



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de Factores Genéticos Relacionados
con la Susceptibilidad a Padecer Artritis
Reumatoide y con la Variabilidad
Interindividual en la Respuesta al
Tratamiento con Infliximab

D^a. María José González Candela

2015

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia

“Estudio de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a padecer artritis reumatoide y con la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento con infliximab”

María José González Candela
2015

Dr. Pablo Conesa Zamora.

Grupo de Investigación de patología molecular y farmacogenética.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena (Murcia).

Dra. María José Morales Lara.

Facultativa Especialista de Área en Farmacia Hospitalaria.

Hospital Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada **“Estudio de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a padecer artritis reumatoide y con la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento con infliximab”** ha sido realizada bajo nuestra dirección, por la **Licenciada en Farmacia Dña. María José González Candela**, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se haya concluida y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Murcia, septiembre de 2015.

Dr. Pablo Conesa Zamora

Dra. María José Morales Lara

A Pepa y Pablo.

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1.1 | DEFINICIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE..... | 15 |
| 1.2 | EPIDEMIOLOGÍA..... | 15 |
| 1.3 | DIAGNÓSTICO | 16 |
| 1.4 | MANIFESTACIONES CLÍNICAS | 19 |
| 1.4.1 | <i>Manifestaciones articulares</i> | <i>19</i> |
| 1.4.2 | <i>Manifestaciones extra articulares</i> | <i>19</i> |
| 1.5 | ÍNDICES PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD | 20 |
| 1.6 | FISIOPATOLOGÍA | 23 |
| 1.7 | ETIOPATOGENIA..... | 25 |
| 1.7.1 | <i>Papel de la apoptosis en la AR.....</i> | <i>28</i> |
| 1.8 | TRATAMIENTO..... | 31 |
| 1.8.1 | <i>Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</i> | <i>31</i> |
| 1.8.2 | <i>Corticoesteroides</i> | <i>31</i> |
| 1.8.3 | <i>Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).....</i> | <i>32</i> |
| 1.8.3.1 | <i>FAME sintéticos.....</i> | <i>32</i> |
| 1.8.3.2 | <i>Terapias biológicas</i> | <i>35</i> |
| 1.9 | FARMACOGENÉTICA..... | 44 |
| 1.9.1 | <i>Farmacogenética de los fármacos biológicos en AR.....</i> | <i>46</i> |
| 2 | JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 51 |
| 2.1 | JUSTIFICACIÓN..... | 51 |
| 2.2 | HIPÓTESIS | 52 |
| 2.3 | OBJETIVOS..... | 52 |
| 3 | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 53 |
| 3.1 | POBLACIÓN A ESTUDIO..... | 53 |
| 3.2 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO | 53 |
| 3.3 | ESTUDIO DE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA | 54 |
| 3.4 | ÍNDICES UTILIZADOS PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD | 54 |
| 3.5 | EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB | 54 |
| 3.6 | ESTUDIOS GENÉTICOS..... | 55 |
| 3.6.1 | <i>Muestras.....</i> | <i>55</i> |
| 3.6.2 | <i>Extracción de ADN y cuantificación</i> | <i>55</i> |
| 3.6.3 | <i>Genotipado</i> | <i>56</i> |
| 3.7 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 57 |
| 4 | RESULTADOS | 59 |
| 4.1 | ESTUDIO DE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA | 59 |
| 4.1.1 | <i>Influencia del SNP rs20576 en TRAILR1 en la susceptibilidad de padecer AR.....</i> | <i>60</i> |
| 4.1.2 | <i>Influencia del SNP rs2230229 en TRAILR1 en la susceptibilidad de padecer AR.....</i> | <i>61</i> |
| 4.1.3 | <i>Influencia del SNP rs12488654 en TRAIL en la susceptibilidad de padecer AR.....</i> | <i>62</i> |
| 4.1.4 | <i>Influencia del SNP rs1800682 en FAS en la susceptibilidad de padecer AR.....</i> | <i>63</i> |
| 4.1.5 | <i>Influencia del SNP rs763110 en FASL en la susceptibilidad de padecer AR.....</i> | <i>64</i> |
| 4.1.6 | <i>Estudio de susceptibilidad por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL.....</i> | <i>65</i> |
| 4.2 | ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE RESPUESTA A INFLIXIMAB..... | 67 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.2.1 | <i>Influencia del SNP rs20576 en el gen TRAILR1 en la respuesta a infliximab.</i> | 67 |
| 4.2.2 | <i>Influencia del SNP rs2230229 en el gen TRAILR1 en la respuesta a infliximab.</i> | 68 |
| 4.2.3 | <i>Influencia del SNP rs12488654 en el gen TRAIL en la respuesta a infliximab.</i> | 69 |
| 4.2.4 | <i>Influencia del SNP rs1800682 en el gen FAS en la respuesta a infliximab.</i> | 70 |
| 4.2.5 | <i>Influencia del SNP rs763110 en el gen FASL en la respuesta a infliximab.</i> | 71 |
| 4.2.6 | <i>Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL a los tres meses del inicio del tratamiento.</i> | 72 |
| 4.2.7 | <i>Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL a los seis meses del inicio del tratamiento.</i> | 73 |
| 4.2.8 | <i>Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL a los doce meses del inicio del tratamiento.</i> | 74 |
| 5 | DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES | 75 |
| 5.1 | DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS | 75 |
| 5.2 | CONCLUSIONES | 83 |
| 6 | BIBLIOGRAFÍA | 85 |
| 7 | ANEXOS | 107 |

