estos criterios dividen a los pacientes con EsA en dos subgrupos según la forma de presentación clínica:

- *EsA predominantemente axial:* incluye a la EA y a las formas iniciales, actualmente denominadas EsA axial no radiográfica.

- *EsA predominantemente periférica*: artritis reactiva, Artritis Psoriásica (AP), artritis asociada a enfermedad inflamatoria crónica intestinal y EsA indiferenciada.

Además define como “espondiloartropatía axial preradiográfica” o “espondiloartritis axial no radiográfica” (EsAaxnRx) para pacientes con forma clínica axial en los que no se detecta daño estructural radiográfico en las articulaciones sacroilíacas que no pueden ser diagnosticados de EA, aunque clínicamente son indistinguibles.⁵⁶

Los criterios de clasificación del grupo ASAS clasifican a los pacientes de acuerdo con su forma de expresión clínica (axial o periférica).⁴⁵ La sensibilidad y la especificidad para los criterios de EsA axial son 82,9 y 84,4% respectivamente y para EsA periférica 78,0 y 82,2%.⁵⁴

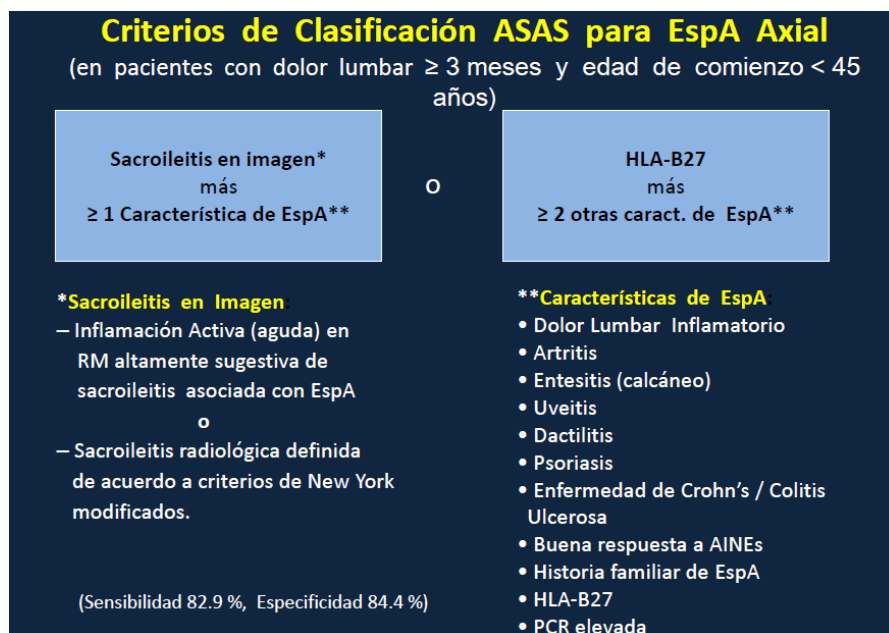


Figura 7: Criterios de clasificación ASAS para EsA axial.⁵⁵

Estos nuevos criterios son criterios de clasificación, no de diagnóstico en la práctica clínica. Sin embargo, en ausencia de criterios diagnósticos apropiados, se usan también con fines diagnósticos y suponen un avance en el diagnóstico precoz de la

enfermedad y un mejor manejo de estos pacientes.^{45, 54}

1.6 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

- Manifestaciones articulares:

El dolor lumbar inflamatorio es el síntoma inicial más característico y frecuentemente aparece asociado a la presencia de sacroileítis. La sacroileítis se caracteriza por ser una afectación de las articulaciones sacroilíacas, produce un dolor de tipo inflamatorio que aumenta en reposo y mejora con la actividad física. Es un dolor insidioso y mal delimitado que se suele referir en la zona glútea, siendo muy acentuado en las últimas horas de la noche y primeras de la madrugada y que se acompaña de rigidez matutina.⁴⁵ Este dolor es sensible a la acción de los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) y en menor medida a otro tipo de analgésicos, ya que consiguen disminuir e incluso suprimir la inflamación articular aliviando de esta forma el dolor y permitiendo un adecuado reposo nocturno.^{6, 9}

La citada rigidez lumbar matutina constituye la segunda manifestación más frecuente. Es muy manifiesta por las mañanas al levantarse o tras los períodos de inactividad, mejorando con el ejercicio.^{1, 21}

Otro síntoma presente en la mayoría de los pacientes es el cansancio o fatiga. Se estima presente en el 63% de los pacientes con EA⁵⁷ y su presencia parece condicionar una peor calidad de vida de los pacientes.¹

Otras manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad son las artritis periféricas y la entesitis. Entre un 30-50% de los pacientes pueden presentar afectación de las articulaciones periféricas (hombros, caderas, rodillas y tobillos).^{6, 29} El patrón de afectación de la artritis periférica es habitualmente mono u oligoartricular (< de 3 articulaciones por brote) y más frecuente, pero no exclusiva de los miembros inferiores.⁵⁸

Puede presentarse en cualquier momento de la enfermedad aunque más típicamente ocurre en los primeros años de evolución.^{59,60} Aparece típicamente dactilitis o inflamación de los dedos de la mano o el pie.

La entesitis o inflamación de la entesis, zona de inserción en el hueso de un tendón o ligamento, es un signo clínico característico y frecuente en la EA. Los sitios más a menudo involucrados son el talón de Aquiles y la fascia plantar.⁶⁰ Cursa con dolor persistente y característicamente resistente a la acción de los AINE.⁹

- Manifestaciones extraarticulares

Uveítis anterior aguda: es la complicación extraarticular más común en la EA, aparece en el 25-40% de los pacientes y puede ser el primer síntoma de la enfermedad.⁶¹ Se produce como consecuencia de la inflamación del iris y del cuerpo ciliar. En general, suele presentarse de forma unilateral y recurrente, aunque en el curso evolutivo de la enfermedad puede afectar a los dos ojos.^{62,63} Es más frecuente en varones y en portadores de HLA-B27. Los síntomas incluyen enrojecimiento, dolor ocular, visión borrosa, aumento de lagrimeo y fotofobia.⁶

Manifestaciones cardíacas: en el 1-10% de los pacientes con EA pueden aparecer trastornos de la conducción cardíaca e insuficiencia aórtica⁶⁴. Esta afectación cardíaca es más evidente en estadios avanzados de la enfermedad.^{6,60}

Complicaciones pulmonares: son infrecuentes aunque en fases avanzadas de la enfermedad pueden ser causadas por la rigidez de la pared torácica (problema ventilatorio de tipo restrictivo asociado a anquilosis de la caja torácica por afectación de las articulaciones costovertebrales y costotransversas), fibrosis pulmonar apical y engrosamientos de la pared bronquial y de la pleura.^{6,60,62}

Manifestaciones gastrointestinales: entre un 30-60% de los pacientes con espondiloartritis, incluidos los pacientes con EA, presentan lesiones inflamatorias intestinales. A parte de las complicaciones intestinales asociadas al uso crónico de AINE.^{6,62}

Manifestaciones renales: la afectación renal no es frecuente en el curso de la EA. Puede aparecer amiloidosis renal secundaria tipo AA, nefropatía por AINE y glomerulonefritis. La amiloidosis renal es la complicación renal más frecuente de aparición tardía en el curso de la enfermedad y relacionada con la actividad inflamatoria y gravedad de la EA.^{6, 60, 62}

Osteoporosis: es una complicación común que afecta entre 18,7-62% de los pacientes con EA.⁶⁵

Entre el 4-58% de los pacientes pueden presentar fracturas vertebrales lo que comporta mayor dolor, deformidad vertebral y discapacidad física. La prevalencia es mayor en hombres y aumenta a medida que aumenta la edad del paciente y la duración de la enfermedad.^{62, 66}

Todas estas comorbilidades asociadas junto con las manifestaciones propias de la enfermedad resultan en una disminución de la calidad de vida de los pacientes con EA.^{67, 68}

1.7 Índices para evaluar la actividad de la enfermedad

Dado el carácter crónico y progresivo de la EA es necesario evaluar a los pacientes periódicamente con el fin de poder juzgar y documentar claramente si el paciente mejora o empeora respecto al inicio o a la última revisión. Esta evaluación no sólo debe incluir la revisión de la historia clínica y exploración física completa en cada visita, sino también otro tipo de pruebas de laboratorio y radiológicas, así como herramientas de evaluación estandarizadas y validadas.

El grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study) ha definido un núcleo de mediciones recomendadas para la evaluación de la actividad inflamatoria en pacientes con EA. Existe consenso internacional de que la valoración de la EA debe incluir³:

- Valoración global de la enfermedad por el paciente (VGP) a través de EVA (escala visual analógica) o EVN (escala visual numérica); útil en la evaluación de la respuesta terapéutica a agentes biológicos.
- Dolor: EVA dolor vertebral y EVA dolor nocturno.
- Rigidez: duración de la rigidez vertebral matutina.
- Movilidad vertebral: expansión torácica, test de Schöber modificado, distancia occipucio-pared y flexión lateral lumbar.
- Artritis periférica y entesitis: recuento de articulaciones tumefactas (evaluar la presencia de artritis de 44 articulaciones) y de entesis dolorosas.
- RFA: VSG y/o PCR como marcadores biológicos de inflamación en todas las formas de EA. Se estima que hasta 50% de los pacientes con actividad inflamatoria presentan valores normales de VSG y/o PCR.⁶¹ Por lo que no existe siempre correlación con la actividad clínica y progresión radiológica de la enfermedad.
- Fatiga: Cuestionario BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). BASDAI es un cuestionario autoaplicable, desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en los pacientes con EA y por lo tanto la evolución.⁴
- Función física o capacidad funcional: BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) o Índice Funcional de Dougados (DFI).
- Imagen: Rx (Radiografía Simple) de la pelvis (valorar sacroilíacas y caderas) y de la columna vertebral.

El BASDAI es el instrumento de referencia para valorar el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos. Se trata de un cuestionario que incluye seis preguntas dirigidas al paciente para evaluar fatiga, dolor vertebral, dolor o inflamación articular, dolor entesopático, y la gravedad y duración de la rigidez matinal.⁶⁹ Basado en una valoración subjetiva del grado

y la intensidad del dolor y la rigidez medidas por un EVA. Los 5 primeros ítems se responden sobre una EVA de 100 milímetros (mm) marcadas en los extremos con las palabras “ninguno/a” y “muchísimo/a”, mientras la pregunta referida a la duración de la rigidez matutina se responde también sobre una EVA de 100 mm pero marcada con los puntos correspondientes a 0, 0.5, 1, 1.5 y 2 horas. Cada pregunta se puntúa midiendo la distancia entre el extremo izquierdo de la EVA y la marca realizada por el paciente. El BASDAI global es el promedio de las puntuaciones de las 6 preguntas con un recorrido entre 0 (ninguna actividad) y 100 (actividad máxima). Se considera que una puntuación $\geq 4,0$ es indicativa de enfermedad activa, mientras que el mínimo cambio con relevancia clínica es de 1 centímetro.³

La capacidad funcional de un paciente con EA depende de la actividad inflamatoria, del daño estructural ya establecido y de la existencia o no de comorbilidad asociada. Los instrumentos más utilizados para valorar la capacidad funcional en la EA son el BASFI y DFI. El BASFI consta de 10 EVA que valoran la limitación entre 0 “fácil” y 100 mm “imposible” en el desarrollo de las distintas actividades diarias. La puntuación total se obtiene con la puntuación media de cada una de las preguntas. La mínima diferencia detectable para el BASFI es de 21 mm.³

Existe también una versión del HAQ (Health Assessment Questionnaire), utilizado ampliamente en la AR, adaptado para evaluar la capacidad funcional en espondiloartropatías (HAQ-S).³

El BASDAI ha sido el índice más comúnmente utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad en la EA. Pero debido a que este cuestionario solamente tiene en cuenta parámetros subjetivos de valoración de actividad y a que se ha visto que valores objetivos como la PCR son importantes para detectar mejoras y discriminar entre los efectos de los tratamientos, el ASAS ha desarrollado un nuevo índice de evaluación de actividad en pacientes con EA, el ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).⁷⁰⁻⁷² El índice ASDAS pretende ser una medida de actividad de la enfermedad

más objetiva al incluir variables objetivas como la PCR además de medidas subjetivas (dolor lumbar, duración de la rigidez matutina y valoración global del paciente).⁷³⁻⁷⁵

El cálculo de la puntuación ASDAS es compleja para el uso en la práctica clínica diaria por lo que Sommerfleck desarrolló una versión simplificada del ASDAS denominada SASDAS (Simplified AS Disease Activity Score). Se calcula como la suma lineal de los cinco componentes del ASDAS dividido por 10. Se puede calcular fácilmente y es fácil de usar en la práctica clínica diaria.⁷⁶

1.8 Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento es detener la progresión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, fatiga, rigidez axial y periférica). Además de mantener la movilidad vertebral y periférica, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural.⁷⁷

El objetivo terapéutico deseable consiste en conseguir la menor actividad clínica posible que se corresponde con un índice BASDAI ≤ 2 y una VGP < 2 , lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular.⁷⁸

El manejo óptimo de los pacientes con EA requiere de una combinación de modalidades de tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico.

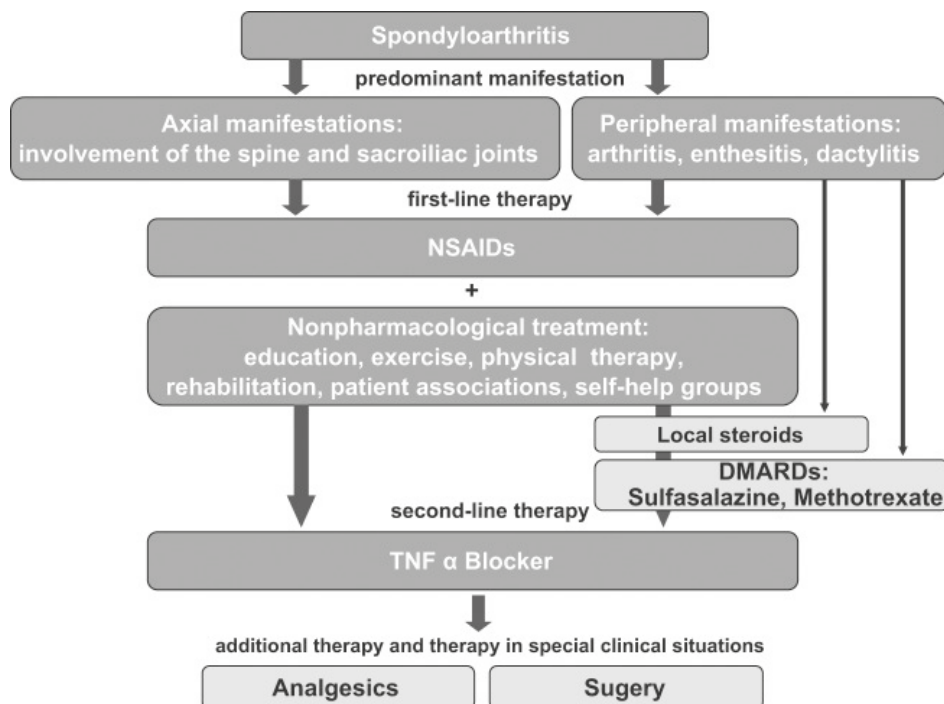


Figura 8: Recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la EA.⁷⁹

1.8.1 Tratamiento No Farmacológico

La piedra angular del tratamiento no farmacológico es el ejercicio físico regular y la educación del paciente.⁷⁷ El ejercicio físico puede mejorar el dolor, la movilidad de la columna y la capacidad funcional.^{47, 80} Es preferible la fisioterapia en grupo supervisada ya que se ha visto que es más efectiva que los ejercicios domiciliarios.⁸¹ La educación del paciente sobre el manejo de su enfermedad y el abandono del hábito tabáquico son también intervenciones no farmacológicas clave ya que el tabaco ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la progresión radiológica.^{82, 83}

1.8.2 Tratamiento Farmacológico

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE son considerados como el tratamiento farmacológico de primera línea en la EA.⁷⁷ No solo por el control de la sintomatología inflamatoria, dolor y rigidez, sino también porque el tratamiento mantenido a dosis terapéuticas es capaz de retrasar significativamente la progresión radiográfica.^{84, 85} Incrementando la calidad de vida de los pacientes.

Actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), enzima que cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina (PG) G₂ y finalmente a PG H₂. En general, todos los AINE independientemente de la selectividad por las isoenzimas de la COX (COX 1 y COX 2) han demostrado tener una eficacia similar.⁷⁹ Los coxibs, inhibidores selectivos de la COX 2, deberían considerarse en pacientes con problemas gastrointestinales ya que presentan un mejor perfil de seguridad gastrointestinal y limitarse en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular por los posibles efectos adversos

cardiovasculares que pueden provocar.⁴⁷

Existe una gran variación individual en la respuesta a los AINE.

Un porcentaje variable de pacientes con EA, entre 10- 30%, no responden satisfactoriamente a los AINE.^{9, 86} Se considera que un paciente no responde a AINE cuando mantienen signos y síntomas de actividad inflamatoria, a pesar de tomar dosis óptimas de, al menos, 3 o 4 AINE diferentes durante un mínimo de 6 a 12 semanas cada uno.^{9,}

^{87, 88}

Glucocorticoides

Son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas, sin embargo, no se recomienda el empleo de corticoides sistémicos para la enfermedad axial en la EA. Sólo está justificado su empleo en aquellos pacientes que no responden a AINE a dosis terapéuticas, y en pacientes con afectación periférica pueden ser útiles las infiltraciones locales con glucocorticoides.^{77, 79}

Analgésicos

Los analgésicos como el paracetamol y los opiáceos pueden considerarse para el control del dolor en aquellos pacientes que los AINE son insuficientes, están contraindicados y/o son mal tolerados.^{77, 89}

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Existe una ausencia de evidencia científica clara sobre la eficacia de los FAME en la EA, especialmente en caso de manifestaciones axiales.^{61, 77, 77, 79}

Los principales FAME utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas son: sulfasalazina, metotrexato (MTX) y leflunomida.

La sulfasalazina y el metotrexato son los únicos FAME que han demostrado efecto beneficioso moderado en la artritis periférica que se asocia a la EA, pero no del dolor axial.⁸⁹

Terapias biológicas: Fármacos anti-TNF

El conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de las enfermedades autoinmunes ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas frente a las cuales dirigir tratamientos específicos. Se trata de las nuevas terapias biológicas. Han supuesto el hallazgo más importante, desde el punto de vista terapéutico, que ha aparecido en los últimos años en el tratamiento de las espondiloartritis^{61, 89}.

El TNF- α es una de las principales citoquinas proinflamatorias involucradas en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, por lo que es una importante diana en el tratamiento de estas patologías.

El mecanismo molecular de los fármacos anti-TNF es impedir la unión del TNF a los receptores celulares de superficie para el TNF, de este modo se bloquea la vía de transducción de las señales inducidas o reguladas por el TNF.

Los fármacos anti-TNF han demostrado ser especialmente eficaces en el tratamiento de la EA,^{90, 91} mejorando los síntomas, la inflamación de estructuras afectadas (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y el estado funcional de los pacientes con

EA.⁴² Lo que se traduce en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes. Son agentes eficaces y seguros a medio y a largo plazo pero es necesario su uso continuado para un adecuado control sintomático.^{40, 92}

Son la segunda línea del tratamiento de la EA, indicados en el tratamiento de los pacientes con enfermedad activa persistente y resistente al tratamiento convencional con AINES.^{47, 77} Recientemente han aparecido en la literatura científica estudios que analizan los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento con anti-TNF en pacientes con EA, de forma general parece que los pacientes más activos clínica y biológicamente (PCR más elevadas), menos evolucionados (menor duración de la enfermedad, menor puntuación BASFI), de menor edad y sexo masculino serían quienes responderían mejor al tratamiento anti-TNF.^{79, 91, 93, 94} Mientras que una mayor puntuación BASFI se asocia con una menor respuesta⁹⁵ y el sexo femenino parece ser un predictor de mala respuesta al tratamiento con anti-TNF y de la evolución de la EA.⁹⁴ Aunque los pacientes con enfermedad evolucionada no deben estar excluidos de la posibilidad de recibir tratamiento siempre y cuando presenten enfermedad activa.⁹⁶

Puede ser beneficioso el cambio a un segundo fármaco anti-TNF en aquellos pacientes que pierden respuesta con el tiempo al fármaco anti-TNF inicial.^{47, 77}

A pesar del excelente control de la actividad inflamatoria de la enfermedad mantenido en el tiempo, y a diferencia de la AR y AP en las que estos fármacos han demostrado un efecto significativo en la remisión de la progresión de los daños estructurales, la evidencia hasta la fecha es que la progresión radiográfica en la EA no se altera con el uso de éstos. Los AINE son la única terapia que muestra un efecto modificador de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes, muestran que el tratamiento con infliximab puede desacelerar pero no inhibir la progresión radiográfica en EA en tratamiento con infliximab⁹⁷ y un posible un efecto protector de los fármacos anti-TNF en la progresión radiográfica de la EA.⁸²

La detención de la progresión estructural es de máxima importancia ya que la capacidad funcional de los pacientes parece estar en relación directa, no solo con la actividad inflamatoria, sino también, y de forma independiente, con el daño estructural radiológico acumulado.⁴⁰

El tratamiento del los paciente con EA con fármacos inhibidores del TNF- α , principalmente infliximab y etanercept, se asocia con una disminución significativa del número de uveítis.⁹⁸

En la actualidad existen disponibles 5 antagonistas del TNF- α para el tratamiento de la EA: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab.⁴⁷

Infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab son anticuerpos inhibidores del TNF- α (anti-TNF- α) y el etanercept es un análogo del receptor soluble del TNF- α .