ABREVIATURAS

ACPA : Anticuerpos anti-péptido citrulinado.

ACR: American College of Rheumatology.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

AR: Artritis reumatoide.

DAS-28: Disease Activity Score-28.

EULAR: European League Against Rheumatism.

EVA: Escala visual analogica.

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad.

FR: Factor reumatoide.

GC: Glucocorticoides.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Studies*).

HAQ: Health Assessment Questionnaire.

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad.

IL: Interleucina.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

MMP: Metaloproteasas de la matriz extracelular.

NAD: Número de articulaciones dolorosas.

NAT: Número de articulaciones tumefactas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PADI4: Peptidil arginina desaminasa tipo IV.

PCR: Proteína C reactiva.

RANKL: Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta.

SDAI: Simplified Disease Activity Index.

SER: Sociedad Española de Reumatología.

TNFR: Receptor de TNF.

TNFRSF: Superfamilia de receptores del TNF.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TRAIL: Ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*).

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

FIGURAS

Figura 1: Estructura de una articulación normal con todos sus componentes y cambios anatomopatológicos macroscópicos que experimenta en fases avanzadas de la AR.

Figura 2: El balance RANKL/OPG controla la actividad osteoclástica en la artritis reumatoide.

Figura 3: Factores implicados en la patogénesis de la AR.

Figura 4: Principales rutas activadas por receptores de la familia TNFR.

Figura 5: Fármacos anti TNF utilizados en AR.

TABLAS

Tabla 1: Criterios de clasificación EULAR/ACR 2010.

Tabla 2: Distribución de población según sexo y edad para el estudio de susceptibilidad.

Tabla 3: Distribución de pacientes según sexo y edad para el estudio farmacogenético.

Tabla 4: Criterios EULAR de actividad y mejoría de la AR según DAS28 (VSG).

Tabla 5: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs20576).

Tabla 6: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs20576).

Tabla 7: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs2230229).

Tabla 8: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs2230229).

Tabla 9: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs12488654).

Tabla 10: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs12488654).

Tabla 11: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs1800682).

Tabla 12: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs1800682).

Tabla 13: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs763110).

Tabla 14: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs763110).

Tabla 15: Resultados del estudio de susceptibilidad por haplotipos.

Tabla 16: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs20576).

Tabla 17: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs20576).

Tabla 18: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs2230229).

Tabla 19: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs2230229).

Tabla 20: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs12488654).

Tabla 21: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs12488654).

Tabla 22: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs1800682).

Tabla 23: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs1800682).

Tabla 24: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs763110).

Tabla 25: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs763110).

Tabla 26: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos a los tres meses del inicio del tratamiento.

Tabla 27: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos a los seis meses del inicio del tratamiento.

Tabla 28: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos a los doce meses del inicio del tratamiento.

ANEXOS

Anexo 1: *28-Disease activity score (DAS-28).*

Anexo 2: Modelo de consentimiento informado.