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 humano-murino constituido por una parte murina que tiene la especificidad anti-TNF (fragmento Fab) y una parte constante procedente de inmunoglobulina IgG1 humana (fragmento Fc). Es producido mediante ingeniería genética en una línea celular de mieloma múltiple a la que se transfiere ADN clonado, el cual codifica el anticuerpo que posteriormente será purificado.⁹⁹

Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble del TNF- α humano como al TNF- α unido a membrana, inhibiendo y neutralizando la actividad funcional del TNF- α humano al evitar la unión de éste con su receptor e impedir así la cascada de señalización responsable de la transcripción de genes implicados en la respuesta inflamatoria.^{100, 101} Una vez que la actividad del TNF- α ha sido bloqueada por infliximab, el beneficio clínico se logra a través de múltiples mecanismos como la disminución de los niveles

de citoquinas proinflamatorias tanto a nivel local como sistémico, reducción de la migración de linfocitos a los sitios de la inflamación e inducción de la apoptosis en células productoras de TNF.¹⁰² Es capaz de originar citotoxicidad en células que expresen TNF *in vitro*, así como inducir la lisis celular vía citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo *in vivo*.⁹⁹

La dosis recomendada es de 5 mg/kg, administrado en perfusión intravenosa en un período de 2 horas, a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente una infusión cada 6 a 8 semanas. Hay evidencia de que una dosis inferior de 3 mg/Kg es también efectiva en el tratamiento de la EA.^{102, 103}

Recientemente se ha comercializado el primer anticuerpo monoclonal biosimilar al medicamento de referencia (Remicade® infliximab).

Etanercept

Etanercept es una proteína dimérica compuesta por dos receptores del TNF p75 unidos a la fracción Fc de la IgG1 humana.

Es producido mediante tecnología ADN recombinante sobre células ováricas de hámster chino. La vida media del fármaco en adultos es de unas 120 horas.⁹⁹

Inhibe competitivamente la unión del TNF a sus receptores de superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo.

La dosis recomendada es de 25 mg administrados por vía subcutánea dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.¹⁰³

Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado producido mediante tecnología ADN recombinante. Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

Tiene una vida media de entre 10-20 días, lo cual permite su dosificación quincenal.

La dosis recomendada es de 40 mg de adalimumab administrados cada 15 días como dosis única en inyección por vía subcutánea.¹⁰³

Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal de IgG1k humano producido por una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α , la soluble y la de membrana, impidiendo así la unión del TNF- α a su receptor.

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al mes vía subcutánea, el mismo día de cada mes. La dosis puede aumentarse a 100 mg/mes en pacientes que pesen más de 100 kg que no hayan alcanzado una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis.

Certolizumab

Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α conjugado con polietilenglicol (PEG).

Neutraliza de forma selectiva el TNF- α soluble y unido a membrana de forma do-

sis-dependiente.

Tiene propiedades únicas que difieren del resto de inhibidores del TNF- α en virtud de no contener la región Fc, que en condiciones normales forma parte de la molécula de un anticuerpo completo, por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro. Tampoco induce apoptosis in vitro en monocitos y linfocitos ni degranulación de neutrófilos. Su pegilación mejora la biodisponibilidad.¹⁰⁴

La dosis de carga recomendada en pacientes adultos es de 400 mg (administrados como dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. Seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

No existen diferencias significativas de eficacia entre ellos en el tratamiento de la inflamación articular, la elección de uno u otro dependerá de factores asociados a las características y particularidades de la administración de cada uno de ellos o bien a factores relacionados con el paciente.

Hay datos que indican que la respuesta a anticuerpos (infliximab, adalimumab, golimumab) puede ser diferente de la de receptores (etanercept) en determinadas manifestaciones extraarticulares, los anticuerpos anti-TNF α parecen ser más eficaces en el control de las manifestaciones extraarticulares, como es el caso de la uveítis.^{105, 106}

Se considera que un paciente responde a terapias biológicas en EA, si tras tres meses de tratamiento cumple el objetivo terapéutico o se produce una disminución del BAS-DAI del 50% (o de dos puntos respecto a los valores previos al tratamiento) y una disminución del 50% (o de dos puntos en las escalas analógicas) en al menos uno de los siguientes: VGP (si previamente al tratamiento era >4) o RFA (si antes del tratamiento estaban elevados). Si cumple dichos criterios se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones indicadas. Si el paciente deja de

responder en algún momento es posible cambiar a otro anti-TNF α . En el caso que no se alcance la respuesta pero se observe una mejoría superior al 20% en el BASDAI y del 20% en la VGP, se mantendrá el tratamiento con el anti-TNF α más adecuado o bien se valorará la reintroducción de un tratamiento no biológico si éste hubiera demostrado una mayor efectividad que el agente biológico.

Seguridad de los fármacos anti-TNF

Existe cierta incertidumbre en cuanto a la seguridad del uso de las terapias biológicas. Entre los principales problemas descritos se encuentran un incremento en el riesgo de infecciones tanto bacterianas como víricas, elevación de las transaminasas, anemia, pérdida de peso, dermatitis y reactivación de enfermedades latentes como la tuberculosis.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

La presencia de una infección activa constituye una contraindicación para el inicio del tratamiento con agentes anti-TNF. Antes de iniciar el tratamiento con cualquier anti-TNF se debe descartar la existencia de tuberculosis activa o latente mediante historia clínica, radiografía de torax y prueba de tuberculina.¹⁰⁷ Si se constata alguno de los resultados anteriores positivos deberá iniciarse tratamiento con tuberculostáticos (isoniazida y, en caso de intolerancia, rifampicina) durante 9 meses. Generalmente se acepta como seguro el inicio del fármaco anti-TNF un mes después de haber comenzado con el tuberculostático.

En lo referente a infecciones víricas, con el virus de la hepatitis C parece existir un riesgo muy bajo de reactivación, sin embargo, el riesgo de reactivación de la hepatitis B es más alto y además se recomienda descartar infección por virus B de la hepatitis ya que se han descrito casos de insuficiencia hepática no precedida de anomalías de la función hepática.

No se recomienda la utilización de vacunas con virus atenuados en pacientes que están siguiendo terapia anti-TNF, por lo que se aconseja la vacunación antineumocócica y antigripal antes de iniciar dicha terapia.⁹⁹ Se desaconseja la utilización en embarazo y lactancia.

En relación a la aparición de tumores, no han demostrado, en general, un aumento del riesgo de tumores sólidos más allá de lo esperado para las distintas enfermedades tratadas. Aunque es preciso tener precaución en pacientes con factores de riesgo tales como edad avanzada, historia previa de cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁹⁹

No deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada grado III-IV de la New York Heart Association (NYHA) por un incrementado riesgo de empeoramiento y mortalidad ni en pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad desmielinizante debido al riesgo de desarrollar neuritis óptica, esclerosis múltiple o mielitis transversa. Se han comunicado casos aislados de pancitopenia y anemia aplásica aunque no está clara la relación causa-efecto.^{99, 107}

Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones a la administración del fármaco, aparición de dermatitis eczematosas y erupciones liquenoides, rash, prurito, sequedad cutánea entre otras, que suelen ser leves y autolimitadas cuando la vía de administración es subcutánea. La infusión intravenosa puede originar acontecimientos de mayor gravedad como fiebre, escalofríos, hipotensión, prurito, cefalea, rinitis o lesiones cutáneas, que pueden paliarse considerablemente premedicando a los pacientes con paracetamol y antihistamínicos y/o reduciendo al máximo la velocidad de perfusión.^{99, 109}

1.8.3 Cirugía

La cirugía puede ser beneficiosa en pacientes con enfermedad axial y deformidades espinales severas (anquilosis con hipercifosis) con un grave impacto en el estado y la calidad de vida.⁷⁹

1.9 Farmacogenética

La primera observación escrita relacionada con la farmacogenética se remonta al año 510 a.C. cuando Pitágoras observó que la ingesta de habas producía en algunos individuos una reacción potencialmente fatal, con el tiempo se reconoció que se trataba de una anemia hemolítica que aparecía en individuos con deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenada (G6PDH). Fue Motulsky en 1957 quien primero documentó el concepto de que los defectos heredados en el metabolismo de los fármacos podían explicar las diferencias individuales en la respuesta a los medicamentos y en 1959 Friedrich Vogel propuso el término “farmacogenética” para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos.¹¹⁰⁻¹¹²

La descodificación del genoma humano ha puesto de manifiesto que el genoma de dos personas distintas difiere en sólo un 0,1%; es decir, el 99,9% de las bases que constituyen el ADN humano es igual para todos los individuos. De la comparación de este 0,1% distinto entre individuos se podrá conocer la posible relación entre determinadas regiones del genoma y la predisposición genética a determinadas enfermedades, así como identificar mutaciones que puedan explicar las diferencias entre las respuestas individuales ante la enfermedad y los tratamientos con medicamentos.¹¹³

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la farmacología clínica es

a la existencia de una gran o amplia variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, tanto en lo referente a la efectividad como a la toxicidad, esto es debido a factores relacionados con severidad de la enfermedad y sus complicaciones, factores ambientales y factores genéticos.¹¹⁰

El fundamento de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en la especie humana, hay que buscarlo en los polimorfismos genéticos, que se definen como la existencia de múltiples alelos en un mismo locus del genoma humano, que aparecen con una frecuencia mayor o igual al 1% entre la población.¹¹¹ Son los responsables de la variabilidad genética entre individuos. Se estima que los polimorfismos genéticos pueden dar lugar entre el 20-95% de la variabilidad en los efectos de los fármacos.¹¹⁴ El tipo más común de variación genética es el denominado Polimorfismo de Nucleótido Simple (SNP) que constituye hasta el 90% de todas las variaciones genómicas. Es una variación de una sola base en la secuencia de ADN del genoma humano. La gran mayoría no tienen repercusión funcional, pero otros muchos afectan a la regulación de la expresión de las proteínas o a su secuencia y constituyen el principal tipo de variante en el componente genético de las enfermedades complejas⁷, por lo que se consideran marcadores genéticos ideales en la búsqueda de genes de susceptibilidad de una enfermedad o genes que determinan la respuesta a un fármaco.¹¹⁵

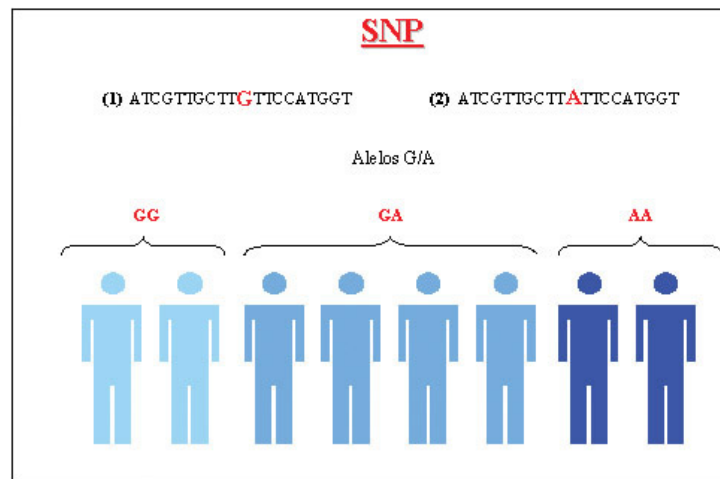


Figura 9: Polimorfismo de nucleótido simple

La Farmacogenética es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo, o dicho de otra manera, el estudio de los factores genéticos que influyen en la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a eficacia en la respuesta como a efectos adversos.¹¹⁶

A pesar de que generalmente es un término utilizado para referirse al estudio de los genes relacionados con el metabolismo de los fármacos, en la actualidad se extiende también a todos los factores involucrados en su farmacocinética y farmacodinámica (receptores, transportadores, enzimas, canales iónicos, etc.).¹¹²

En consecuencia, intenta demostrar la hipótesis de que el estudio en la variación del ADN (polimorfismos genéticos) puede ayudar a predecir la respuesta farmacológica en aquellos pacientes que reúnan los mismos criterios genéticos, y con ellos saber qué medicamento es el más eficaz y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa al mismo.

La confluencia de la farmacogenética y de los rápidos avances en genómica humana ha dado como resultado la Farmacogenómica, disciplina que estudia las bases genéticas de la enfermedad y así poder definir nuevas dianas terapéuticas o marcadores

moleculares que evalúen la eficacia de nuevos fármacos.¹¹⁷

El objetivo principal de la farmacogenética es optimizar el tratamiento de las enfermedades a través de una terapia personalizada más segura y eficiente con el fin de:¹¹⁸

- Seleccionar a aquellos pacientes que podrían responder bien o mal a un fármaco determinado antes de que sea prescrito.
- Seleccionar la medicación más adecuada para un determinado paciente.
- Seleccionar la dosis más adecuada de un fármaco para un determinado paciente.

Es decir, seleccionar el fármaco correcto, a la dosis correcta, para el paciente indicado; determinar *a priori* la eficacia y tolerancia de los medicamentos para cada paciente.

Actualmente la farmacogenética se ha utilizado en el campo de la investigación pero su uso en la práctica clínica diaria todavía no está muy extendido. Todo ello permitirá adaptar la terapia de cada paciente según su perfil genético siendo los fármacos más eficaces y seguros, evitando los retrasos en la administración de la terapia efectiva, los riesgos innecesarios de presentar reacciones adversas y los grandes gastos en tratamientos no efectivos.^{110, 114}

1.9.1 Farmacogenética en la EA

Aunque las terapias biológicas basadas en la utilización de anticuerpos monoclonales frente al TNF- α han supuesto un importante beneficio para aquellos pacientes que no respondían adecuadamente a terapias convencionales, un porcentaje significativo (20-30%)^{119, 120} de estos pacientes presentan una respuesta inadecuada; ya sea por ineficacia primaria (pacientes que no presentan respuesta al tratamiento), ineficacia secundaria (pacientes que inicialmente tienen un grado aceptable de respuesta, pero con rebotes posteriores) o efectos adversos graves o intolerancias que condicionan

la suspensión del tratamiento.⁹⁹ Uno de los principales factores involucrados en la variabilidad interindividual de respuesta es la susceptibilidad genética y los SNPs que se encuentran en los diferentes genes.¹²⁰ Por ello, resulta fundamental establecer la relación entre la presencia de variantes alélicas de los polimorfismos en determinados genes y la efectividad de estas terapias.

El TNF está involucrado en la estimulación y producción de citoquinas, un 60% de la variación en la producción de TNF está determinada genéticamente, lo que indica una influencia genética sobre la producción de citoquinas. Estas características junto con su localización en el cromosoma 6 en la región MHC clase III entre los genes HLA-B y HLA-DR17 permiten especular con la existencia de polimorfismos funcionales en este gen, como consecuencia de esto se ha considerado que el gen del TNF podría estar asociado a la EA. Dentro de este gen se han descrito la presencia de SNPs mayoritariamente en la región promotora, como el polimorfismo -308 y el -857¹²¹, que pueden relacionarse con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF como el infliximab en diferentes enfermedades reumáticas. Siendo los portadores del genotipo GG y CC respectivamente los que responden mejor al tratamiento^{121, 122} y con la susceptibilidad a padecer EA^{123, 124}.

Sin embargo en otro metaanálisis publicado recientemente se concluye que existe una falta de asociación de estos polimorfismos del gen TNF con la EA.^{23, 125}

Existe cierta controversia en cuanto a la relación de los polimorfismos de la región promotora del gen TNF y la susceptibilidad a padecer EA, por lo que son necesarios nuevos estudios en el futuro para poder confirmar esta hipótesis.

La contribución que los factores genéticos representan en la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF en la EA es desconocida. Aunque algunos polimorfismos en genes como IL18RAP, MIF y región promotora de la IL 10 se han relacionado como predictores de mala respuesta al tratamiento con fármacos biológicos. En definitiva,

hay perfiles genéticos para los que estos fármacos son ineficaces por lo que tener un modelo genético para predecir la respuesta al inicio del tratamiento facilitaría la terapia individualizada.¹²⁶

Hasta la fecha se han descrito numerosos polimorfismos relacionados con la susceptibilidad a padecer EA en diferentes genes (HLA-B27 y genes localizados fuera del complejo mayor de histocompatibilidad como ERAP1, IL-23R, TNFR1).^{26, 127} Como por ejemplo el polimorfismo rs7517847 en el gen del receptor de la IL-23 parece jugar un papel protector en la susceptibilidad a padecer EA.¹²⁸

Ciertas investigaciones recientes han demostrado la importancia de los receptores de muerte (DRs) como los de la familia de los receptores del TNF (TNFR: TNFR1, FAS (CD95), DR3/WL y los receptores del ligando inductor de apoptosis (TRAIL) como dianas implicadas en la inducción de la apoptosis por vía extrínseca en células malignas.^{123, 129}

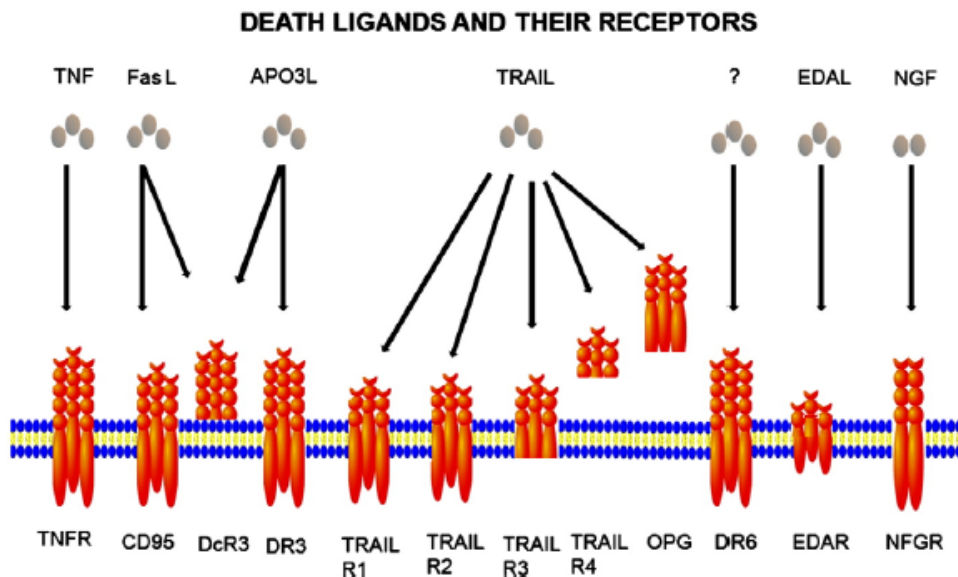


Figura 10: Receptores de muerte y sus ligandos.¹³⁰

La apoptosis o muerte celular programada es un mecanismo fisiológico que elimina células dañadas del organismo, controlando así el número de células y el tamaño de los tejidos, y asegurando el mantenimiento de la homeostasis. La apoptosis puede activarse por vía extrínseca mediante la unión en la membrana plasmática de citoquinas de la familia del TNF (ligandos FASL, TRAIL, TNF- α) a los receptores del TNF¹³¹, y por vía intrínseca cuando se altera la permeabilidad mitocondrial por señales de estrés intracelular. Desempeña un papel protector frente a posibles enfermedades y alteraciones en este proceso llevan a una proliferación celular no controlada y a situaciones patológicas.¹³²

En enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza autoinmune, como la EA, hay evidencia de que la frecuencia de la apoptosis es inferior a la normal y defectuosa en los tejidos inflamados, lo que provoca una acumulación de citoquinas proinflamatorias siendo esto una causa de la inflamación crónica en estas enfermedades.¹³³

Dada la importancia de los TNFR en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune y la asociación entre algunos polimorfismos en genes que codifican para estos receptores de muerte y la susceptibilidad a padecer cáncer o enfermedades autoinmunes; decidimos estudiar SNPs en genes que codifican moléculas involucradas en la apoptosis como los TNFR y sus ligandos, tales como el rs763110 en el gen FASL, rs1800682 en el gen FAS, rs20576 en el gen TRAILR1A, rs2230229 en el gen TRAILR1A y rs12488654 en el gen TRAIL.^{31, 129, 134-136}

Además, debido al mecanismo de acción del infliximab que actúa neutralizando el TNF- α soluble e induciendo la apoptosis de monocitos y linfocitos T activados mediante la unión del TNF- α a la membrana, pensamos que ciertos polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis podrían ser candidatos para estudios farmacogenéticos sobre la respuesta al tratamiento con infliximab.¹³⁷

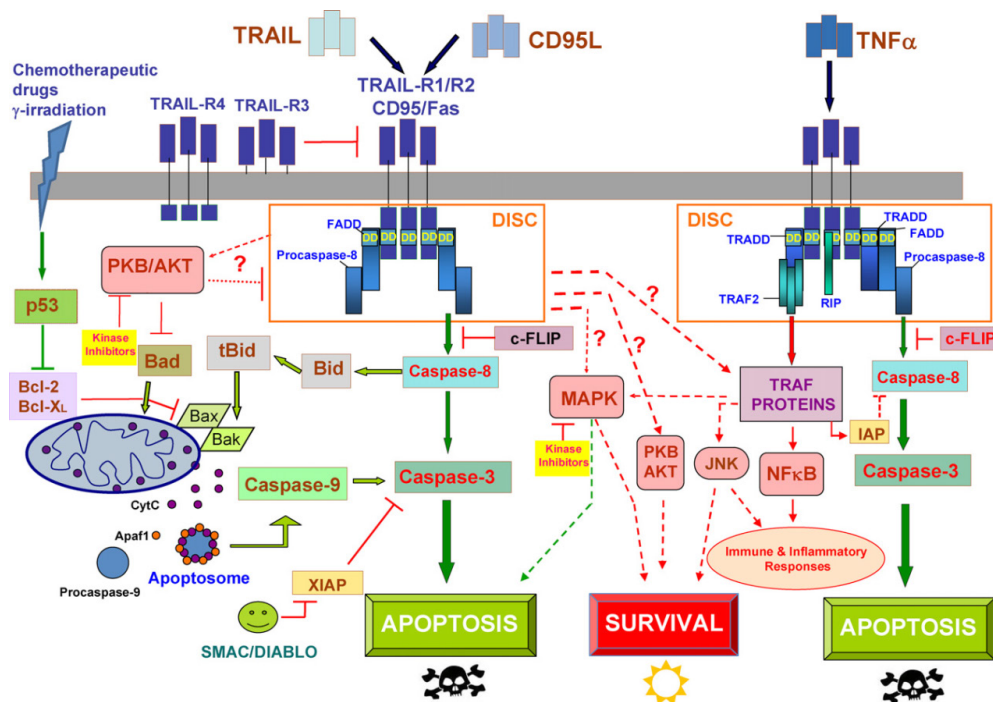


Figura 11: Principales rutas activadas por receptores de la familia TNFR.¹³¹

Desde hace unos años son frecuentes los estudios realizados para determinar la relación entre diferentes SNPs y la susceptibilidad genética a padecer determinadas enfermedades. En el campo de la oncología es donde más estudios se han hecho hasta el momento, sin embargo se conoce poco acerca de cómo los polimorfismos genéticos afectan a la susceptibilidad y a la respuesta al tratamiento farmacológico en las enfermedades autoinmunes.

Uno de los receptores más estudiados y relevantes es el FAS. Después de la unión del ligando FASL, los FAS se agregan y forman un complejo de señalización de membrana. Estos complejos reclutan a la procaspasa-8. Mediante esta vía se activa la caspasa-8, una caspasa iniciadora que activa a otras caspasas que ocasionarán en última instancia, la muerte celular.



Figura 12: Vía extrínseca de activación de la apoptosis por el receptor FAS.

Varias investigaciones han demostrado que polimorfismos en genes que codifican para los TNFR, como el rs763110 (-844C>T) en el gen del FASL y el rs1800682 (-670 A>G) en el gen del FAS se relacionan con la susceptibilidad a padecer cáncer.³¹ El polimorfismo FASL rs763110 ha demostrado tener un impacto en la actividad del promotor del gen FASL. El alelo C de este polimorfismo se ha asociado con una elevada expresión basal de FASL que al estar relacionada con una mayor tasa de apoptosis sugiere que este alelo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer. El cambio de C por T en este polimorfismo reduce significativamente la expresión de FASL y en consecuencia la apoptosis, la susceptibilidad de riesgo de cáncer está disminuida en los individuos que tengan este genotipo. Individuos con el genotipo TT tienen un menor riesgo de cáncer que los individuos con el genotipo CC.¹³⁶ Esto se ha confirmado en el caso del cáncer de páncreas, en el que el genotipo CC del rs763110 aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas y por el contrario el genotipo TT lo reduce.¹³⁸

También se ha observado la asociación entre los polimorfismos FASL rs763110 C y

FAS rs1800682 G y un aumento en el riesgo de cáncer de células basales.³¹

En relación a la supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, algunos estudios demuestran que el polimorfismo FAS rs1800682 (-670 A>G) es un marcador útil para predecir el pronóstico de la enfermedad. El genotipo GG y el haplotipo de FAS (-1337 G>A) y FAS (-670G) están relacionados con una peor supervivencia global. Debido a la baja expresión de FAS existe una menor capacidad de eliminar células tumorales vía apoptosis.¹³⁹

En cuanto a enfermedades autoinmunes, se ha asociado el polimorfismo FAS rs1800682 con el desarrollo de Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU) en la población tunecina.¹⁴⁰ Sin embargo no hay estudios publicados que evalúen la influencia de estos polimorfismos en la susceptibilidad a padecer EA ni para evaluar la respuesta al tratamiento con anti-TNF α .

Un estudio reciente demostró la relación entre el genotipo GG del polimorfismo rs1800682 en el gen FAS y el genotipo TT del polimorfismo rs763110 en el gen FASL y la no respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EC, en este último polimorfismo se observó una asociación más fuerte con la no respuesta al tratamiento¹⁴¹. Por esta razón estudiamos estos dos polimorfismos en otra enfermedad inflamatoria crónica como es la EA.

Otro de los receptores más estudiados es el TRAILR. El TRAIL pertenece a la familia de citoquinas de TNF y actúa como ligando que al unirse a sus receptores induce la apoptosis. Existen 5 tipos de receptores TRAILR: cuatro de membrana TRAILR1, TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4 y un quinto soluble. De los cuales TRAILR1 (Death Receptor 4, DR4) y TRAILR2 (Death Receptor 5, DR5) tienen funciones apoptóticas, cuando el TRAIL se une a estos receptores, éstos se asocian a una proteína citosólica como FADD para formar complejos de señalización inductores de muerte (DISC) activando a las caspasas e induciendo la muerte celular.

Se han relacionado diferentes polimorfismos del gen del receptor TRAILR1 con diferentes tipos de cáncer como cáncer colorrectal o linfoma.^{129, 142} En un metaanálisis publicado recientemente se observó que los polimorfismos del gen del receptor TRAILR1 rs20576 y rs2230229 se asocian a un aumento en el riesgo de cáncer.¹³⁴

También se han relacionado diferentes SNPs del gen TRAILR1 con la susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes¹⁴³, sin embargo hasta la fecha no se han publicado estudios que evalúen la influencia de los polimorfismos rs20576 y rs2230229 tanto en la susceptibilidad como en la evaluación de la respuesta al tratamiento con anti-TNF en ninguna enfermedad autoinmune de tipo inflamatorio crónica como la EA.

El último polimorfismo que vamos a estudiar es el rs12488654 en el gen TRAIL. Polimorfismos en este gen se han relacionado con la susceptibilidad a padecer esclerosis múltiple¹⁴⁴, sin embargo no existe bibliografía publicada que lo relacione tanto con la susceptibilidad como con la evaluación de la respuesta al tratamiento con anti-TNF en enfermedades autoinmunes como la EA.

En un estudio publicado recientemente se observa que el TRAIL está elevado en las vías respiratorias de los pacientes con asma y se ha relacionado con el desarrollo de la alergia. En este mismo estudio se ha demostrado que el polimorfismo rs12488654 combinado con otros SNPs en el gen que codifica al TRAIL, TNFSF10 se asocian con el desarrollo de asma.¹³⁵

La falta de respuesta al tratamiento en un porcentaje considerable de pacientes, los efectos adversos y el elevado coste de las terapias con fármacos anti-TNF, han encaminado a los investigadores a la búsqueda de marcadores genéticos que puedan predecir la respuesta al tratamiento estas terapias.¹⁴⁵

El poder identificar a los pacientes que tengan más probabilidad de respuesta frente a estos fármacos ayudaría a optimizar el uso de éstos y mejorar la relación coste-beneficio.¹⁴⁵

2

**JUSTIFICACIÓN
HIPÓTESIS
OBJETIVOS**

2.1 Justificación

La variación en el genoma humano es una de las causas más importantes de la respuesta variable a los medicamentos. Impulsada por los avances en biología molecular, la farmacogenética ha evolucionado en los últimos años, siendo en la actualidad una de las disciplinas más activas en la investigación biomédica aplicada. Estos avances en biología molecular han permitido ampliar el conocimiento de las bases biológicas de la EA y desarrollar nuevas terapias.

El éxito en el desarrollo de estas terapias específicamente dirigidas hacia las moléculas implicadas en la patogenia de esta enfermedad ha supuesto un cambio en la investigación y tratamiento de la EA. A pesar de esto, las terapias de que disponemos actualmente tienen una eficacia parcial y un coste elevado y no están exentas de efectos adversos considerables, por lo que sigue siendo necesario bien la identificación de nuevas dianas en el tratamiento o un mejor aprovechamiento terapéutico de los fármacos comercializados a través del desarrollo de marcadores genéticos que sean pronósticos en la respuesta frente al tratamiento¹²⁴.

Todas las enfermedades inflamatorias autoinmunes crónicas son poligénicas. Muchos de estos genes contienen SNPs, algunos de los cuales funcionalmente relevantes ya que podrían tener un papel importante en las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Clínicamente, un carácter fenotípico, podría determinar diferentes respuestas a un mismo enfoque terapéutico.¹⁴⁶ Es bien sabido que distintos pacientes responden de manera diferente a la misma medicación.¹¹⁴ Esta heterogeneidad en la respuesta a fármacos es el resultado de factores individuales del paciente genéticos, ambientales y propios de la enfermedad.¹²⁰ Los factores genéticos se estima que son los responsables del 20-95% de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos.^{114, 120} Por tanto, la respuesta a distintos tratamientos varía considerablemente entre los sujetos.¹²⁴

Por este motivo, es fundamental establecer la relación entre la presencia de variantes alélicas de los polimorfismos en estos genes y la efectividad de estas terapias; analizando el posible papel de estas variantes como marcadores farmacogenéticos, que puedan servir para predecir la respuesta individual a fármacos, a la prescripción individualizada del tratamiento más efectivo y mejorar la eficacia clínica y seguridad de éstos fármacos.¹⁰²

2.2 Hipótesis

La hipótesis de partida del presente trabajo es que los SNPs en genes que codifican para moléculas relacionadas con la apoptosis como el FAS, FAS Ligando, TRAIL y TRAILR1A podrían estar relacionados con la respuesta interindividual a los fármacos antagonistas del TNF, y por tanto, ser marcadores farmacogenéticos que podrían predecir la respuesta a estas terapias, facilitando con ello el tratamiento más efectivo para cada paciente.

Es necesario realizar nuevos estudios que evalúen la posible implicación de estos polimorfismos en la respuesta a los fármacos anti-TNF, ya que hasta la fecha existen escasas publicaciones con resultados contradictorios.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo principal

Evaluar la influencia de los polimorfismos rs763110, rs1800682, rs12488654, rs20576 y rs2230229 en los genes FASL, FAS, TRAIL y TRAILR1A respectivamente, en la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes con EA a los 3, 6 y

12 meses del inicio.

2.3.2 Objetivo secundario

Evaluación de la influencia de los polimorfismos en los genes FASL, FAS, TRAIL y TRAILR1A en la susceptibilidad a padecer EA.

3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Población a estudio

Pacientes diagnosticados de EA en tratamiento con infliximab, procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena (HUSMR) y del Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia). El período de estudio estuvo comprendido entre febrero de 2007 y febrero de 2010.

En el estudio farmacogenético de respuesta al tratamiento fueron incluidos un total de 76 pacientes diagnosticados de EA y en tratamiento con infliximab. De 16 pacientes no se pudo obtener muestra por lo que el estudio farmacogenético se realizó a 60 pacientes. Los datos demográficos se detallan en la tabla 1.

En el estudio de susceptibilidad genética fueron incluidos un total de 97 pacientes diagnosticados de EA, con independencia del tratamiento recibido, que se comparó la distribución de genotipos en los pacientes con EA con un grupo de 172 controles sanos, donantes de sangre de edad y sexo conocidos pertenecientes a la misma área geográfica (Área de Salud II de la Región de Murcia). (Tabla 3)

3.2 Criterios de inclusión y exclusión en el estudio farmacogenético

La participación en el estudio fue voluntaria, para la cual los pacientes debieron firmar un consentimiento informado de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica del 4 de julio de 2007, y aprobado por el Comité de Ética del HGUSL. En dicho consentimiento el paciente es informado del objetivo del trabajo y acepta participar libremente. (Anexo 1)

Para preservar la confidencialidad de todos los datos, todos los cuestionarios utilizados en este estudio fueron codificados.

Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de EA procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena (HUSMR) y del Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia) con participación voluntaria en el estudio y en tratamiento con infliximab.

Criterios de exclusión: Pacientes diagnosticados de EA tratados con anti-TNF durante un periodo inferior a tres meses, menores de 18 años y pacientes que denegaran su autorización para participar en el estudio.

3.3 Parámetros utilizados para evaluar la EA

3.3.1 Actividad de la enfermedad

La evaluación de la enfermedad en pacientes con EA se realizó a través de los siguientes parámetros:

- BASDAI (Anexo 2)
- BASFI (Anexo 3)

De todos los pacientes en tratamiento con infliximab. Para el cálculo de estos parámetros se utilizaron los enlaces a las calculadoras online que ofrece la página de la sociedad española de reumatología: www.ser.es/practicaClinica/Metrologia/CalcIn-donline.htm

3.3.2 Capacidad funcional

Para evaluar la capacidad funcional de los pacientes se utilizó el cuestionario BASFI específico para la EA.

El BASFI es uno de los índices más utilizados para medir la capacidad funcional en

pacientes con EA. Recoge 10 ítems referentes a la capacidad funcional de los pacientes con EA para realizar las actividades de la vida diaria. Todos los ítems se valoran a través de una EVA, obteniéndose el valor del BASFI a través de una suma de todos los ítems. De esta forma el valor máximo del BASFI es de 100 puntos. Un mayor valor del BASFI indica mayor incapacidad funcional.¹⁴⁷

Es considerado un índice válido, reproducible y sensible al cambio. Existe una versión validada al castellano del mismo.

3.4 Evaluación de la respuesta al tratamiento con infliximab

Se evaluó la distribución de los polimorfismos en los genes FAS, FASL, TRAILR1A y TRAIL como factores genéticos en relación con la respuesta terapéutica a infliximab en los pacientes con EA a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento.

En nuestro estudio, se evaluó la respuesta al tratamiento en pacientes con EA, calculando el porcentaje de mejoría del BASDAI y BASFI (20,50 y 70):

$$\% \text{ Mejoría BASDAI} = \frac{\text{BASDAI INICIAL} - \text{BASDAI FINAL}}{\text{BASDAI INICIAL}} * 100$$

$$\% \text{ Mejoría BASFI} = \frac{\text{BASFI INICIAL} - \text{BASFI FINAL}}{\text{BASFI INICIAL}} * 100$$

Los datos obtenidos se englobaron en 6 grupos: Respuesta Parcial (RP) si el porcentaje de mejoría BASDAI o BASFI no alcanzó el 20%, 20 si se alcanzó al menos el 20%, 50 si se alcanzó el 50%, 70 cuando se alcanzaba el 70% y no respuesta (NR) cuando no hubo mejoría en el % BASFAI o BASFI y si no disponíamos de datos se

englobaron en No Dato (ND).

Se definió a los pacientes como no respondedores (NR) y respondedores (RTA) en función del % de mejoría BASDAI o BASFI, se consideraron pacientes respondedores a los que presentaban RP, 20, 50 y 70% de mejoría BASDAI o BASFI.

3.5 Estudios genéticos de susceptibilidad y de respuesta al tratamiento

3.5.1 Muestras

Tanto para el estudio de susceptibilidad como para el estudio farmacogenético se utilizó como muestra de partida:

Capa leucoplaquetar: Se obtuvo por centrifugación a 2500 rpm durante 5 minutos empleando la centrifuga Sorvall S6 del tubo de hemograma anticoagulado con ácido etildiaminotetraacético (EDTA) tripotásico de tapón morado de pacientes en tratamiento con infliximab.

3.5.2 Extracción de ADN y cuantificación

La extracción de ADN para las muestras de capa leucoplaquetar se realizó mediante dos métodos. El método del salting-out utilizando el sistema de extracción automática de DNA Maxwell 16 Y el kit de extracción de DNA para muestras de sangre (cat: AS1010) (Promega, Madison, USA) y el método de purificación en columna de Qiagen empleando el kit Quiamp DNA mini kit (Qiagen, Hilden, Alemania) y el equipo automatizado QuiaCube (Qiagen, Hilden, Alemania). Ambos protocolos se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La cuantificación del ADN fue llevada a cabo mediante metodología de absorbancia UV utilizando el espectrofotómetro Biophotometer de Eppendorf (Hamburgo, Alemania).

3.5.3 Genotipado

La detección de los polimorfismos rs1800682, rs763110, rs20576, rs2230229 y rs12488654 se realizó utilizando sondas KASPar basadas en una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) competitiva alelo específica empleando la tecnología FRET (fluorescente resonance energy transfer) para la detección de genotipos. El sistema de sondas FRET se compone de dos sondas que están marcadas en uno de sus extremos y que se unen a secuencias adyacentes del DNA diana.

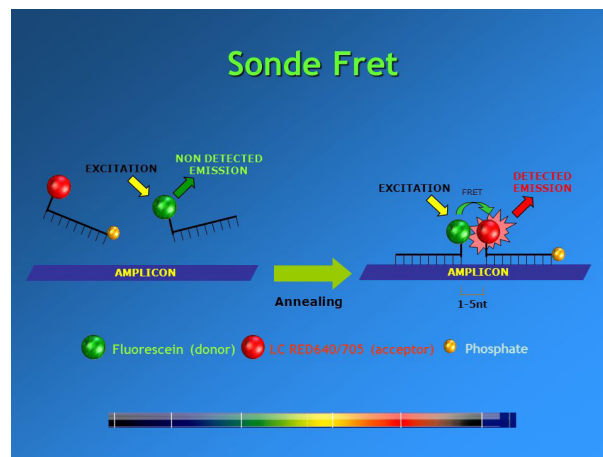


Figura 13: Transmisión de fluorescencia de las sondas FRET. A. Las sondas se encuentran separadas, no se transmite la energía de resonancia y no hay emisión de fluorescencia por el fluorocromo aceptor. B. Durante la hibridación, la distancia entre fluorocromos de las sondas es menor de 5 nucleótidos, se produce la transferencia de energía, el fluorocromo aceptor emite fluorescencia que es detectada.

Para la realización de la PCR competitiva se utilizó el equipo de PCR a tiempo real 7500F de Applied Biosystems (Foster City, CA, EE.UU) en placa de 96 pocillos.