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es la principal enfermedad inflamatoria crónica articular de origen autoinmune.¹ Su etiología permanece en la actualidad desconocida. Se baraja un origen multifactorial, en el que influirían factores genéticos y ambientales.¹ Se considera una enfermedad sistémica, ya que aunque afecta principalmente a las articulaciones, puede presentar manifestaciones extra articulares (nódulos subcutáneos, alteraciones oculares, vasculitis...)^{1,2} Afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales, produciendo una inflamación local de la membrana sinovial que se extiende a otras estructuras como cartílago articular, ligamentos, tendones y hueso, causando con el tiempo su destrucción.³

Se caracteriza por una afectación poliarticular simétrica de las pequeñas articulaciones de manos y pies, aunque pueden verse afectadas otras articulaciones.² Si no se interviene de forma temprana, la enfermedad progresa, produciéndose deformidad de las articulaciones y discapacidad.¹ Esta situación provoca un empeoramiento de la capacidad funcional de los pacientes y aumenta el riesgo de muerte prematura.²

1.2 Epidemiología

La AR tiene una distribución mundial, con una prevalencia entre el 0.3 y el 1.2%,⁴ destacando prevalencias por encima del 3% en algunas comunidades indígenas norteamericanas (indios Pima) y esquimales. Las prevalencias más bajas corresponden a países africanos y asiáticos, por debajo del 0.2%.⁴ En España afecta al 0.5% de la población adulta (IC95%: 0.2-0.8%, estudio EPISER 2000).⁵ La AR es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. La incidencia anual se sitúa entre 28 y 36 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres, y en torno a 14 por cada 100.000 habitantes en hombres.¹ La mayor incidencia en mujeres ocurre entre los 40 y los 60 años de edad.⁶ Además, se observa una mayor incidencia en ciudades que en pueblos, sin que se conozca la causa concreta de esta distribución.¹

Introducción

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la AR es una combinación de signos, síntomas, pruebas biológicas y pruebas de imagen. Existen criterios de clasificación de la AR que han mostrado buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos de la enfermedad en fases avanzadas, como los criterios ACR del *American College of Rheumatology* (1987).^{7,8} Estos criterios se caracterizan por su capacidad para distinguir pacientes afectados de AR establecida de aquellos que padecen otra enfermedad reumática. Tienen una alta sensibilidad (79-80%) y especificidad (90-93%) en AR establecida, sin embargo, cuando se aplican a AR de corta evolución, su especificidad disminuye hasta el 33-77%,⁷ por lo que no son válidos para identificar pacientes que podrían beneficiarse de una intervención precoz. Por este motivo en 2010 se desarrollaron unos nuevos criterios de clasificación de forma conjunta entre la ACR y la EULAR (*European League Against Rheumatism*).^{9,10} Estos nuevos criterios se aplican a pacientes con sinovitis de reciente comienzo y permiten identificar a aquellos con mayor riesgo de desarrollar AR erosiva y persistente, permitiendo iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) de forma precoz.⁸ Además, estos criterios clasifican también pacientes con enfermedad más evolucionada, siempre que tengan erosiones típicas de AR y presenten enfermedad de larga evolución cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los nuevos criterios.¹⁰

Criterios ACR de 1987. Se consideraba AR si aparecían cuatro o más de los siete criterios siguientes:¹¹

1. Rigidez matutina de al menos una hora de duración.
2. Artritis de tres o más áreas articulares.
3. Artritis de las articulaciones de las manos.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos reumatoides.

Introducción

6. Factor reumatoide (FR) en suero.
7. Alteraciones radiológicas.

Criterios EULAR/ACR de 2010. Se valoran cuatro dominios:

1. Número y lugar de las articulaciones afectadas.
2. Anormalidades serológicas: FR y anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA).
3. Niveles de reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).
4. Duración de la sintomatología.

La enfermedad se clasifica como AR definida si se presenta sinovitis en al menos una articulación en ausencia de un diagnóstico que lo justifique y una puntuación ≥ 6 (sobre 10) en la valoración de los cuatro dominios (tabla 1).^{7,8} Los nuevos criterios de clasificación inducen cambios importantes en la valoración clínica (nº de articulaciones y simetría), dan mucha más importancia a los hallazgos analíticos (marcadores serológicos y reactantes de fase aguda) y disminuyen la importancia de la persistencia temporal. Además, se suprimen las manifestaciones consideradas tardías (nódulos reumatoides y erosiones), aunque la presencia de erosiones típicas de AR puede por sí misma ser el único requisito para realizar el diagnóstico de una enfermedad evolucionada.⁷

De las pruebas biológicas actuales, la concentración de FR y de ACPA en suero son las que muestran una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR de comienzo reciente.⁸

Factor reumatoide: La presencia de FR en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR, pero su ausencia no lo excluye. Tiene valor pronóstico, ya que

Introducción

se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular y mayor destrucción y discapacidad. Puede aparecer años antes de que aparezcan los síntomas de la artritis.⁸ Se trata de un autoanticuerpo activo contra la región Fc de las inmunoglobulinas que presentan isotipo IgG.¹²