Las PCR se realizaron bajo las siguientes condiciones: 94°C durante 15 minutos seguidos de 35 ciclos de 57°C durante 25 segundos y 72°C durante 40 segundos. La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen total de 8µl con los siguientes reactivos: 4µl de DNA (concentración media 60ng/µl), 4µl de mezcla maestra 2X Kasper Master Mix, 0,11µl de las sondas fluorescentes específicas de alelo y 0,064µl de MgCl₂ (50mM). Los detalles del método utilizado se pueden encontrar en <http://www.kbioscience.co.uk>.

3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando en programa Epidat versión 4.1 [Xunta de Galicia, A Coruña, España; Pan American Health Organization (Who), Washington DC, USA; 2005]. Se empleó el test χ^2 de Pearson para el análisis de la distribución de genotipos en casos y controles en el estudio de susceptibilidad y para la asociación de genotipos con el grado de respuesta al tratamiento en el estudio farmacogenético. La comparación de medias para variables continuas se realizó con el test t de student.

Para el análisis estadístico por haplotipos se utilizó la aplicación online SHEsis page (<http://analysis2.bio-x.cn/myAnalysis.php>).¹⁴⁸

La confirmación de que los genotipos cumplían con el equilibrio Hardy-Weinberg se calculó aplicando la calculadora online disponible en:

www.tufts.edu

En todos los análisis se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

4

RESULTADOS

4.1 Características de la población a estudio

Fueron incluidos en el estudio un total de 76 pacientes, 60 hombres y 16 mujeres.

Las características de la población se describen en la siguiente tabla (tabla 1).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	
INFLIXIMAB n=76	
Demográficos	
Edad media (SD)	44,5 (12,2)
Hombres, n° (%)	60 (78,95)

Tabla 1: Descripción de las características basales de la población a estudio.

4.2 Estudio genético de susceptibilidad

	N	SEXO		P	EDAD (SD)	P
		V (%)	M (%)			
CASOS	97	71 (73,2)	26 (26,8)	0,0824	44,82 (13,00)	0,00001
CONTRO- LES	172	108 (62,8)	64 (37,2)		54,86 (8,84)	

Tabla 2: Descripción de las características basales de las poblaciones casos y controles para el estudio de susceptibilidad.

El estudio de susceptibilidad para los diferentes polimorfismos estudiados se realizó comparando la población (casos), en la que se incluyeron pacientes con EA con independencia del tratamiento recibido, frente a una población (control) exenta de enfermedad (EA).

Se confirmó que la frecuencia de los genotipos para los polimorfismos estudiados en el grupo de controles cumplía el Equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0,05$), a excepción del

polimorfismo FAS rs1800682, por lo que se desestimaron los resultados de susceptibilidad obtenidos para dicho polimorfismo.

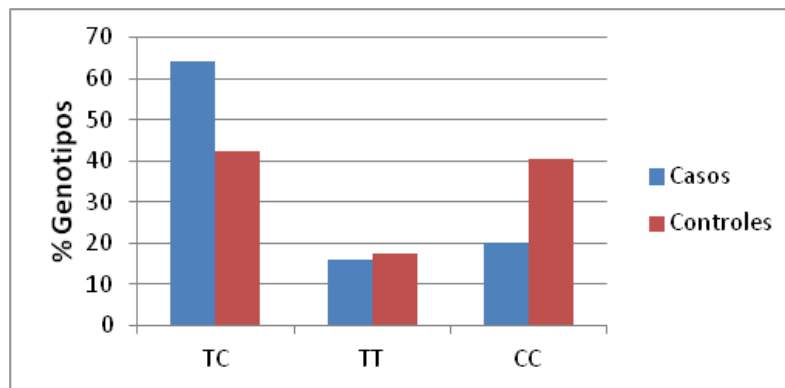
Los grupos casos y controles fueron emparejados por edad y sexo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de sexo entre ambos grupos, aunque, el grupo de control fue significativamente de mayor edad que el grupo de pacientes. Sin embargo, ambos grupos fueron comparables entre sí pues los controles, al ser de más edad, habrían tenido similares probabilidades de haber desarrollado la enfermedad que los casos.

Estudio de susceptibilidad del polimorfismo rs763110 en el gen FASL en EA

El genotipo CC fue observado con menor frecuencia en la población de casos frente al grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (20,0% frente a 40,4%, $p=0,0070$). (Tabla 3)

GRUPO	N	Hombres (%)	Edad Media (SD)	Genotipo			p
				TC (%)	TT (%)	CC (%)	
CASOS	75	51 (68,0)	45,16 (13,55)	48 (64,0)	12 (16,0)	15 (20,0)	0,0070
CONTROLES	109	60 (55,0)	54,12 (8,46)	46 (42,2)	19 (17,4)	44 (40,4)	

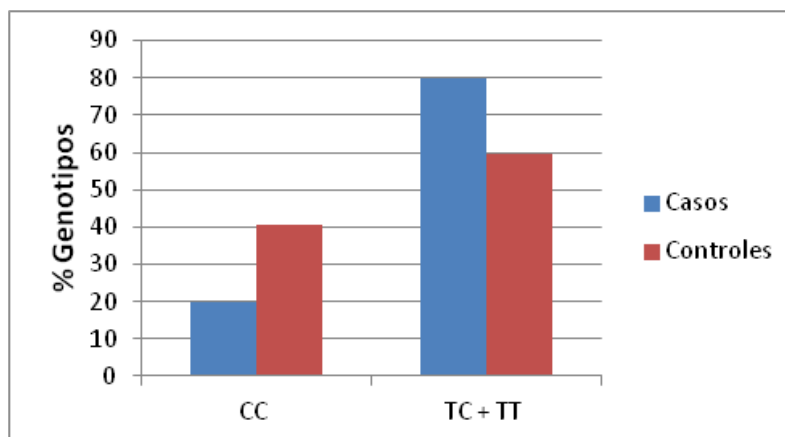
Tabla 3: Distribución de genotipos para el rs763110 en EA.



Al realizar el análisis estadístico de la asociación de los genotipos TC + TT frente a CC, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

GRUPO	n	GENOTIPO		P
		CC (%)	TC + TT (%)	
CASOS	75	15 (20.0)	60 (80.0)	0,0036
CONTROLES	109	44 (40,4)	65 (59,6)	

Tabla 4: Asociación de los genotipos TC + CC frente a TT para el rs763110 en EA.



En el estudio por alelos no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 5).

GRUPO	n	ALELO		P
		T (%)	C (%)	
CASOS	75	72 (48)	78 (52)	0,0709
CONTROLES	109	84 (38,5)	134 (61,5)	

Tabla 5: Resultados por alelo FASL en EA.

Estudio de susceptibilidad del polimorfismo rs20576 en el gen TRAILR1A en EA

El genotipo AA fue el más frecuentemente observado en la población de casos frente al grupo control, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (65,4% frente a 55,1%, $p=0,2213$). (Tabla 6)

GRUPO	N	Hombres (%)	Edad Media (SD)	Genotipo			p
				AA (%)	CA (%)	CC (%)	
CASOS	78	54 (69,23)	44,77 (13,47)	51 (65,4)	22 (28,2)	5 (6,4)	0,2213
CONTROLES	156	99 (63,5)	55,19 (8,79)	86 (55,1)	62 (39,7)	8 (5,1)	

Tabla 6: Distribución de genotipos para el rs20576 en EA.

En el análisis estadístico de la asociación de los genotipos CA + CC frente a AA, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla7).

GRUPO	N	GENOTIPO		P
		AA (%)	CA + CC (%)	
CASOS	78	51 (65,4)	27 (34,6)	0,1333
CONTROLES	156	86 (55,1)	70 (44,8)	

Tabla 7: Asociación de los genotipos CA + CC frente a AA para el rs20576 en EA.

En el estudio por alelos tampoco se obtuvieron diferencias significativas (tabla 8).

GRUPO	N	ALELO		P
		A (%)	C (%)	
CASOS	78	124 (78,5)	32 (20,5)	0,2805
CONTROLES	156	234 (75)	78 (25)	

Tabla 8: Resultados por alelo TRAILR1A en EA.

Estudio de susceptibilidad del polimorfismo rs2230229 en el gen TRAILR1A en EA

La distribución de genotipos fue muy similar en el grupo de pacientes con EA a la del grupo control.

No se observó significación tras el análisis de la distribución por genotipos de casos y controles para el polimorfismo rs2230229. (Tabla 9)

GRUPO	N	Hombres (%)	Edad Media (SD)	Genotipo			P
				AA (%)	GA (%)	GG (%)	
CASOS	70	47 (67,14)	45,14 (13,99)	54 (77,1)	15 (21,4)	1 (1,4)	0,7363
CONTROLES	154	97 (63)	54,93 (8,76)	117 (76)	32 (20,8)	5 (3,2)	

Tabla 9: Distribución de genotipos para el rs2230229 en EA.

En el análisis estadístico de la asociación de los genotipos GA + GG frente a AA, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 10).

GRUPO	n	GENOTIPO		P
		AA (%)	GA + GG (%)	
CASOS	70	54 (77,1)	16 (22,8)	0,8487
CONTROLES	154	117 (76)	37 (24)	

Tabla 10: Asociación de los genotipos GA + GG frente a AA para el rs2230229 en EA.

En el estudio por alelos tampoco se obtuvieron diferencias significativas (tabla 11).

GRUPO	N	ALELO		P
		A (%)	G (%)	
CASOS	70	123 (87,9)	17 (12,1)	0,6648
CONTROLES	154	266 (86,4)	42 (13,6)	

Tabla 11: Resultados por alelo TRAILR1A en EA.

Estudio de susceptibilidad del polimorfismo rs18488654 en el gen TRAIL en EA

El genotipo GG fue el más frecuentemente observado en los grupos control y casos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (76,5% frente a 71,0%, p=0,6446). (Tabla 12)

GRUPO	N	Hombres (%)	Edad Media (SD)	Genotipo			P
				AA (%)	GA (%)	GG (%)	
CASOS	69	46 (66,66)	45,60 (13,58)	1 (1,5)	19 (27,5)	49 (71,0)	0,6446
CONTROLES	134	78 (58,2)	54,51 (8,69)	2 (1,5)	29 (21,6)	103 (76,9)	

Tabla 12: Distribución de genotipos para el rs12488654 en EA.

En el análisis estadístico de la asociación de los genotipos GA + GG frente a AA, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 13).

GRUPO	n	GENOTIPO		P
		GG (%)	GA + AA (%)	
CASOS	69	49 (71)	20 (29)	0,3626
CONTROLES	134	103 (76,9)	31 (23,1)	

Tabla 13: Asociación de los genotipos GA + GG frente a AA para el rs12488654 en EA.

En el estudio por alelos tampoco se obtuvieron diferencias significativas (tabla 14).

GRUPO	n	ALELO		P
		A (%)	G (%)	
CASOS	69	21 (15,2)	117 (84,8)	0,4144
CONTROLES	134	33 (12,3)	235 (87,7)	

Tabla 14: Resultados por alelo TRAIL en EA.

Estudio de susceptibilidad por haplotipos para los SNPs presentes en FASL, TRAILR1A y TRAIL

Influencia de los polimorfismos rs763110, rs20576, rs2230229 y rs12488654 en el gen FASL, TRAILR1A y TRAIL respectivamente en la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad (EA).

En el estudio se evaluó con especial interés la asociación que podrían tener con la EA aquellos haplotipos que contenían pares ligando-receptor de manera conjunta y su papel como factores protectores o predisponentes a la enfermedad.

Para realizar el estudio de susceptibilidad por haplotipos se analizaron todas las posibles combinaciones formadas por los polimorfismos incluidos en el estudio. Para

interpretar la influencia de los distintos alelos en los resultados, se tuvieron en cuenta únicamente los haplotipos que presentan una frecuencia de aparición mayor del 10% en al menos uno de los grupos.

Dado el elevado número de combinaciones posibles, en la tabla 15 se muestran solamente aquellos haplotipos cuya presencia supone una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

HAPLO-TIPO	POLIMORFISMO				FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs76 3110	rs20 576	rs2230 229	rs1248 8654	Ca- sos	Con- troles		
Hap 1	C	A	A	A	13,9	4,8	0,005961	3,098 (1,339-7,169)
Hap 2	C	C	A	G	4,4	17,7	0,000262	0,206 (0,082-0,516)
Hap 3	C	C	A	-	6,6	15,6	0,008891	0,370 (0,172-0,797)
Hap 4	C	A	-	A	13,4	5,3	0,011832	2,736 (1,218-6,143)
Hap 5	C	C	-	G	4,1	16,4	0,000404	0,213 (0,084-0,537)
Hap 6	T	A	-	G	36,7	23,9	0,017616	1,791 (1,104-2,906)
Hap 7	C	-	A	A	14,2	3,6	0,000590	4,441 (1,782-11,072)
Hap 8	C	-	A	G	30,5	52,0	8,86e-005	0,395 (0,247-0,631)
Hap 9	T	-	A	G	40,7	27,9	0,020573	1,742 (1,087-2,792)
Hap 10	C	C	-	-	6,9	15,2	0,015441	0,412 (0,197-0,859)
Hap 11	T	A	-	-	37,5	26,5	0,025544	1,666 (1,063-2,612)
Hap 12	C	-	-	A	13,5	4,9	0,005378	3,060 (1,349-6,942)
Hap 13	C	-	-	G	37,2	57,1	0,000361	0,445 (0,284-0,696)
Hap 14	T	-	-	G	47,6	32,5	0,005473	1,888 (1,203-2,962)
Hap 15	-	C	-	G	15,4	25,1	0,026444	0,543 (0,315-0,936)

Tabla 15: Resultados del estudio de susceptibilidad por haplotipos.

Al realizar el análisis genético por haplotipos se observó que determinados haplotipos eran más frecuentes en el grupo de pacientes con EA (Casos) y otros presentaban mayor frecuencia de aparición en el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Al tener que desestimar el polimorfismo FAS rs1800682 debido a que no cumplía el Equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0,05$) no se pudieron combinar los polimorfismos del

mismo sistema ligando-receptor (FAS y FASL) en el estudio de susceptibilidad.

Teniendo en cuenta únicamente el polimorfismo rs763110 en FASL, se observa que cuando aparece el alelo T en las diferentes combinaciones estudiadas, la frecuencia en el grupo de los casos es mayor que cuando aparece el alelo C. [Haplotipo 6: TA-G (%casos=36,7, %controles=23,9, $p=0,017616$), haplotipo 9: T-AG (%casos=40,7, %controles=27,9, $p=0,020573$), haplotipo 11: TA—(%casos=37,5, %controles=26,5, $p=0,025544$) y haplotipo 14: T--G (%casos=47,5, %controles=32,5, $p=0,005473$)]. Además se observa que en casi todos los haplotipos en los que está presente el alelo T para el SNP rs763110, presentan también el alelo G para el polimorfismo rs12488654 de TRAIL.

El polimorfismo rs763110 del gen FASL es el que está más relacionado con la susceptibilidad a padecer la enfermedad (EA), siendo el alelo C del polimorfismo rs763110 el que se asocia con los genotipos protectores de desarrollar la enfermedad.

Por otro lado, teniendo en cuenta solamente los polimorfismos presentes en TRAILR1A (rs20576 y rs2230229), se observa que la combinación AA es más frecuente en el grupo de casos (haplotipo 1), mientras que CA es más frecuente en los controles (haplotipos 2 y 3).

4.3 Estudio farmacogenético

Estudio genético de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EA

- Influencia del polimorfismo FASL rs763110 en la respuesta al tratamiento con infliximab.

La distribución por genotipos fue la siguiente: 66,7% TC, 13,3% TT y 20,0% CC.

En las siguientes tablas se muestran los porcentajes de mejoría en el BASDAI y BASFI en función al genotipo.

% BASDAI 3M						
FASL rs763110	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	8 (20)	9 (22,5)	2 (5)	14 (35)	3 (7,5)	4 (10)
TT (%)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (25)
CC (%)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25)	4 (33,3)	1 (8,3)

Tabla 16: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASDAI 6M						
FASL rs763110	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	9 (22,5)	4 (10)	1 (2,5)	13 (32,5)	8 (20)	5 (12,5)
TT (%)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)	3 (37,5)
CC (%)	1 (8,3)	3 (25)	2 (16,7)	4 (33,3)	1 (8,3)	1 (8,3)

Tabla 17: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASDAI 12M						
FASL rs763110	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	19 (47,5)	6 (15)	1 (2,5)	2 (5)	6 (15)	6 (15)
TT (%)	4 (50)	0 (0)	1 (12,5)	2 (25)	0 (0)	1 (12,5)
CC (%)	9 (75)	0 (0)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0)

Tabla 18: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 12 meses.

% BASFI 3M						
FASL rs763110	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	8 (20)	7 (17,5)	5 (12,5)	12 (30)	7 (17,5)	1 (2,5)
TT (%)	0 (0)	1 (12,5)	2 (25)	3 (37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)
CC (%)	1 (8,3)	3 (25)	1 (8,3)	5 (41,7)	0 (0)	2 (16,7)

Tabla 19: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASFI 6M						
FASL rs763110	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	9 (22,5)	4 (10)	3 (7,5)	16 (40)	5 (12,5)	3 (7,5)
TT (%)	0 (0)	2 (25)	2 (25)	1 (12,5)	2 (25)	1 (12,5)
CC (%)	1 (8,3)	4 (33,3)	3 (25)	2 (16,7)	1 (8,3)	1 (8,3)

Tabla 20: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASFI 12M						
FASL rs763110	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	20 (50)	3 (7,5)	2 (5)	5 (12,5)	5 (12,5)	5 (12,5)
TT (%)	4 (50)	0 (0)	2 (25)	1 (12,5)	0 (0)	1 (12,5)
CC (%)	9 (75)	1 (8,3)	0 (0)	2 (16,7)	0 (0)	0 (0)

Tabla 21: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs763110 en FASL en pacientes con EA a los 12 meses.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			TC (%)	TT (%)	CC (%)	
% BASDAI	3M	NR	9(28,1)	2(25)	1(9,1)	0,4361
		RTA	23(71,9)	6(75)	10(90,9)	
	6M	NR	4(12,9)	2(25)	3(27,3)	0,4838
		RTA	27(87,1)	6(75)	8(72,7)	
	12M	NR	6(28,6)	0(0)	0(0)	0,2801
		RTA	15(71,4)	4(100)	3(100)	

Tabla 22: Distribución de genotipos para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASDAI

De acuerdo con los criterios de respuesta BASDAI, no se observan diferencias significativas entre los genotipos para el polimorfismo rs763110 y la respuesta al tratamiento con infliximab a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento (tabla 22).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			TC (%)	TT (%)	CC (%)	
% BASFI	3M	NR	7(21,9)	1(12,5)	3(27,3)	0,7400
		RTA	25(78,1)	7(87,5)	8(72,7)	
	6M	NR	4(12,9)	2(25)	4(36,4)	0,2297
		RTA	27(87,1)	6(75)	7(63,6)	
	12M	NR	3(15)	0(0)	1(33,3)	0,4697
		RTA	17(85)	4(100)	2(66,7)	

Tabla 23: Distribución de genotipos para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASFI.

De igual forma, tampoco se encontró asociación entre los genotipos para el polimorfismo rs763110 y la respuesta a infliximab a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento, según criterios de respuesta BASFI (tabla 23).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			CC (%)	TC + TT (%)	
% BASDAI	3M	NR	1 (9)	11 (27,5)	0,2024
		RTA	10 (91)	29 (72,5)	
	6M	NR	3 (27)	6 (15)	0,3647
		RTA	8 (73)	33 (85)	
	12M	NR	0 (0)	6 (24)	0,3384
		RTA	3 (100)	19 (76)	

Tabla 24: Asociación de genotipos TC + CC frente a TT para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Al realizar el análisis estadístico de la asociación de los genotipos TC + CC frente al genotipo TT, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 24).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			CC (%)	TC + TT (%)	
% BASFI	3M	NR	3 (27)	8 (20)	0,6035
		RTA	8 (73)	32 (80)	
	6M	NR	4 (36)	6 (15)	0,1245
		RTA	7 (64)	33 (85)	
	12M	NR	1 (33)	3 (12,5)	0,3382
		RTA	2 (67)	21 (87,5)	

Tabla 25: Asociación de genotipos TC + CC frente a TT para el FASL rs763110 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Al realizar el análisis estadístico de la asociación de los genotipos TC + CC frente al genotipo TT, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 25).

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			T (%)	C (%)	
% BASDAI	3M	NR	13 (27,1)	10 (18,9)	0,3255
		RTA	35 (22,9)	43 (81,1)	
	6M	NR	8 (17)	10 (18,9)	0,8140
		RTA	39 (83)	43 (81,1)	
	12M	NR	6 (20,7)	6 (22,2)	0,8889
		RTA	23 (79,3)	21 (77,8)	

Tabla 26: Resultados por alelo FASL en EA según criterios BASDAI.

En el análisis estadístico por alelos tampoco se obtuvieron diferencias significativas (tabla 26).

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			T (%)	C (%)	
% BASFI	3M	NR	9 (18,75)	13 (24,1)	0,5141
		RTA	39 (81,25)	41 (75,9)	
	6M	NR	8 (17)	12 (22,6)	0,4831
		RTA	39 (83)	41 (77,4)	
	12M	NR	3 (10,7)	5 (19,2)	0,3787
		RTA	25 (89,3)	21 (80,8)	

Tabla 27: Resultados por alelo FASL en EA según criterios BASFI.

En el análisis estadístico por alelos tampoco se obtuvieron diferencias significativas (tabla 27).

▪ Influencia del polimorfismo FAS rs1800682 en la respuesta al tratamiento con infliximab.

La distribución por genotipos fue la siguiente: TC 53,3%, TT 30,0% y CC 16,7%.

En las siguientes tablas se muestran los porcentajes de mejoría en el BASDAI y

BASFI en función al genotipo.

% BASDAI 3M						
FASL rs1800682	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	6 (18,8)	9 (28,1)	1 (3,1)	10 (31,3)	4 (12,5)	2 (6,2)
TT (%)	2 (11,1)	3 (16,7)	2 (11,1)	7 (38,9)	3 (16,7)	1 (5,5)
CC (%)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	3 (30)	1 (10)	4 (40)

Tabla 28: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASDAI 6M						
FASL rs1800682	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	7 (21,9)	5 (15,6)	1 (3,1)	10 (31,2)	6 (18,8)	3 (9,4)
TT (%)	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	8 (44,4)	3 (16,7)	1 (5,6)
CC (%)	1 (10)	2 (20)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	5 (50)

Tabla 29: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASDAI 12M						
FASL rs1800682	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	15 (46,9)	3 (9,4)	2 (6,2)	3 (9,4)	5 (15,6)	4 (12,5)
TT (%)	10 (55,5)	2 (11,1)	1 (5,5)	2 (11,1)	2 (11,1)	1 (5,5)
CC (%)	7 (70)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)

Tabla 30: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 12 meses.

% BASFI 3M						
FASL rs1800682	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	6 (18,7)	5 (15,7)	6 (18,7)	8 (25)	6 (18,7)	1 (3,1)
TT (%)	2 (11,1)	6 (33,3)	2 (11,1)	7 (38,9)	1 (5,6)	0 (0)
CC (%)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	5 (50)	1 (10)	3 (30)

Tabla 31: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASFI 6M						
FASL rs1800682	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	7 (21,9)	3 (9,4)	5 (15,6)	10 (31,2)	6 (18,7)	1 (3,1)
TT (%)	2 (11,1)	5 (27,8)	2 (11,1)	8 (44,4)	1 (5,6)	0 (0)
CC (%)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	4 (40)

Tabla 32: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASFI 12M						
FASL rs1800682	ND	NR	RP	20	50	70
TC (%)	16 (50)	2 (6,2)	2 (6,2)	4 (12,5)	4 (12,5)	4 (12,5)
TT (%)	10 (55,6)	1 (5,5)	2 (11,1)	4 (22,2)	1 (5,5)	0 (0)
CC (%)	7 (70)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)

Tabla 33: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs1800682 en FAS en pacientes con EA a los 12 meses.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			TC (%)	TT (%)	CC (%)	
% BASDAI	3M	NR	9(34,6)	3(18,75)	0 (0)	0,0931
		RTA	17(65,4)	13(81,25)	9 (100)	
	6M	NR	5(20)	2(12,5)	2(22,2)	0,7771
		RTA	20(80)	14(87,5)	7(77,8)	
	12M	NR	3(17,6)	2(25)	1(33,3)	0,7955
		RTA	14(82,4)	6(75)	2(66,7)	

Tabla 34: Distribución de genotipos para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Al realizar el análisis estadístico, no se observaron diferencias significativas entre los genotipos para el polimorfismo rs1800682 y la respuesta al tratamiento con infliximab a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento (tabla 34).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			TC (%)	TT (%)	CC (%)	
% BASFI	3M	NR	5(19,2)	6(37,5)	0(0)	0,0838
		RTA	21(80,8)	10(62,5)	9(100)	
	6M	NR	3(12)	5(31,25)	2(22,2)	0,3177
		RTA	22(88)	11(68,75)	7(77,8)	
	12M	NR	2(12,5)	1(12,5)	1(33,3)	0,6322
		RTA	14(87,5)	7(87,5)	2(66,7)	

Tabla 35: Distribución de genotipos para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASFI.

De igual forma, tampoco se encontró asociación entre los genotipos para el polimorfismo rs1800682 y la respuesta a infliximab a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento según criterios de respuesta BASFI (tabla 35).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			TT (%)	TC + CC (%)	
% BASDAI	3M	NR	3(18,75)	9 (25,7)	0,5864
		RTA	13(81,25)	26 (74,3)	
	6M	NR	2(12,5)	7 (20,6)	0,4874
		RTA	14(87,5)	27 (79,4)	
	12M	NR	2(25)	4 (20)	0,7708
		RTA	6(75)	16 (80)	

Tabla 36: Asociación de genotipos TC +CC frente a TT para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

Al realizar el análisis estadístico de la asociación de los genotipos TC + CC frente al genotipo TT, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 36).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			TT (%)	TC + CC (%)	
% BASFI	3M	NR	6(37,5)	5 (14,3)	0,0614
		RTA	10(62,5)	30 (85,7)	
	6M	NR	5(31,25)	5 (14,7)	0,1725
		RTA	11(68,75)	29 (85,3)	
	12M	NR	1(12,5)	3 (15,8)	0,8261
		RTA	7(87,5)	16 (84,2)	

Tabla 37: Asociación de genotipos TC + CC frente a TT para el FAS rs1800682 en EA según criterios de respuesta BASFI.

Al realizar el análisis estadístico de la asociación de los genotipos TC + CC frente a TT, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 37).

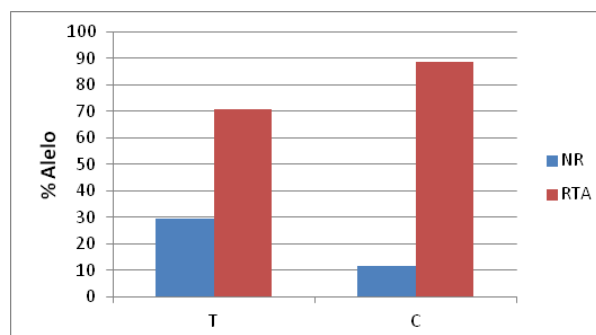
GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			T (%)	C (%)	
% BASDAI	3M	NR	15 (25,9)	9 (20,5)	0,5237
		RTA	43 (74,1)	35 (79,5)	
	6M	NR	9 (15,8)	9 (20,9)	0,5077
		RTA	48 (84,2)	34 (79,1)	
	12M	NR	7 (21,2)	5 (21,7)	0,9623
		RTA	26 (78,8)	18 (78,3)	

Tabla 38: Resultados por alelo FAS en EA según criterios BASDAI.

En el análisis estadístico por alelos tampoco se obtuvieron diferencias significativas (tabla 38).

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			T (%)	C (%)	
% BASFI	3M	NR	17 (29,3)	5 (11,4)	0,0291
		RTA	41 (70,7)	39 (88,6)	
	6M	NR	13 (22,8)	7 (16,3)	0,4191
		RTA	44 (77,2)	36 (83,7)	
	12M	NR	4 (12,5)	4 (18,2)	0,5636
		RTA	28 (87,5)	18 (81,8)	

Tabla 39: Resultados por alelo FAS en EA según criterios BASFI.



En el estudio por alelos se observó que aquellos pacientes con alelo C, a los tres meses de tratamiento, respondían significativamente mejor al tratamiento que los pacientes con alelo T (tabla 39).

- Influencia del polimorfismo TRAILR1A rs20576 en la respuesta al tratamiento con infliximab

La distribución por genotipos fue la siguiente: 63,9% AA, 32,8% CA Y 3,3% CC.

En las siguientes tablas se muestran los porcentajes de mejoría en el BASDAI y BASFI en función al genotipo.

% BASDAI 3M						
TRAILR1A rs20576	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	7 (17.9%)	8 (20.5%)	3 (7.7%)	13 (33.3%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)
CA (%)	1 (5%)	4 (20%)	1 (5%)	7 (35%)	3 (15%)	4 (20%)
CC (%)	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	0

Tabla 40: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASDAI 6M						
TRAILR1A rs20576	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	8 (21.5%)	6 (15.3%)	2 (5.1%)	15 (38.4%)	4 (10.2%)	4 (10.2%)
CA (%)	1 (5%)	3 (15%)	1 (5%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)
CC (%)	1 (50%)	0	0	0	0	1 (50%)

Tabla 41: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASDAI 12M						
TRAILR1A rs20576	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	24 (61.5%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)
CA (%)	7 (35%)	4 (20%)	1 (5%)	2 (10%)	3 (15%)	3 (15%)
CC (%)	1 (50%)	0	0	0	0	1 (50%)

Tabla 42: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

% BASFI 3M						
TRAILR1A rs20576	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	7 (17.9%)	9 (23.1%)	7 (17.9%)	10 (25.6%)	5 (12.8%)	1 (2.6%)
CA (%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	10 (50%)	3 (15%)	3 (15%)
CC (%)	2 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 43: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASFI 6M						
TRAILR1A rs20576	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	8 (20.5%)	8 (20.5%)	5 (12.8%)	10 (25.6%)	7 (17.9%)	1 (2.6%)
CA (%)	1 (5%)	2 (10%)	3 (15%)	9 (45%)	1 (5%)	4 (20%)
CC (%)	2 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 44: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASFI 12M						
TRAILR1A rs20576	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	25 (64.1%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)
CA (%)	7 (35%)	2 (10%)	2 (10%)	4 (20%)	1 (5%)	4 (20%)
CC (%)	2 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 45: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs20576 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

De acuerdo con los criterios de respuesta BASDAI y BASFI, no se encontraron diferencias significativas entre los genotipos, agrupación de genotipos y alelos para el polimorfismo rs20576 y la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EA a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento (tablas 46, 47, 48, 49, 50 y 51).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			AA (%)	CA (%)	CC (%)	
% BASDAI	3M	NR	8(25)	4(21,1)	0(0)	0,8144
		RTA	24(75)	15(78,9)	1(100)	
	6M	NR	6(19,4)	3(15,8)	0(0)	0,8515
		RTA	25(80,6)	16(84,2)	1(100)	
	12M	NR	2(13,3)	4(30,8)	0(0)	0,4583
		RTA	13(86,7)	9(69,2)	1(100)	

Tabla 46: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			AA (%)	CA (%)	CC (%)	
% BASFI	3M	NR	9(28,1)	2(10,5)	0	0,1396
		RTA	23(71,9)	17(89,5)	0	
	6M	NR	8(25,8)	2(10,5)	0	0,1898
		RTA	23(74,2)	17(89,5)	0	
	12M	NR	2(14,3)	2(15,4)	0	0,9360
		RTA	12(85,7)	11(84,6)	0	

Tabla 47: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASFI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			AA (%)	CA + CC (%)	
% BASDAI	3M	NR	8(25)	4 (20)	0,6772
		RTA	24(75)	16 (80)	
	6M	NR	6(19,4)	3 (15)	0,6904
		RTA	25(80,6)	17(85)	
	12M	NR	2(13,3)	4 (28,6)	0,3114
		RTA	13(86,7)	10(71,4)	

Tabla 48: Asociación de genotipos CA + CC frente a AA para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			AA (%)	CA + CC (%)	
% BASFI	3M	NR	9(28,1)	2(10,5)	0,1396
		RTA	23(71,9)	17(89,5)	
	6M	NR	8(25,8)	2(10,5)	0,1898
		RTA	23(74,2)	17(89,5)	
	12M	NR	2(14,3)	2(15,4)	0,9360
		RTA	12(85,7)	11(84,6)	

Tabla 49: Asociación de genotipos CA + CC frente a AA para el TRAILR1A rs20576 en EA según criterios de respuesta BASFI.

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		p
			A (%)	C (%)	
% BASDAI	3M	NR	20(24,1)	4(19)	0,6237
		RTA	63(75,9)	17(81)	
	6M	NR	15(18,5)	3(14,3)	0,6502
		RTA	66(81,5)	18(85,7)	
	12M	NR	8(18,6)	4(26,7)	0,5069
		RTA	35(81,4)	11(73,3)	

Tabla 50: Resultados por alelo TRAILR1A en EA según criterios BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		p
			A (%)	C (%)	
% BASFI	3M	NR	20(24,1)	2(10,5)	0,1945
		RTA	63(75,9)	17(89,5)	
	6M	NR	18(22,2)	2(10,5)	0,2513
		RTA	63(77,8)	17(89,5)	
	12M	NR	6(14,6)	2(15,4)	0,9471
		RTA	35(85,4)	11(84,6)	

Tabla 51: Resultados por alelo TRAILR1A en EA según criterios BASFI.

- Influencia del polimorfismo TRAILR1A rs2230229 en la respuesta al tratamiento con infliximab

La distribución por genotipos fue la siguiente: 82,8% AA, 15,5% GA Y 1,7% GG.

En las siguientes tablas se muestran los porcentajes de mejoría en el BASDAI y BASFI en función al genotipo.

% BASDAI 3M						
TRAILR1A rs2230229	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	6 (12,5%)	10 (20,8%)	4 (8,3%)	16 (33,3%)	7 (14,6%)	5 (10,4%)
GA (%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	0	3 (33,3%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
GG (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 52: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASDAI 6M						
TRAILR1A rs2230229	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	7 (14,6%)	7 (14,6%)	3 (6,2%)	17 (35,4%)	7 (14,6%)	7 (14,6%)
GA (%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	0	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
GG (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 53: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASDAI 12M						
TRAILR1A rs2230229	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	26 (54,2%)	4 (8,3%)	3 (6,2%)	5 (10,4%)	5 (10,4%)	5 (10,4%)
GA (%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	0	0	1 (11,1%)	2 (22,2%)
GG (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 54: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

% BASFI 3M						
TRAILR1A rs2230229	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	6 (12,5%)	10 (20,8%)	7 (14,6%)	16 (33,3%)	7 (14,6%)	2 (4,2%)
GA (%)	2 (22,2%)	0	1 (11,1%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
GG (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 55: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASFI 6M						
TRAILR1A rs2230229	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	7 (14,6%)	9 (18,8%)	7 (14,6%)	16 (33,3%)	6 (12,5%)	3 (6,2%)
GA (%)	2 (22,2%)	0	1 (11,1%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
GG (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 56: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASFI 12M						
TRAILR1A rs2230229	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	27 (56,3%)	3 (6,2%)	3 (6,2%)	7 (14,6%)	4 (8,3%)	4 (8,3%)
GA (%)	4 (44,4%)	0	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
GG (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0

Tabla 57: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1A en pacientes con EA a los 12 meses.

De acuerdo con los criterios de respuesta BASDAI y BASFI, no se observaron diferencias significativas entre el polimorfismo rs2230229 (considerando genotipos, alelos o agrupación de genotipos) y la respuesta al tratamiento con infliximab a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento (tablas 58, 59, 60, 61, 62 y 63).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			p
			AA (%)	GA (%)	GG (%)	
% BASDAI	3M	NR	10(23,8)	2(28,6)	0	0,7862
		RTA	32(76,2)	5(71,4)	0	
	6M	NR	7(17,1)	2(28,6)	0	0,4713
		RTA	34(82,9)	5(71,4)	0	
	12M	NR	4(18,2)	2(40)	0	0,2895
		RTA	18(81,8)	3(60)	0	

Tabla 58: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			AA (%)	GA (%)	GG (%)	
% BASFI	3M	NR	10(23,8)	0(0)	0	0,1479
		RTA	32(76,2)	7(100)	0	
	6M	NR	9(22)	0(0)	0	0,1691
		RTA	32(78)	7(100)	0	
	12M	NR	3(14,3)	0(0)	0	0,3689
		RTA	18(85,7)	5(100)	0	

Tabla 59: Distribución de genotipos para el TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios de respuesta BASFI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		p
			AA (%)	GA + GG (%)	
% BASDAI	3M	NR	10(23,8)	2(28,6)	0,7862
		RTA	32(76,2)	5(71,4)	
	6M	NR	7(17,1)	2(28,6)	0,4713
		RTA	34(82,9)	5(71,4)	
	12M	NR	4(18,2)	2(40)	0,2895
		RTA	18(81,8)	3(60)	

Tabla 60: Asociación de genotipos CA + CC frente a AA para el TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			AA (%)	GA + GG (%)	
% BASFI	3M	NR	10(23,8)	0(0)	0,1479
		RTA	32(76,2)	7(100)	
	6M	NR	9(22)	0(0)	0,1691
		RTA	32(78)	7(100)	
	12M	NR	3(14,3)	0(0)	0,3689
		RTA	18(85,7)	5(100)	

Tabla 61: Asociación de genotipos GA + GG frente a AA para el TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios de respuesta BASFI.

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		p
			A (%)	G (%)	
% BASDAI	3M	NR	22(24,2)	2(28,6)	0,7944
		RTA	69(75,8)	5(71,4)	
	6M	NR	16(18)	2(28,6)	0,4893
		RTA	73(82)	5(71,4)	
	12M	NR	10(20,4)	2(40)	0,3155
		RTA	39(79,6)	3(60)	

Tabla 62: Resultados por alelo TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			A (%)	G (%)	
% BASFI	3M	NR	20(22)	0(0)	0,1644
		RTA	71(78)	7(100)	
	6M	NR	18(20,2)	0(0)	0,1868
		RTA	71(79,8)	7(100)	
	12M	NR	6(12,8)	0(0)	0,3956
		RTA	41(87,2)	5(100)	

Tabla 63: Resultados por alelo TRAILR1A rs2230229 en EA según criterios BASFI.

- Influencia del polimorfismo TRAIL rs12488654 en la respuesta al tratamiento con infliximab

La distribución por genotipos fue la siguiente: 1,8% AA, 32,7% GA y 65,5% GG.

En las siguientes tablas se muestran los porcentajes de mejoría en el BASDAI y BASFI en función al genotipo.

% BASDAI 3M						
TRAIL rs12488654	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0
GA (%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	1 (5,5%)	7 (38,9%)	1 (5,5%)	2 (11,1%)
GG (%)	6 (16,7%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	13 (36,1%)	5 (13,9%)	4 (11,1%)

Tabla 64: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASDAI 6M						
TRAIL rs12488654	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0
GA (%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	1 (5,5%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	3 (16,7%)
GG (%)	6 (16,7%)	6 (16,7%)	1 (2,7%)	12 (33,3%)	6 (16,7%)	5 (13,9%)

Tabla 65: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASDAI 12M						
TRAIL rs12488654	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0
GA (%)	10 (55,5%)	2 (11,1%)	0	2 (11,1%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)
GG (%)	18 (50%)	4 (11,1%)	2 (5,5%)	2 (5,5%)	5 (13,9%)	5 (13,9%)

Tabla 66: Respuesta al tratamiento (%mejoría BASDAI) según el genotipo del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 12 meses.

% BASFI 3M						
TRAIL rs12488654	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0
GA (%)	2 (11,1%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	0
GG (%)	6 (16,7%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)	11 (30,5%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)

Tabla 67: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 3 meses.

% BASFI 6M						
TRAIL rs12488654	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0
GA (%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	4 (22,2%)	7 (38,9%)	1 (5,5%)	2 (11,1%)
GG (%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)	3 (8,3%)	11 (30,5%)	7 (19,4%)	2 (5,5%)

Tabla 68: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 6 meses.