Anticuerpos anti-péptido citrulinado: Estos autoanticuerpos presentan elevada sensibilidad (>80%) y especificidad (98%).¹² El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los ACPA positivos aumenta su valor diagnóstico. Al igual que el FR pueden preceder a la aparición de la enfermedad y se relacionan con un peor pronóstico.⁸

Reactantes de fase aguda: VSG y PCR reflejan la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio, pero no son específicos de la AR.⁸

| | |
|---|---|
| Afectación articular | |
| 1 articulación grande afectada | 0 |
| 2-10 articulaciones grandes afectadas | 1 |
| 1-3 articulaciones pequeñas afectadas | 2 |
| 4-10 articulaciones pequeñas afectadas | 3 |
| > 10 articulaciones pequeñas afectadas | 5 |
| Serología | |
| FR y ACPA negativos | 0 |
| FR y/o ACPA positivos bajos (<3 valor normal) | 2 |
| FR y/o ACPA positivos altos (>3 valor normal) | 3 |
| Reactantes de fase aguda | |
| VSG y PCR normales | 0 |
| VSG y/o PCR elevadas | 1 |
| Duración | |
| < 6 semanas | 0 |
| ≥6 semanas | 1 |

Tabla 1. Criterios de clasificación EULAR/ACR 2010.^{7,8}

Introducción

Aunque la clasificación EULAR/ACR de 2010 es la base para definir la AR, la complejidad de la enfermedad hace que ésta sea difícil de acotar por unos criterios de clasificación, de ahí que el diagnóstico siga estando en manos del clínico, quien deberá diagnosticar y tratar a los pacientes, incluso en las formas de la enfermedad que no cumplan los criterios de clasificación propuestos.

1.4 Manifestaciones clínicas

1.4.1 Manifestaciones articulares

La AR se manifiesta con dolor, inflamación y rigidez. Las primeras molestias inespecíficas pueden ser cansancio, hinchazón articular, dolores musculoesqueléticos difusos o rigidez matutina. Aparece una poliartritis simétrica periférica que afecta principalmente a articulaciones pequeñas. Las articulaciones más afectadas al inicio de la enfermedad son las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. De forma progresiva se afectan también las articulaciones metatarsianas de los pies, muñecas, codos, hombros, rodillas, caderas o tobillos.^{1,2}

1.4.2 Manifestaciones extra articulares

Debido al carácter sistémico de la AR, pueden aparecer manifestaciones extra articulares que varían con la duración y la gravedad de la enfermedad y están asociadas con un aumento de la mortalidad.¹³

Manifestaciones oculares: Aparecen hasta en un 25% de los pacientes con AR, siendo la queratoconjuntivitis seca la manifestación más frecuente. Cursa con sequedad ocular y sensación de cuerpo extraño. También aparecen escleritis y episcleritis, con una frecuencia inferior al 1%.^{2,14}

Manifestaciones pulmonares: La manifestación más frecuente es el derrame pleural, descrito hasta en un 40-70% de los pacientes. Con menor frecuencia pueden aparecer neumonitis, bronquiolitis y nódulos reumatoides.¹

Introducción

Manifestaciones cardíacas: Los pacientes con AR presentan un riesgo más elevado de mortalidad por enfermedad cardiovascular en comparación con la población general.¹⁵ La afectación cardiovascular es consecuencia de la respuesta sistémica inflamatoria que tiene lugar en la AR.¹⁶ La manifestación más frecuente es la pericarditis, aunque también pueden aparecer endocarditis y miocardiopatía.¹

Manifestaciones gastrointestinales: El tracto digestivo generalmente no se ve afectado por la AR. Las alteraciones son fundamentalmente secundarias al uso de fármacos gastrolesivos, como los AINE. Ocasionalmente puede aparecer vasculitis reumatoide.^{2,17}

Manifestaciones renales: Las principales causas de afectación renal son glomerulonefritis, nefritis intersticial y amiloidosis. Es común la afectación renal secundaria al uso de AINE.² Hasta un 10% de los pacientes, principalmente de larga evolución, presentan proteinuria secundaria a la presencia de amiloidosis renal.¹

Nódulos reumatoides: Los nódulos reumatoides aparecen hasta en un 25% de los pacientes con AR y son la manifestación extra articular más frecuente. Se localizan fundamentalmente en codos y tendones, y son más frecuentes en pacientes con FR positivo, pudiendo aparecer también en relación con el tratamiento del metotrexato (MTX).¹