% BASFI 12M						
TRAIL rs12488654	ND	NR	RP	20	50	70
AA (%)	1 (100%)	0	0	0	0	0
GA (%)	10 (55,5%)	1 (5,5%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	1 (5,5%)
GG (%)	19 (52,8%)	3 (8,3%)	2 (5,5%)	4 (11,1%)	3 (8,3%)	5 (13,9%)

Tabla 69: Respuesta al tratamiento (% mejoría BASFI) según el genotipo del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en pacientes con EA a los 12 meses.

Tanto en el estudio por genotipos, en el estudio enfrentando la asociación de genotipos AA+GA frente a los portadores de GG como en el estudio por alelos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar la influencia del polimorfismo en la respuesta al tratamiento con infliximab (% mejoría BASDAI y BASFI) a los 3, 6 y 12 meses (tablas 70, 71, 72, 73, 74, y 75).

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			AA (%)	GA (%)	GG (%)	
% BASDAI	3M	NR	0	5(31,25)	5(16,7)	0,2534
		RTA	0	11(68,75)	25(83,3)	
	6M	NR	0	2(12,5)	6(20)	0,5227
		RTA	0	14(87,5)	24(80)	
	12M	NR	0	2(25)	4(22,2)	0,8767
		RTA	0	6(75)	14(77,8)	

Tabla 70: Distribución de genotipos para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO			P
			AA (%)	GA (%)	GG (%)	
% BASFI	3M	NR	0	4(25)	5(16,7)	0,4974
		RTA	0	12(75)	25(83,3)	
	6M	NR	0	2(12,5)	7(23,3)	0,3777
		RTA	0	14(87,5)	23(76,7)	
	12M	NR	0	1(12,5)	3(17,6)	0,7433
		RTA	0	7(87,5)	14(82,4)	

Tabla 71: Distribución de genotipos para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios de respuesta BASFI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			GG (%)	AA + GA (%)	
% BASDAI	3M	NR	5(16,7)	5(31,25)	0,2534
		RTA	25(83,3)	11(68,75)	
	6M	NR	6(20)	2(12,5)	0,5227
		RTA	24(80)	14(87,5)	
	12M	NR	4(22,2)	2(25)	0,8767
		RTA	14(77,8)	6(75)	

Tabla 72: Asociación de genotipos AA + GA frente a GG para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios de respuesta BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		GENOTIPO		P
			GG (%)	AA + GA (%)	
% BASFI	3M	NR	5(16,7)	4(25)	0,4974
		RTA	25(83,3)	12(75)	
	6M	NR	7(23,3)	2(12,5)	0,3777
		RTA	23(76,7)	14(87,5)	
	12M	NR	3(17,6)	1(12,5)	0,7433
		RTA	14(82,4)	7(87,5)	

Tabla 73: Asociación de genotipos AA + GA frente a GG para el TRAIL rs12488654 en EA según criterios de respuesta BASFI.

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			A (%)	G (%)	
% BASDAI	3M	NR	5(31,25)	15(19,7)	0,3102
		RTA	11(68,75)	61(80,3)	
	6M	NR	2(12,5)	14(18,4)	0,5701
		RTA	14(87,5)	62(81,6)	
	12M	NR	2(25)	10(22,7)	0,8884
		RTA	6(75)	34(77,3)	

Tabla 74: Resultados por alelo TRAIL en EA según criterios BASDAI.

GRUPO	RESPUESTA		ALELO		P
			A (%)	G (%)	
% BASFI	3M	NR	4(25)	14(18,4)	0,5466
		RTA	12(75)	62(81,6)	
	6M	NR	2(12,5)	16(21,1)	0,4332
		RTA	14(87,5)	60(78,9)	
	12M	NR	1(12,5)	7(16,7)	0,7683
		RTA	7(87,5)	35(83,3)	

Tabla 75: Resultados por alelo TRAIL en EA según criterios BASFI.

Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNPs en FAS, FASL, TRAILR1A y TRAIL

- Influencia de los polimorfismos rs1800682, rs763110, rs20576, rs2230229 y rs12488654 en el gen FAS, FASL, TRAILR1A y TRAIL respectivamente en la variabilidad de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes diagnosticados de EA.

Para realizar el análisis genético por haplotipos se analizaron todas las combinaciones formadas por los polimorfismos incluidos en el estudio. Para interpretar la influencia de los distintos alelos en los resultados se tuvieron en cuenta únicamente los haplotipos que presentan una frecuencia de aparición mayor al 10%, como mínimo, en alguno de los dos grupos.

Dado el elevado número de combinaciones, en las tablas solamente se muestran aquellos haplotipos cuya diferencia de frecuencia entre los dos grupos era estadísticamente significativa.

HA- PLO- TIPO	POLIMORFISMO					FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs18 00 682	rs7 63 110	rs2 05 76	rs2 230 229	rs1 248 8654	Res- ponde- dores	No Res- ponde- dores		
Hap 1	C	C	A	A	G	29,4	6,3	0,006866	5,703(1,457-22,317)
Hap 2	T	T	A	A	A	20	2	0,004085	11,604 (1,543-87,273)
Hap 3	T	C	A	A	-	10,8	34,1	0,022945	0,223 (0,056-0,885)
Hap 4	T	T	A	A	-	35,1	9,9	0,004559	4,729 (1,522-14,688)
Hap 5	C	C	A	-	G	28,6	7	0,009088	5,190 (1,375-19,584)
Hap 6	T	T	A	-	A	19,2	1,4	0,001944	16,194 (1,696-154,593)
Hap 7	T	T	C	-	G	14,2	1,7	0,017597	9,457 (1,050-85,145)
Hap 8	C	C	-	A	G	24,2	6,5	0,027486	4,385 (1,085-17,716)
Hap 9	C	T	-	A	G	5,8	26,9	0,038230	0,159 (0,023-1,112)
Hap 10	T	T	-	A	A	20	3,2	0,011235	7,228 (1,290-40,489)
Hap 11	-	C	C	G	G	10	0	0,014065	551,151 (26,160-11611,823)
Hap 12	-	T	A	A	A	25	0	2,68e-005	-
Hap 13	C	C	A	-	-	31,8	13	0,038778	3,036 (1,027-8,974)
Hap 14	T	C	A	-	-	14	34,3	0,048879	0,300 (0,087-1,043)
Hap 15	T	T	C	-	-	16,7	1,6	0,004021	11,966 (1,513-94,625)
Hap 16	C	T	-	A	-	5,6	27,3	0,022933	0,135 (0,025-0,938)
Hap 17	T	C	-	A	-	9,3	39,5	0,004631	0,149 (0,035-0,642)
Hap 18	T	T	-	A	-	48,5	13,3	0,000384	5,968 (2,098-16,977)
Hap 19	C	C	-	-	G	28,7	7	0,007644	5,348 (1,419-20,148)
Hap 20	C	T	-	-	G	6,3	29,9	0,030678	0,158 (0,024-1,026)
Hap 21	T	T	-	-	A	25	2,4	0,000619	13,402 (2,192-81,943)
Hap 22	-	T	A	-	A	18,5	0	0,000412	4265,013 (218,706-83172,727)
Hap 23	-	C	-	G	G	10	0,1	0,012280	170,944 (8,737-3344,521)
Hap 24	-	T	-	A	A	25	0	1,71e-005	
Hap 25	C	T	-	-	-	5,5	29,4	0,016253	0,141 (0,023-0,863)
Hap 26	T	C	-	-	-	13,9	39,7	0,019212	0,245 (0,071-0,848)
Hap 27	T	T	-	-	-	48,6	15,4	0,000763	5,190 (1,892-14,238)
Hap 28	T	-	-	-	A	25	6,7	0,019153	4,640 (1,178-18,269)
Hap 29	-	T	-	-	A	25	0	2,60e-005	4443,002 (236,612-83428,914)

Tabla 76: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 3 meses del inicio del tratamiento (%mejoría BASDAI).

En el estudio a los 3 meses del inicio del tratamiento según criterios BASDAI (tabla 76) se observó que determinados haplotipos eran más frecuentes en el grupo de pacientes respondedores y otros presentaban mayor frecuencia de aparición en el grupo de pacientes no respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Los haplotipos más frecuentes en el grupo de respondedores fueron los haplotipos 27 [TT---] y 18 [TT-A-] que presentan una frecuencia de 48,6% y 48,5% en el grupo de respondedores respectivamente. Cabe destacar la combinación de los alelos TT en el par ligando-receptor FAS y FASL. Su presencia podría considerarse un predictor de respuesta al tratamiento con infliximab. Además, destacar la presencia de la combinación de alelos TT en el par ligando-receptor FAS y FASL y la combinación de alelos AA en TRAILR1A. Estas secuencias aparecen juntas en los haplotipos 2 y 4, y su presencia podría considerarse un predictor de respuesta al tratamiento con infliximab [haplotipo 2 (%R=20, %NR=2, p=0,004085) y haplotipo 4 (%R=35,1, %NR=9,9, p=0,004559)].

Los haplotipos que presentaron mayor frecuencia en el grupo de pacientes no respondedores para los que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron los haplotipos 26 [TC---] con una frecuencia de 39,7% y el 17 [TC-A-] con una frecuencia de 39,5%. Destacar la combinación de alelos T-C en el par ligando-receptor FAS y FASL que podría considerarse como un predictor de mala respuesta al tratamiento con infliximab.

HAPLO-TIPO	POLIMORFISMO					FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs1800682	rs763110	rs20576	rs2230229	rs12488654	Responde-dores	No Responde-dores		
Hap 1	T	T	C	G	-	11,1	0	0,004002	
Hap 2	T	-	C	G	-	11,1	0	0,003428	
Hap 3	-	-	C	G	-	11,1	1,4	0,034293	8,991 (0,808-99,994)

Tabla 77: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 6 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASDAI).

Al realizar el análisis farmacogenético en función del haplotipo según criterios BASDAI a los seis meses del inicio del tratamiento con infliximab (tabla 77) se observó que todos los haplotipos presentaban una mayor frecuencia en el grupo de pacientes respondedores. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para dos haplotipos (1 y 2) que presentaron mayor frecuencia en el grupo de pacientes respondedores, aunque en este caso las diferencias fueron debidas a que la frecuencia de dichos haplotipos en el grupo de pacientes no respondedores fue cero.

La combinación TT del par ligando-receptor FAS y FASL presente en el haplotipo 1, coincide en parte con la secuencia de alelos de los haplotipos 27 y 18 que se muestran en los resultados obtenidos a los 3 meses del inicio del tratamiento, hecho que podría confirmarlo como un predictor de respuesta al tratamiento con infliximab. Por otro lado, se observa que la combinación CG en TRAILR1A está presente en todos los haplotipos que presentan mayor frecuencia en el grupo de respondedores.

HAPLO-TIPO	POLIMORFISMO					FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs1 800 682	rs76 31 10	rs2 057 6	rs2 230 229	rs1 248 8654	Res-ponde-dores	No Res-ponde-dores		
Hap 1	C	C	A	A	-	12,5	0	0,020388	
Hap 2	C	C	A	-	G	12,5	0	0,027414	
Hap 3	C	C	-	A	G	12,5	0	0,024364	
Hap 4	C	C	-	A	-	20,8	0	0,002468	
Hap 5	T	-	C	G	-	16,6	0	0,007077	
Hap 6	C	-	C	-	A	16,7	0	0,013624	2468,742 (110,837-54987,789)
Hap 7	T	-	-	G	G	10,8	0	0,040345	
Hap 8	T	-	-	G	-	16,7	0	0,011309	6059,113 (270,984-135490,000)
Hap 9	C	-	-	-	A	16,7	0	0,013768	934,341 (42,492-20544,754)

Tabla 78: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 12 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASDAI).

En cuanto a los haplotipos que presentaron una frecuencia mayor al 10% en alguno de los dos grupos a los doce meses del inicio del tratamiento con infliximab según criterios BASDAI, cabe destacar que todos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para todos ellos. En este caso las diferencias fueron debidas a que la frecuencia de dichos haplotipos en el grupo de pacientes no respondedores fue cero.

Los haplotipos más frecuentes en el grupo de respondedores fueron el 4, 5, 6, 8 y 9. La secuencia de alelos del haplotipo 5 [T-CG-], coincide en parte con la secuencia de alelos de los haplotipos que se muestran en los resultados obtenidos a los 6 meses del inicio del tratamiento y con el haplotipo 11 de los resultados obtenidos a los 3 meses.

HAPLO-TIPO	POLIMORFISMO					FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs1 800 682	rs7 631 10	rs2 05 76	rs2 230 229	rs1 248 8654	Res- ponde- dores	No Res- ponde- dores		
Hap 1	T	C	A	A	G	56,2	19,4	0,003655	5,001 (1,591-15,721)
Hap 2	T	T	A	A	A	18,8	0	0,000223	
Hap 3	T	C	A	A	-	55	27,9	0,023646	3,118 (1,135-8,567)
Hap 4	T	C	A	-	G	61,1	20,6	0,000874	5,839 (1,937-17,603)
Hap 5	T	T	A	-	A	16,7	0	0,000433	
Hap 6	T	C	-	A	G	56,2	21,5	0,006131	4,531 (1,458-14,084)
Hap 7	T	T	-	A	A	18,8	0	0,000189	
Hap 8	-	T	A	A	G	6,3	30,4	0,041462	0,147 (0,018-1,184)
Hap 9	-	T	A	A	A	25	0	1,38e-005	
Hap 10	T	C	A	-	-	59,1	23,6	0,002059	4,487 (1,658-12,141)
Hap 11	T	-	A	A	-	67,5	36,8	0,019672	3,344 (1,176-9,512)
Hap 12	T	C	-	-	G	61,1	23,5	0,001934	5,125 (1,724-15,236)
Hap 13	T	T	-	-	A	16,7	0	0,000359	
Hap 14	T	-	A	-	G	65,4	38	0,036453	3,066 (1,043-9,015)
Hap 15	-	C	A	-	G	61,1	29,8	0,016260	3,567 (1,221-10,421)
Hap 16	-	T	A	-	G	5,6	35,1	0,011507	0,104 (0,013-0,829)
Hap 17	-	T	A	-	A	22,2	0	4,34e-005	
Hap 18	T	-	-	A	A	25	5,5	0,013434	5,718 (1,264-25,873)
Hap 19	-	T	-	A	A	25	0	1,11e-005	
Hap 20	T	C	-	-	-	59,1	33,3	0,028224	2,889 (1,097-7,611)
Hap 21	T	-	A	-	-	70,9	40,9	0,012516	3,526 (1,268-9,803)
Hap 22	T	-	-	A	-	75	46,7	0,023972	3,419 (1,132-10,329)
Hap 23	T	-	-	-	A	22,2	5,6	0,025925	4,831 (1,087-21,464)
Hap 24	-	C	-	-	G	61,1	32,4	0,024660	3,273 (1,128-9,498)
Hap 25	-	T	-	-	A	22,2	0	6,65e-005	8657,556 (444,523-168615,078)
Hap 26	-	T	-	-	G	16,7	51,3	0,007957	0,190 (0,051-0,710)

Tabla 79: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 3 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASFI).

Al realizar el análisis farmacogenético en función del haplotipo según criterios BASFI a los tres meses del inicio del tratamiento con infliximab (tabla 79), los haplotipos más frecuentes en el grupo de pacientes respondedores son el haplotipo 22 [T--A-] que presenta una frecuencia de 75% en el grupo de respondedores y 46,7% en el grupo de no respondedores ($p=0,023972$) y el haplotipo 21 [T-A--] con una frecuencia de 70.9% en el grupo de respondedores y 40.9% en el de no respondedores ($p=0,012516$).

El haplotipo 26 fue el que presentó mayor frecuencia en el grupo de pacientes no respondedores: [-T--G] (%NR=51,3, %R=16,7, $p=0,0079$).

Es de destacar la presencia de la combinación de alelos TC en el par ligando-receptor FAS y FASL y la combinación de alelos AA en TRAILR1A. Estas secuencias aparecen juntas en los haplotipos 1 y 3, y su presencia podría considerarse un predictor de respuesta al tratamiento con infliximab [haplotipo 1 (%R=56,2, %NR=19,4, $p=0,003655$) y haplotipo 3 (%R=55, %NR=27,9, $p=0,023646$)].

HA- PLO- TIPO	POLIMORFISMO					FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs1	rs7	rs2	rs2	rs1	Res- ponde- dores	No Res- ponde- dores		
	800 682	631 10	05 76	230 229	248 8654				
Hap 1	T	C	A	A	G	50	18,2	0,007702	4,408 (1,403-13,848)
Hap 2	T	C	A	-	G	55,6	15,7	0,000467	6,501 (2,116-19,973)
Hap 3	T	C	-	A	G	50	24,2	0,046774	3,012 (0,986-9,198)
Hap 4	T	-	A	A	G	56,2	25,6	0,016767	3,718(1,216-11,363)
Hap 5	-	C	A	A	G	56,2	28,4	0,032535	3,234 (1,067- 9,809)
Hap 6	C	C	A	-	-	0	17,7	0,042017	
Hap 7	T	C	A	-	-	55	23,8	0,006577	3,906 (1,408-10,833)
Hap 8	T	C	-	-	G	55,6	21,9	0,004512	4,467 (1,516-13,166)
Hap 9	T	-	A	-	G	61,1	33,2	0,031617	3,116 (1,074-9,035)
Hap 10	-	C	A	-	G	61,1	27,6	0,007163	4,125 (1,406-12,100)
Hap 11	T	C	-	-	-	54,7	31,1	0,048818	2,678 (0,985-7,276)
Hap 12	-	C	-	-	G	61,1	32,8	0,027017	3,213 (1,108-9,318)

Tabla 80: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 6 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASFI).

En el estudio a los 6 meses del inicio del tratamiento según criterios BASFI (tabla 80) el haplotipo más frecuente en la población de estudio es el haplotipo 9 [T-A-G], que presenta una frecuencia de 61,1% en el grupo de respondedores frente a 33,2% en el de no respondedores (p=0,031617).

La secuencia de alelos T (rs1800682) y A (rs20576), presente en los haplotipos 1, 2, 4, 7 y 9, que aparece con más frecuencia en el grupo de pacientes respondedores, coincide con la secuencia de alelos de los haplotipos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 14 y 21 que se muestran en los resultados obtenidos a los 3 meses del inicio del tratamiento según criterios BASFI, hecho que podría confirmarlo como un predictor de respuesta.

HA- PLO- TIPO	POLIMORFISMO					FRECUENCIA (%)		P	Odds ratio (IC)
	rs1 800 682	rs7 631 10	rs20 576	rs2 230 229	rs12 488 654	Res- ponde- dores	No Res- ponde- dores		
Hap 1	C	C	A	A	G	25	0	0,001329	
Hap 2	C	C	A	A	-	16,7	0	0,005808	
Hap 3	C	C	C	A	-	16,7	0	0,005818	
Hap 4	C	C	C	-	A	12,5	0	0,024348	
Hap 5	C	C	-	A	G	25	0	0,001159	
Hap 6	C	-	C	A	A	16,7	0,2	0,013698	130,360 (5,374- 3161,953)
Hap 7	C	C	-	A	-	33,3	0	6,61e-005	
Hap 8	C	-	C	A	-	33,3	5,8	0,029370	7,894 (0,966-64,540)
Hap 9	C	C	-	-	A	12,5	0	0,022369	

Tabla 81: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos de respuesta a los 12 meses del inicio del tratamiento (% mejoría BASFI).

Entre los haplotipos que presentaron una frecuencia mayor al 10% en alguno de los dos grupos cabe destacar la presencia de la secuencia de alelos C (rs1800682), C (rs20576) y A (rs2230229), presente en los haplotipos 3, 6 y 8, que apareció con más frecuencia en el grupo de pacientes respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para todos ellos [CCCA- (%R=16,7, %NR=0, p=0,00581), C-CAA (%R=16,7, %NR=0,2, p=0,01369) y C-CA- (%R=33,3, %NR=5,8, p=0,029370)].

5

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1 Discusión de los resultados

El desarrollo de las terapias biológicas basadas en la utilización de anticuerpos monoclonales frente al TNF- α ha supuesto un cambio significativo en el tratamiento de la EA, aportando una alternativa terapéutica en aquellos pacientes resistentes al tratamiento convencional y mejorando el pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo, estas terapias presentan una eficacia parcial, de hecho, se considera que un porcentaje significativo (20-30%) de estos pacientes presentan una respuesta inadecuada.^{119, 120}

Por otro lado, son tratamientos de coste elevado y no están exentos de considerables efectos adversos. Por lo que la suma de todos estos factores hace necesario optimizar su uso (realizar un mejor aprovechamiento terapéutico de los fármacos comercializados).