Vasculitis: Aparece hasta en el 1% de los pacientes, afectando normalmente a pacientes que presentan niveles altos de FR.¹ La presencia de vasculitis indica enfermedad grave y peor pronóstico.²

1.5 Índices para evaluar la actividad de la enfermedad

La evaluación de la actividad de la enfermedad debe apoyarse en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que permitan evaluar el grado de actividad inflamatoria, discapacidad funcional y daño articular. La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda el conjunto mínimo de parámetros aportado por la conferencia OMERACT, celebrada por primera vez en Masstricht en 1992. En esta conferencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ACR, la EULAR y la ILAR (*International League Against*

Introducción

Rheumatism) llegaron a un consenso en la elección de los parámetros más adecuados para la valoración de la actividad de la AR. Este conjunto de parámetros incluye:^{11,8}

1. **Número de articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT):** Se recomienda hacer un recuento mínimo de 28 articulaciones.
2. **Dolor evaluado por el paciente:** Se recomienda utilizar una escala visual analógica (EVA) horizontal de 10 cm, dividida mediante marcas verticales en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, y en los extremos se indicará “ningún dolor” (0) y “máximo dolor” (10).
3. **Evaluación global de la enfermedad realizada de forma independiente por el enfermo y por el médico:** Se recomienda utilizar el mismo tipo de EVA anterior. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen en este caso “muy bien” (0) y “muy mal” (10).
4. **Reactantes de fase aguda:** Se recomienda incluir los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).
5. **Capacidad funcional:** Se recomienda evaluar la discapacidad funcional auto percibida mediante cuestionarios específicos validados. El HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) se utiliza de forma estandarizada, por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas. En la actualidad también se recomienda tener en cuenta otras consideraciones como la pérdida de capacidad laboral, aspectos psicológicos del enfermo y el apoyo social recibido.
6. **Daño radiológico:** Se recomienda realizar radiografías de manos, pies y tórax en la evaluación inicial. Las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se estime oportuno.

Introducción

Síntesis de la información mediante la utilización de índices de actividad compuestos:

La utilización de índices compuestos que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Se recomienda la utilización del *Disease Activity Score* (DAS) y/o el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*).^{8,18}

El índice más comúnmente utilizado para medir la actividad en la AR es el DAS-28 (28-*Disease Activity Score*). El DAS-28 incluye la evaluación del dolor e inflamación en 28 articulaciones. Se trata de una simplificación del DAS original, en que cual se evaluaban 44 articulaciones.¹⁹ En el DAS-28 se considera además la VSG y la valoración global de la enfermedad a través de una escala EVA.⁸ Se calcula mediante las siguientes fórmulas, según se utilicen tres o cuatro variables:

$$\text{DAS28 (4)} = 0,56 \sqrt{\text{VNAD28}} + 0,28 \sqrt{\text{VNAT28}} + 0,70 \ln (\text{VSG}) + 0,014 (\text{EVA})$$

$$\text{DAS28 (3)} = [0,56 \sqrt{\text{VNAD28}} + 0,28 \sqrt{\text{VNAT28}} + 0,70 \ln (\text{VSG})] 1,08 + 0,16$$

El DAS-28 se puntúa de 0 a 11, donde 0 significa ausencia de actividad y 11 máxima actividad.²⁰

Existe una modificación del DAS-28, en el que en lugar de utilizar como reactante de fase aguda la VSG, se utiliza la PCR, conocido como DAS-PCR.²¹ Se calcula con las siguientes fórmulas según se utilicen 3 o 4 variables:

$$\text{DAS28 (4)} = 0,56 \sqrt{\text{VNAD28}} + 0,28 \sqrt{\text{VNAT28}} + 0,36 \ln (\text{PCR}+1) + 0,014 (\text{EVA})+0,96$$

$$\text{DAS28 (3)} = [0,56 \sqrt{\text{VNAD28}} + 0,28 \sqrt{\text{VNAT28}} + 0,36 \ln (\text{PCR}+1)] (1,10+1,15)$$

Respecto al DAS-28, el SDAI tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se calcula mediante una simple suma

Introducción

aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28 articulaciones), la valoración global de la actividad hecha por el paciente (EGP) y por el médico (EGM), medida de 0 a 10, y la concentración de PCR en mg/dl. La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables como la anemia o el FR.²² El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

Existen modificaciones del SDAI, en particular una que no incluye la PCR, el CDAI (*Clinical Disease Activity Index*),²² se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semicuantitativos.