Uno de los principales factores involucrados en la variabilidad interindividual de respuesta es la susceptibilidad genética debido, en gran parte a los SNPs que se encuentran en ciertos genes implicados generalmente en la farmacocinética o farmacodinámica de la terapia biológica. Por ello, resulta fundamental establecer la relación entre la presencia de variantes alélicas de los polimorfismos en determinados genes y la efectividad de estas terapias.

Actualmente se dispone de herramientas como la farmacogenética que nos permiten evaluar la influencia de determinados factores genéticos que pueden influir en la respuesta al tratamiento con determinados fármacos.

En este contexto, se podría predecir si un determinado fármaco va a ser eficaz en un

determinado paciente, evitando reacciones adversas y costes innecesarios, mejorando así el perfil de aceptación, tolerabilidad, efectividad y seguridad del tratamiento.

Actualmente disponemos de 5 antagonistas del TNF- α para el tratamiento de la EA: infliximab, de administración intravenosa, y etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab de dispensación ambulatoria.

El componente genético juega un papel fundamental tanto en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes como en la respuesta al tratamiento con fármacos. De hecho, ciertos factores genéticos implicados en la susceptibilidad a estas enfermedades (polimorfismos en la región promotora del gen TNF como el -308 y el -857, polimorfismos en los genes HLA-B27, IL-23 y TNFR1)^{26, 121, 122, 127} se han relacionado también con la respuesta a fármacos anti-TNF^{149, 150}. Además, los SNPs en genes que codifican a moléculas involucradas en la apoptosis se han asociado a la susceptibilidad de estas enfermedades, ya que la inducción de la apoptosis es considerada uno de los principales mecanismos implicados en la defensa frente a las células funcionalmente alteradas.

En el metaanálisis publicado por Ma B et al. se encontraron que en los pacientes con EA la frecuencia de los genotipos -308GA, -857CT, -863AA, -863CA y -1031TC en los polimorfismos de la región promotora del TNF- α era menor que en los controles. Sin embargo, estos mismos pacientes presentaban una mayor frecuencia de los genotipos -238AA y -850TT.¹⁵¹

En el estudio llevado a cabo por Nossent et al. con una población de 335 pacientes con EA, se observó que la presencia del alelo A en los polimorfismos -308 y -238 de la región promotora del TNF- α se asociaba con signos de enfermedad menos severa. Esto

podría ser debido a la baja expresión del TNF lo que conllevaría a una menor gravedad de la enfermedad y/o extensión de la respuesta inflamatoria.¹⁵²

Por el contrario, en el metaanálisis publicado por Lee YH et al. no se observó una asociación entre los polimorfismos -308 y -238 A/G de la región promotora del TNF con la susceptibilidad a padecer EA.¹²⁵

Sin embargo, también encontramos en la bibliografía publicada diferentes estudios que muestran resultados contradictorios en cuanto a la influencia de estos SNPs en la región promotora del TNF- α en la susceptibilidad a padecer EA.

Ciertos estudios recientes han mostrado la asociación entre polimorfismos de la IL-23 con algunas enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y psoriasis^{153, 154} y la susceptibilidad a padecer EA¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. El metaanálisis publicado por Bin Xu en 2015 concluye que el polimorfismo rs7517847 del gen de la IL-23 confiere un papel protector en la susceptibilidad a padecer EA.¹²⁸

La muerte celular por apoptosis juega un papel crucial en el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos, ya que elimina células dañadas que podrían ser peligrosas para el organismo. La vía extrínseca de activación de la apoptosis se inicia en la membrana a nivel de unas proteínas denominadas receptores de muerte (DRs), que al unirse a determinadas proteínas extracelulares o ligandos, desencadenan la activación de las caspasas, proteólisis de las proteínas celulares y fragmentación del ADN, en último término. Además, recientes investigaciones han probado la relevancia de los receptores del TNF como interesantes dianas para la inducción de la apoptosis en células tumorales malignas.^{130, 131, 158}

Estos receptores pertenecen a la superfamilia del receptor del TNF (TNFR) e incluye al TNFR1, FAS (CD95), DR3/WSL y TRAILR1 (receptor 1 del ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF) y TRAILR2 entre otros. Es por ello, que SNPs en genes que codifican para estos DRs pueden influir la capacidad de los receptores para inducir la apoptosis y, la desregulación de la apoptosis puede contribuir a patologías tales como cáncer ¹⁵⁹, enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.

No se han encontrado estudios previos en los que se evaluara la influencia de los SNPs objeto de estudio (rs763110 en FASL, rs1800682 en FAS, rs20576 y rs2230229 en TRAILR1A y rs12488654 en TRAIL) con la susceptibilidad a padecer EA. Sin embargo, sí que se han asociado los SNPs rs763110 y rs1800682 con la susceptibilidad a padecer diferentes tipos de cáncer ³¹, y enfermedades reumáticas como la AR ¹⁶⁰. Se ha observado que los polimorfismos rs763110 y rs5030772 en el gen FASL pueden incrementar la susceptibilidad genética a padecer AR en población turca y asiática ¹⁶¹, mientras que el polimorfismo rs1800682 en el gen FAS puede estar asociado con la progresión de la enfermedad (AR)¹⁶². También se han asociado los SNPs rs763110 y rs1800682 con la susceptibilidad a padecer EC y CU ¹⁶⁴⁰ y los polimorfismos rs20576, rs2230229 en el gen TRAILR1 y rs12488654 en el gen TRAIL con el riesgo a padecer linfoma ¹²⁹ y con una incrementada susceptibilidad a desarrollar cáncer ¹³⁴.

Debido a la importancia de los receptores de muerte en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune y su implicación en la susceptibilidad a padecer cáncer, enfermedades autoinmunes y degenerativas, decidimos estudiar polimorfismos en genes que codifican para estos receptores de muerte y sus ligandos para observar si existe una asociación con la susceptibilidad a desarrollar una enfermedad autoinmune como es la EA.

Nuestros resultados apoyan los obtenidos por Lee YH et al. e Yildir S et al. en otras enfermedades reumáticas como la AR pues, muestran que el genotipo CC del polimorfismo rs763110 tiene un papel significativo en la susceptibilidad a padecer EA. Por su parte, el genotipo CC del polimorfismo rs763110 aparece representado más frecuentemente en la población control frente al grupo de pacientes con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0070$), por lo que este genotipo parece conferir un papel protector a desarrollar la enfermedad.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al evaluar la distribución de genotipos entre casos y controles para el resto de SNPs estudiados. Los resultados muestran una distribución por genotipos similar en ambos grupos (casos y controles) para los polimorfismos rs20576 y rs2230229 en el gen TRAILR1A y rs12488654 en el gen TRAIL.

Al evaluar los resultados del análisis genético por haplotipos, se observó que el alelo C del polimorfismo rs763110 y el alelo G del polimorfismo rs12488654 se asociaron con un efecto protector para el desarrollo de la enfermedad.

Al tener que desestimar el polimorfismo FAS rs1800682 debido a que no cumplía el Equilibrio Hardy-Weinberg ($p>0,05$) no se pudieron combinar los polimorfismos del mismo sistema ligando-receptor (FAS y FASL) en el estudio de susceptibilidad.

A la vista de estos resultados el polimorfismo rs763110 tiene un papel significativo en la susceptibilidad a padecer EA ya que es el que está más relacionado con la susceptibilidad a padecer la enfermedad. Sin embargo, sería necesario realizar estudios con mayor tamaño muestral que confirme esta posible relación.

El objetivo de la farmacogenética es permitir un ajuste del tratamiento farmacológico antes del inicio en términos de elección del fármaco y la dosis adecuada para maximizar la respuesta y minimizar la toxicidad. La búsqueda de marcadores que puedan predecir la respuesta a fármacos anti-TNF y un mejor entendimiento del metabolismo y del mecanismo de acción de estos fármacos puede optimizar en gran medida el éxito del tratamiento.

La introducción de la terapia anti-TNF ha constituido el mayor avance en el tratamiento de la espondiloartritis y la enfermedad inflamatoria intestinal en los últimos 50 años. A pesar de esto, una proporción sustancial de los pacientes (aproximadamente 30-40%) no responden a estas terapias potencialmente tóxicas y caras. La respuesta al tratamiento es probable que sea multifactorial. Los estudios de asociación del genoma sugieren que puede haber un número de genes con efectos modestos sobre la respuesta al tratamiento. Es importante identificar predictores de respuesta a estos fármacos debido a que son tratamientos muy caros y a que pueden causar complicaciones graves.^{122, 163}

Diferentes genes polimórficos han sido investigados como marcadores genéticos de respuesta a fármacos anti-TNF α en enfermedades autoinmunes, siendo los relacionados con el TNF α (región promotora del TNF- α , receptores del TNF y sus ligandos y genes del receptor para la fracción Fc de la IgG, FCGR3A) los más estudiados.¹⁵⁰

En este sentido, los SNPs anteriormente estudiados para susceptibilidad, son igualmente interesantes desde el punto de vista predictivo de respuesta a fármacos anti-TNF.

Los genotipos GG y CC en los SNPs -308 y -857 en los genes de la región promo-

tora del TNF- α se han asociado con una mejor respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF por lo que algunos autores han sugerido que pueden ser predictores de buena respuesta al tratamiento en pacientes con espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal y AR.^{122, 164, 165}

Como se comentó anteriormente, es conocido el papel de los receptores de muerte como TNFR, TRAILR1 y FAS, en la estimulación de la vía extrínseca de la apoptosis.¹³¹ De hecho, en el estudio publicado por Morales Lara et al. se observó una asociación significativa en pacientes con AR portadores del alelo C del rs20575 en TRAILR1 y una mejor respuesta al infliximab a los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento. En cuanto al polimorfismo rs767455 en TNFR1A se encontraron resultados contradictorios en pacientes con AR y AP, mientras que el genotipo AA de este SNP se asoció con mejor respuesta a los tres meses de tratamiento en pacientes con AP, el mismo genotipo en pacientes con AR se asoció con una falta de respuesta a los 3 meses de tratamiento¹⁵⁰. Sin embargo, en otras enfermedades inflamatorias autoinmunes como puede ser la EC, existen estudios que confirman que polimorfismos en TNFR no son predictores de respuesta clínica al tratamiento con infliximab¹⁶⁶, aunque sí que se ha observado una asociación entre una baja respuesta biológica a infliximab y el alelo G del polimorfismo rs767455 en estos pacientes.^{167, 168}

Otro de los polimorfismos estudiados en cuanto a la respuesta a infliximab, es el del gen Fc γ R3A. Se conoce que el efecto terapéutico del infliximab está mediado a través del bloqueo del TNF soluble y del TNF ligado a membrana, por lo tanto es capaz de ejercer citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad mediada por complemento (CDC), lo cual podría inducir la apoptosis de aquellas células que expresen el TNF.¹⁶⁹ Últimamente el papel de los receptores FcG (FcGR2A y

FcGR3A) ha cobrado especial relevancia en los procesos ADCC y apoptosis. El SNP rs396991 (V158F) en el gen FcGR3A ha sido relacionado con la variación interindividual en la respuesta a infliximab en pacientes con EC y AR ^{170, 171}, donde en esta última el alelo V parece estar asociado a una mejor respuesta ¹⁴⁹. Por el contrario, ciertos estudios recientes han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la influencia de este SNP en la respuesta a infliximab en pacientes con AR. ¹⁷²

En el estudio llevado a cabo por Lacruz Guzman et al. en el que se evaluó la influencia del polimorfismo rs1143634 del gen IL1B en la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EC, se encontró asociación entre los pacientes con alelo C y no respuesta clínica a los 3 meses de tratamiento. ¹⁷³

El sistema FAS/FASL juega un papel fundamental en la regulación del sistema inmune. En el estudio llevado a cabo por Hlavaty et al. se demostró la asociación entre SNPs en el sistema FAS/FASL y la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EC. La asociación más significativa fue para el genotipo TT del polimorfismo rs763110 en el gen FASL y la no respuesta al tratamiento con infliximab.¹⁴¹

En los resultados obtenidos en nuestro estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos de los polimorfismos rs763110 y rs1800682 y la respuesta al tratamiento con infliximab según criterios de respuesta BASDAI y BASFI. Sin embargo, sí que se observa una tendencia a la significación en la respuesta a los 3 meses de tratamiento según criterios BASDAI y BASFI para el genotipo CC del polimorfismo rs1800682. Además, se observó una asociación significativa entre los pacientes portadores del alelo C del rs1800682 en FAS y una mayor respuesta al infliximab a los 3 meses desde el inicio del tratamiento siendo la distribución la siguiente

[%T NR=29,3, %T RTA=70,7, %C NR=11,4, %C RTA=88,6; p=0,0291].

En conclusión, nuestro estudio muestra la primera evidencia de la implicación farmacogenética del polimorfismo rs1800682 en el gen FAS en la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EA, aunque de nuevo serían necesarios posteriores estudios que confirmen el alcance y potencial utilidad de estos hallazgos.

No existen estudios previos que evalúen el efecto de los SNPs rs20576 y rs2230229 en el gen TRAILR1 ni rs12488654 en el gen TRAIL en la farmacogenética del infliximab.

No obstante, no hemos encontrado asociación entre los polimorfismos en los genes TRAILR1 y TRAIL estudiados y la respuesta a infliximab.

Es importante mencionar que el tamaño de la muestra podría constituir una limitación a nuestro estudio y consecuentemente nuestros resultados deberían ser confirmados en diferentes estudios que incluyan más pacientes y controles.

Sin embargo, en el estudio genético por haplotipos según criterios BASDAI a los tres meses del inicio del tratamiento, los haplotipos más frecuentes en el grupo de respondedores presentaron la secuencia de alelos TT para el par FAS y FASL. Cabe destacar que la combinación de los alelos T-T en el par ligando-receptor FAS y FASL podría considerarse un predictor de buena respuesta al tratamiento con infliximab, lo que se repite con los resultados a los 6 meses de tratamiento. En el grupo de pacientes no respondedores, a los 3 meses de tratamiento según criterios BASDAI, la combinación de alelos T-C en el par ligando-receptor FAS y FASL podría considerarse como

un predictor de mala respuesta al tratamiento con este fármaco anti-TNF.

En el análisis farmacogenético por haplotipos según criterios de respuesta BASFI, tanto a los 3 meses del inicio del tratamiento como a los 6 meses, la secuencia de alelos T (rs1800682) en FAS y A (rs20576) en TRAILR1A presenta una frecuencia mayor de aparición en el grupo de pacientes respondedores.

La contribución que los factores genéticos representan en la respuesta al tratamiento con los fármacos anti-TNF-alfa no es bien conocida. Nuestros hallazgos sugieren que hay ciertos perfiles genéticos para los cuales estos fármacos son ineficaces y la validación de un modelo genético que pueda predecir la respuesta al tratamiento con estos medicamentos sería un avance en el cambio hacia la facilitación de una terapia individualizada. ¹²⁶

5.2 Conclusiones

1. El polimorfismo rs763110 tiene un papel significativo en la susceptibilidad a padecer EA asociándose el genotipo CC con un papel protector a desarrollar la enfermedad.
2. No se observó relación entre los polimorfismos rs20576 y rs2230229 en el gen TRAILR1A y rs12488654 en el gen TRAIL y un riesgo incrementado a desarrollar la enfermedad.
3. El alelo C del polimorfismo rs1800682 en el gen FAS parece asociarse con mejor respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EA.
4. La combinación de alelos AA (rs20576 y rs2230229) en TRAILR1A parece asociarse con una mejor respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EA.
5. La respuesta al tratamiento anti-TNF α con infliximab en pacientes con EA está influenciada por el par ligando-receptor FAS y FASL. Su presencia podría considerarse un predictor de respuesta al tratamiento con infliximab.
6. La identificación de polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis y la respuesta inmune podría ser útil en el manejo clínico de los pacientes con EA tratados con terapias biológicas anti-TNF.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis. ESPOGUIA. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Ref Type: Serial (Book, Monograph)

2. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1(7809):904-907.

3. Lopez Gonzalez R, Hernandez García C. Medición de la actividad en la espondilitis anquilosante. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2008;9:59-66.

4. Ramon Albert A. Espondiloartropatías: Espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. *Atención Farmacéutica* 2011;13.

5. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):955-959.

6. Mulero Mendoza J, Sanz Sanz J, Campos Esteban J. Espondilitis anquilosante. *Medicine* 2009;1994-2000.

7. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5^a ed. 2008.

Ref Type: Serial (Book, Monograph)

8. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 2010;233(1):162-180.

9. Collantes Estevez E, Escudero Contreras A. Espondiloartropatías. Espondilitis anquilosante primaria. *Medicine* 2005;1875-1885.

10. Cross MJ, Smith EU, Zochling J, March LM. Differences and similarities be-

tween ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: epidemiology. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S36-S42.

11. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):401-417.

12. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):850-855.

13. Maksymowych WP, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: where are we at currently, and how do they compare? *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S20-S25.

14. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(5):319-334.

15. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-1390.

16. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovia D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53(3):445-451.

17. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, Duran-Ave-lar MJ, Vibanco-Perez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflamm* 2013;2013:501653.

18. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S16-S22.

19. Zochling J, Braun J. Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S127-S130.

20. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S80-S84.

21. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.

22. Imagen de alteraciones fisiopatológicas en EA. 2013.

Ref Type: Online Source

23. Li B, Wang P, Li H. The association between TNF-alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2010;29(9):983-990.

24. Fernandez Sueiro J. La entesis como elemento diana en las espondiloartritis. *Reumatología Clínica* 2006;2(1):31-35.

25. Baraliakos X, Braun J. Spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(6):825-842.

26. Vegvari A, Szabo Z, Szanto S, Glant T, Mikecz K, Szekanecz Z. The genetic background of ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009.

27. Arca Barca B, Mera Varela A. Valor diagnóstico del HLA-B27 en las espondiloartropatías. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2008;9:26-34.

28. Lopez de Castro J. HLA-B27 y patogenia de las espondiloartropatías. *Reumatología Clínica* 2007;3(Supl 2):S24-S28.

29. Collantes Estevez E, Escudero Contreras A. Espondiloartritis anquilosante. Etiopatogenia, diagnostico, diagnostico diferencial y tratamiento actual y perspectivas futuras. *Reumatología* 2001;2.

30. Antoniou AN, Lenart I, Guiliano DB. Pathogenicity of Misfolded and Dimeric HLA-B27 Molecules. *Int J Rheumatol* 2011;2011:486856.

31. Qureshi A, Nan H, Dyer M, Han J. Polymorphisms of FAS and FAS ligand genes and risk of skin cancer. *J Dermatol Sci* 2010;58(1):78-80.

32. Collantes Estevez E. El intestino en la patogenia de las espondiloartritis. *Reumatología Clínica* 2007;3(Supl 2):S29-S32.

33. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella--the evidence. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):858-864.

34. Cañete Crespillo J. Inflamación en las espondiloartritis: aspectos diferenciales. *Reumatología Clínica* 2007;3(Supl 2):S19-S23.
35. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
36. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S34-S37.
37. Fragoso Lona JM, Sierra MM, Vargas AG, Barrios RA, Ramirez BJ. [Tumor necrosis factor alfa in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics]. *Gac Med Mex* 2013;149(5):521-530.
38. Jorda F. [TNF-alpha inhibitors in inflammatory bowel disease]. *Med Clin (Barc)* 2004;123(16):627-634.
39. Cohen MD. The use of TNF antagonists in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. *Bulletin on the rheumatic diseases* 2002;51(12).
40. Andreu JL, Oton T, Sanz J. [Anti-TNFalpha therapy in ankylosing spondylitis: symptom control and structural damage modification]. *Reumatol Clin* 2011;7(1):51-55.
41. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505.
42. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26(2):211-215.
43. Gratacos J, Collado A, Filella X et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):927-931.

44. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM et al. Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36(4):210-223.
45. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun* 2014;48-49:128-133.
46. Barozzi L, Olivieri I, De MM, Padula A, Pavlica P. Seronegative spondylarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 1:S12-S17.
47. Daikh DI, Chen PP. Advances in managing ankylosing spondylitis. *F1000Prime Rep* 2014;6:78.
48. 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(4):1000-1008.
49. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-1227.
50. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57(2):85-89.
51. Collantes Estevez E. ¿Es posible clasificar precozmente a un paciente con espondiloartritis? *Reumatología Clínica* 2005;1(Supl 1):S2-S6.
52. Collantes E, Veroz R, Escudero A et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine* 2000;67(6):516-520.
53. Schiotis R, Ramos Niembro F, Burgos-Vargas R. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. *Reumatologia Clinica* 2008.

54. Collantes-Estevez E. New paradigms in the diagnosis and classification of the spondylarthritis. *Reumatol Clin* 2013;9(4):199-200.
55. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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(6):777-783.
56. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65(3):543-551.
57. Schneeberger EE, Marengo MF, Dal PF, Maldonado Cocco JA, Citera G. Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2014.
58. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21(10):1883-1887.
59. Gratacós Masmitjà J. Valoración de la actividad inflamatoria en la espondiloartritis anquilosante. *Revista española de reumatología* 2001;28:267-274.
60. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4(6):413-422.
61. Bond D. Ankylosing spondylitis: diagnosis and management. *Nurs Stand* 2013;28(16-18):52-59.
62. Gratacos J. [Extra-articular manifestations and complications of ankylosing spondylitis]. *Reumatol Clin* 2005;1(1):25-31.
63. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(4):337-341.
64. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations. *Clin*

Exp Rheumatol 2002;20(6 Suppl 28):S11-S15.

65. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol 2002;29(7):1511-1519.

66. Ulu MA, Batmaz I, Dilek B, Cevik R. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. Chin Med J (Engl) 2014;127(15):2740-2747.

67. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. J Rheumatol Suppl 2006;78:4-11.

68. Turan Y, Duruoaz MT, Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. Rheumatol Int 2007;27(10):895-899.

69. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21(12):2286-2291.

70. Lukas C, Landewe R, Sieper J et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68(1):18-24.

71. van der Heijde D, Braun J, Dougados M et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. Rheumatology (Oxford) 2012;51(10):1894-1905.

72. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68(12):1811-1818.

73. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. Rheumatology (Oxford) 2012;51(8):1479-1483.

74. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Citera G, Gutierrez M. Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:129.
75. Machado P, Landewe R, Lie E et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):47-53.
76. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Buschiazzo EE, Maldonado Cocco JA, Citera G. A simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012;31(11):1599-1603.
77. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):896-904.
78. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JF et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;55(6):960-963.
79. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5(1):45-54.
80. Nghiem FT, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(2):203-207.
81. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002822.
82. Haroon N, Inman RD, Learch TJ et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-2654.

83. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-1398.
84. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1616-1622.
85. Wanders A, Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756-1765.
86. Sieper J, Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNFalpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2001;60 Suppl 3:iii58-iii61.
87. Chamizo E. Actualización del tratamiento con AINE en espondiloartritis. *Reumatología Clínica* 2007;3(Supl 2):S46-S50.
88. Sanmartí Sala R. Antiinflamatorios no esteroideos y espondilitis anquilosante. *Revista española de reumatología* 2001;27(9):365-368.
89. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):442-452.
90. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2506-2512.
91. Arends S, Brouwer E, van d, V et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spond-

ylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.

92. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66 Suppl 3:iii2-22.

93. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-670.

94. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, Oliviero F, Punzi L, Ramonda R. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:166.

95. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(3):563-570.

96. Gratacós Masmitjà J. Terapias biológicas en espondiloartritis: ¿cuándo y cómo? *Reumatología Clínica* 2007;3(Supl 2):S55-S59.

97. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(9):1450-1453.

98. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2447-2451.

99. Sanchez Atrio A, Álvarez de Mon M. Tratamientos biológicos con actividad anti factor de necrosis tumoral alfa. *Medicine* 2008;10(23):1534-1539.

100. Díaz F. Infliximab en el tratamiento de las espondiloartropatías. *Reumatología*

Clínica 2005;1(Supl 1):S41-S45.

101. Sanchez Atrio A, Pérez Gómez A, Albarrán Hernández F, Álvarez-Mon Soto M. Indicaciones de los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral en las enfermedades autoinmunes. *Medicine* 2005;9(33):2209-2212.

102. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(8):645-660.

103. Font Ugalde P, Muñoz Gomariz E, Collantes-Estevez E. Indicación de terapia anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante en España. *Reumatología Clínica* 2007;3(6):251-256.

104. Ranatunga S, Miller AV. Active axial spondyloarthritis: potential role of certolizumab pegol. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:87-94.

105. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113(12):2317-2323.

106. Guignard S, Gossec L, Salliot C et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1631-1634.

107. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(4):757-790.

108. Huang F, Zhang LY, Zhang JL et al. [A short-term efficacy and safety study of infliximab in active ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006;45(2):122-126.

109. Tong Q, Cai Q, de MT et al. Adverse Events of Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis. *PLoS One* 2015;10(3):e0119897.

110. Dauden Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas dermosifilográficas* 2006;97(10):623-629.

111. Ortega Mata M. Farmacogenética, farmacogenómica y proteómica en la medicina personalizada. Nuevos avances en medicamentos. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia 2004;Monografía XV.
 112. Tabarés Rodríguez B, Frías Iniesta J. Farmacogenética: hacia una terapia personalizada más segura y eficiente. *Genoma y Medicina Spainfo SA* 2004;55-80.
 113. Torrades S. Farmacogenética: la medicina a la carta. *Offarm* 2002;21(10):126-130.
 114. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348(6):538-549.
 115. Dauden Tello E. Farmacogenética II. Métodos moleculares de estudio, bioinformática y aspectos éticos. *Actas dermosifilográficas* 2006.
 116. Mroziwicz M, Tyndale RF. Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response to treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2010;5(2):17-29.
 117. EMEA/CPMP/3070. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: position paper on terminology in pharmacogenetics 2001. Disponible en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001> . 2010.
- Ref Type: Online Source
118. Ameen M, Smith CH, Barker JN. Pharmacogenetics in clinical dermatology. *Br J Dermatol* 2002;146(1):2-6.
 119. Greenberg JD, Ostrer H. Predicting response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: the promise of pharmacogenetics research using clinical registries. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(2):139-142.
 120. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3657-3667.
 121. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis

factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1):93-96.

122. Tong Q, Zhao L, Qian XD et al. Association of TNF-alpha polymorphism with prediction of response to TNF blockers in spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(14):1691-1700.

123. Chatzikiyriakidou A, Georgiou I, Voulgari PV, Drosos AA. The role of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptor polymorphisms in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4):645-648.

124. Rego-Pérez I, Fernandez-Moreno M, Carreira-García V, Blanco F. Gene polymorphisms and pharmacogenetics in Rheumatoid Arthritis. *Current Genomics* 2008;9:381-393.

125. Lee YH, Song GG. Lack of association of TNF-alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(11):1359-1362.

126. Schiotis R, Sanchez A, Escudero A et al. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2014;34(6):793-801.

127. Chandran V, Rahman P. Update on the genetics of spondyloarthritis--ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(5):579-588.

128. Xu B, Ma JX, Ma XL, Jia HB, Feng R, Xu LY. Association between rs7517847 and rs2201841 polymorphisms in IL-23 receptor gene and risk of ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *PeerJ* 2015;3:e910.

129. Heredia-Galvez B, Ruiz-Cosano J, Torres-Moreno D et al. Association of polymorphisms in TRAIL1 and TRAILR1 genes with susceptibility to lymphomas. *Ann*

Hematol 2014;93(2):243-247.

130. Mahmood Z, Shukla Y. Death receptors: targets for cancer therapy. *Exp Cell Res* 2010;316(6):887-899.

131. Russo M, Mupo A, Spagnuolo C, Russo G. Exploring death receptor pathways as selective targets in cancer therapy. *Biochemical Pharmacology* 2010;80:674-682.

132. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. *Offarm* 2003;22(6):100-106.

133. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-279.

134. Chen B, Liu S, Wang XL et al. TRAIL-R1 polymorphisms and cancer susceptibility: an evidence-based meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(14):2598-2605.

135. Weckmann M, Kopp MV, Heinzmann A, Mattes J. Haplotypes covering the TNFSF10 gene are associated with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):25-30.

136. Zhang Z, Qiu L, Wang M, Tong N, Li J, Zhang Z. The FAS ligand promoter polymorphism, rs763110 (-844C>T), contributes to cancer susceptibility: evidence from 19 case-control studies. *Eur J Hum Genet* 2009;17(10):1294-1303.

137. Herrlinger KR, Jewell DP. Review article: interactions between genotype and response to therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(10):1403-1412.

138. Yang M, Sun T, Wang L et al. Functional variants in cell death pathway genes and risk of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(10):3230-3236.

139. Park JY, Lee WK, Jung DK et al. Polymorphisms in the FAS and FASL genes and survival of early stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(5):1794-1800.

140. Walid Ben Aleya. Association of FAS/Apo1 gene promoter (-670 A/G) poly-

- morphism in Tunisian patients with IBD. *World Journal of Gastroenterology* 2009.
141. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(7):613-626.
142. Frank B, Shanmugam KS, Beckmann L et al. Death receptor 4 variants and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):2002-2005.
143. Dieude P, Osorio J, Petit-Teixeira E et al. A TNFR1 genotype with a protective role in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):413-419.
144. Lopez-Gomez C, Fernandez O, Garcia-Leon JA et al. TRAIL/TRAIL receptor system and susceptibility to multiple sclerosis. *PLoS One* 2011;6(7):e21766.
145. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1558-1565.
146. Ferraccioli G, Tolusso B, De SM. Pharmacogenetic of antirheumatic treatments: clinical implications. *Pharmacogenomics J* 2007;7(1):2-9.
147. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-2285.
148. Li Z, Zhang Z, He Z et al. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>). *Cell Res* 2009;19(4):519-523.
149. Morales-Lara MJ, Conesa-Zamora P, Garcia-Simon MS et al. Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2010;39(6):518-520.

150. Morales-Lara MJ, Canete JD, Torres-Moreno D et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2012;79(6):591-596.
151. Ma B, Yang B, Guo H et al. The association between tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2013;74(10):1357-1362.
152. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308/238 polymorphism association with less severe disease in ankylosing spondylitis is unrelated to serum TNF-alpha and does not predict TNF inhibitor response. *J Rheumatol* 2014;41(8):1675-1682.
153. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80(2):273-290.
154. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314(5804):1461-1463.
155. Chen C, Zhang X, Li J, Wang Y. Associations of IL-23R polymorphisms with ankylosing spondylitis in East Asian population: a new case-control study and a meta-analysis. *Int J Immunogenet* 2012;39(2):126-130.
156. Duan Z, Pan F, Zeng Z et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012;32(5):1209-1214.
157. Karaderi T, Harvey D, Farrar C et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):386-389.
158. Maddipatla S, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Knight J, Czuczman MS. Augmented

antitumor activity against B-cell lymphoma by a combination of monoclonal antibodies targeting TRAIL-R1 and CD20. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4556-4564.

159. Rai R, Sharma KL, Sharma S, Misra S, Kumar A, Mittal B. Death receptor (DR4) haplotypes are associated with increased susceptibility of gallbladder carcinoma in north Indian population. *PLoS One* 2014;9(2):e90264.

160. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between the FAS -670 A/G and -1,377 G/A polymorphisms and susceptibility to autoimmune rheumatic diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(12):10671-10679.

161. Lee YH, Bae SC, Song GG. Association between the CTLA-4, CD226, FAS polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2015;76(2-3):83-89.

162. Yildir S, Sezgin M, Barlas IO et al. Relation of the Fas and FasL gene polymorphisms with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33(10):2637-2645.

163. Prajapati R, Plant D, Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics* 2011;12(11):1571-1585.

164. Murdaca G, Spano F, Contatore M, Guastalla A, Magnani O, Puppo F. Pharmacogenetics of etanercept: role of TNF-alpha gene polymorphisms in improving its efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(12):1703-1710.

165. Zeng Z, Duan Z, Zhang T et al. Association between tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promoter -308 G/A and response to TNF-alpha blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2013;23(3):489-495.

166. Mascheretti S, Schreiber S. The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease. *Pharmacogenomics* 2004;5(5):479-486.

167. Pierik M, Vermeire S, Steen KV et al. Tumour necrosis factor-alpha receptor

1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3):303-310.

168. Matsukura H, Ikeda S, Yoshimura N, Takazoe M, Muramatsu M. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(9):765-770.

169. Arora T, Padaki R, Liu L et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 2009;45(2):124-131.



170. Canete JD, Suarez B, Hernandez MV et al. Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1547-1552.

171. Louis E, El GZ, Vermeire S et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(5):511-519.

172. Montes A, Perez-Pampin E, Joven B et al. FCGR polymorphisms in the treatment of rheumatoid arthritis with Fc-containing TNF inhibitors. *Pharmacogenomics* 2015;16(4):333-345.

173. Lacruz-Guzman D, Torres-Moreno D, Pedrero F et al. Influence of polymorphisms and TNF and IL1beta serum concentration on the infliximab response in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):431-438.

7. ANEXOS. ANEXO 1

		
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
Hospital General Universitario Santa Lucía Servicio de Anatomía Patológica BANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS C/Mezquita S/N, 1º planta. 30202 Cartagena ☎ 968 128600	Apellidos:	Nombre:
	Nº Hª Cl.:	Nº S.S.:
	USO DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA INVESTIGACIÓN	
	<p>Este documento tiene como objeto solicitarle su autorización escrita para la donación de parte de una muestra sangre, con el fin de usar dicho sobrante en investigación biomédica relacionada con su enfermedad e incorporar la misma a un Banco de muestras biológicas que existe en el Centro. Es importante que lea detenidamente esta hoja de consentimiento informado, que entienda su contenido y el objeto de la misma y que, en su caso, haga todas las preguntas que crea preciso acerca de la misma.</p>	
FINALIDAD		
<p>Durante su estancia en el hospital está siendo atendido por diversos servicios clínicos y sus muestras de tejido y sangre están siendo estudiadas y diagnosticadas por médicos especialistas de este centro.</p>		
<p>La experiencia acumulada en los últimos años y los nuevos avances en Patología Molecular puede ser de gran utilidad para intentar mejorar el diagnóstico y el tratamiento de su enfermedad, así como de la de otros pacientes.</p>		
<p>El avance de la medicina necesita de la investigación y la investigación necesita de tejidos humanos normales y patológicos.</p>		
<p>La finalidad es dotar de tejido humano que no sea necesario para el diagnóstico de los pacientes a los investigadores.</p>		
DESCRIPCIÓN DEL PROCESO		
<p>Parte de esta muestra biológica será recogido de manera idónea para su utilización en Investigación Biomédica, pasando a formar parte del Biobanco del Hospital.</p>		
<p>Estas muestras podrán ser utilizadas por otras instituciones científicas, nacionales y extranjeras, dentro de proyectos de investigación debidamente aprobados por las autoridades científicas y comités de ética.</p>		
<p>La información referente a la muestra será codificada a fin de mantener la confidencialidad en su utilización según la Legislación vigente. El Hospital le garantiza el correcto procesamiento de sus datos de forma que los posibles investigadores que utilicen estas muestras no tengan acceso a su identidad.</p>		
<p>Si fuese necesario acceder a otros datos recogidos en su Historia Clínica, se realizaría por personal específicamente autorizado por el Hospital</p>		
<p>La cesión de tejido para investigación es voluntaria y altruista y nunca será objeto directo de actividades con ánimo de lucro. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la Medicina en beneficio de la Sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso.</p>		
<p>Los protocolos de actuación definidos para esta colaboración con la investigación están aprobados por los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital.</p>		
EFECTOS SECUNDARIOS		
<p>El uso de este tejido no implica ningún riesgo, ni modifica el tratamiento a realizar, salvaguardándose en todo caso los procedimientos idóneos para el diagnóstico correcto del proceso.</p>		

DERECHOS DE INFORMACIÓN Y REVOCAMIENTO

De acuerdo con la ley orgánica 15/1999 (LOPD) usted puede ejercer los derechos de acceso, oposición, rectificación y cancelación.

En el caso de que estas investigaciones proporcionen datos que le pudieran ser clínicamente relevantes e interesar a su salud o la de su familia... Quiero estar informado No quiero estar informado

En el caso de firmar el presente consentimiento, usted puede anularlo en cualquier momento, en cuyo caso deberá dirigirse al responsable del Biobanco, por lo que las muestras aún no utilizadas no serán usadas en proyectos de investigación, si bien se mantendrán en el Banco de Tumores del Hospital por su posible futuro valor clínico, como cualquier otra muestra de su historial clínico.

DECLARACIONES Y FIRMAS

1º PACIENTE

Yo, D^o/D^a, con D.N.I., **declaro que** he leído y comprendido la información que me ha sido proporcionada sobre el procedimiento anteriormente indicado y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas, por lo que **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que las células y/o tejidos que no sean necesarios para el diagnóstico sean cedidos a la institución y almacenados para futuras investigaciones con posibilidad de que puedan acceder a otras instituciones / investigadores.

Fdo.....
Fecha:/...../.....

2º REPRESENTANTE LEGAL

Yo, D^o/D^a, como representante legal en calidad de: **declaro que** he leído y comprendido la información que me ha sido proporcionada sobre el procedimiento anteriormente indicado y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas, por lo que **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que las células y/o tejidos que no sean necesarios para el diagnóstico sean cedidos a la institución y almacenados para futuras investigaciones con posibilidad de que puedan acceder a otras instituciones / investigadores.

Fdo.....
Fecha:/...../.....

3º PERSONAL QUE HA INFORMADO DEBIDAMENTE AL PACIENTE

D^o/D^a.....

Fdo.
Fecha:/...../.....

REVOCACIÓN

(el paciente)

Yo, D/D^a, con D.N.I., en calidad de (paciente/ representante legal):.....:revoco este consentimiento firmado anteriormente con fecha / /, y expreso mi deseo de no autorizar a que se guarden células y tejidos en la institución para investigación.

Fdo.
Fecha: / /

NO CONFORMIDAD

Si usted no acepta firmar este documento, hágalo constar.

Fdo.
(Nombre y dos apellidos, con mayúsculas)
Fecha: / /

ANEXO 2

Versión Española del BASDAI
R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Rev Esp Reumatol*
2004;31(6):372-8

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la ÚLTIMA SEMANA. Por favor, conteste haciendo una marca vertical en las líneas que aparecen debajo de las preguntas. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda quiere decir que se ha encontrado MEJOR y mientras más a la derecha significa que se ha encontrado PEOR.

1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

NINGUNA _____ MUCHÍSIMA

2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?

NINGUNO _____ MUCHÍSIMO

3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

NINGUNO _____ MUCHÍSIMO

4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

NINGUNO _____ MUCHÍSIMO

5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

NINGUNA _____ MUCHÍSIMA

6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

HORAS _____ HORAS

0 ½ 1 1 ½ 2

Cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

ANEXO 3

Versión Española del BASFI

R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Saraba. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(6):372-8

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque una raya vertical en la línea situada debajo de cada actividad, de acuerdo con su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda significa que se ha sentido MEJOR y que le ha sido más FÁCIL realizar esa actividad, mientras más a la derecha quiere decir que se ha encontrado PEOR y que le ha resultado más DIFÍCIL o, incluso, IMPOSIBLE realizar dicha actividad.

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos.

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza sin ayuda.

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda?

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

5. Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

6. Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

7 Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón)

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

8. Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

9. Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

10. Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo)

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

Cuestionario BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Los resultados del presente trabajo han sido presentados tipo poster en los siguientes congresos:

I Jornadas de Investigación y Doctorado: Calidad y Acreditación. Universidad Católica San Antonio. Murcia, junio 2015.

Estudio farmacogenético de la influencia de los polimorfismos rs763110, rs1800682, rs12488654, rs20576 y rs2230229 en los genes FASL, FAS, TRAIL Y TRAILR1A respectivamente, en la variabilidad de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante.

LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Málaga, octubre 2013.

Estudio farmacogenético de la influencia de los polimorfismos rs763110, rs1800682, rs12488654, rs20576 y rs2230229 en los genes FASL, FAS, TRAIL y TRAILR1A respectivamente, en la variabilidad de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante.

LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Bilbao, octubre 2012.

Estudio farmacogenético de la influencia de los polimorfismos rs1800682 en el gen FAS y rs763110 en el gen FASL en la variabilidad de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante.

VIII International Congress on Autoimmunity. Granada, mayo 2012.

Effect of rs20576 and rs2230229 polymorphisms in the TRAILR1 gene on the variability in infliximab response in Ankylosing Spondylitis patients.

XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Zaragoza, mayo 2012.

Estudio farmacogenético de la influencia de los polimorfismos rs763110 en el gen FASL y rs1800682 en el gen FAS en la variabilidad de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.