1.6 Fisiopatología

Como ya se ha descrito, la AR es una enfermedad inflamatoria articular de origen autoinmune y de carácter crónico. Junto a la inflamación de la membrana sinovial se produce una proliferación de sinoviocitos, acompañada de infiltración de células inflamatorias y neoangiogénesis.²³ La proliferación de sinoviocitos es secundaria a defectos en la apoptosis,²⁴ siendo esta hiperplasia de la membrana sinovial el factor que más contribuye a la destrucción del cartílago.²⁵ Como consecuencia de estas alteraciones se produce el cambio histológico más característico de la enfermedad, la formación del *pannus* (figura 1). El *pannus* es un tejido de granulación, invasivo y altamente vascularizado. Está compuesto fundamentalmente por sinoviocitos y macrófagos activados, que a través de la producción de enzimas proteolíticas (metaloproteasas de la matriz extracelular, [MMP]) invaden el cartílago. Los condrocitos activados producen a su vez más MMP que degradan la matriz cartilaginosa, dando lugar a una progresiva destrucción del cartílago. La invasión del tejido por el *pannus* da lugar a erosiones óseas, y acaba destruyendo hueso, tendones y ligamentos.²⁴ La erosión ósea articular es secundaria tanto al mecanismo inflamatorio de la sinovitis como a la producción de autoanticuerpos.²⁶ El aumento de células inflamatorias promueve la diferenciación de los osteoclastos y la invasión de la superficie del periostio adyacente al cartílago articular.²⁷ Las

Introducción

citoquinas inducen la expresión de RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta [NF- κ B]) que estimula la activación de osteoclastos a través del sistema de proteínas RANK-RANKL-OPG (Figura 2). Citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1 e IL-17 inducen RANKL en distintos tipos celulares.²⁴ Además, desde la fase preclínica de la enfermedad, los ACPA, autoanticuerpos producidos por células sanguíneas, estimulan la diferenciación de los osteoclastos, iniciando la pérdida ósea.²⁶

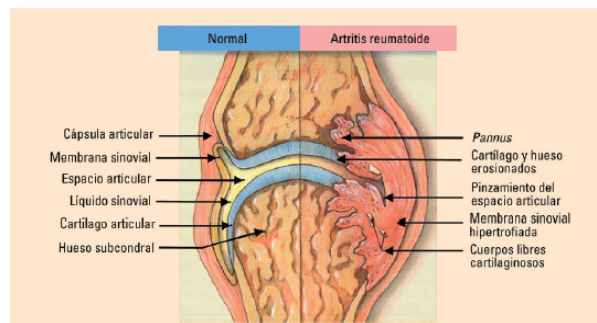


Figura 1: Estructura de una articulación normal con todos sus componentes y cambios anatomopatológicos macroscópicos que experimenta en fases avanzadas de la AR.²⁴

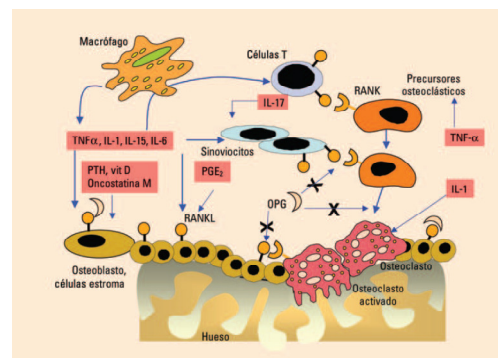


Figura 2: El balance RANKL/OPG controla la actividad osteoclástica en la artritis reumatoide.²⁴

Introducción

1.7 Etiopatogenia

La AR es una enfermedad compleja para la que se baraja un origen multifactorial, permaneciendo su etiología desconocida en la actualidad. Factores genéticos y mecanismos autoinmunes influirían junto con factores medioambientales en el establecimiento y desarrollo de la enfermedad.^{24,28} La AR se considera una enfermedad altamente heredable (un 60% del riesgo de desarrollar AR es debido a factores genéticos).²⁹ El 10% de los pacientes con AR tiene un familiar de primer grado que sufre la enfermedad, y en poblaciones no endogámicas se ha constatado que el 15% de los gemelos univitelinos la padecen. Gracias al progreso alcanzado para completar el estudio del genoma humano, se han llevado a cabo múltiples investigaciones para identificar posibles marcadores genéticos en la AR.^{30,31} Hasta hace poco tiempo, sólo había podido ser inequívocamente asociado a la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad el *locus* del complejo mayor de histocompatibilidad o HLA de clase II.^{24,32}

La teoría patogénica más aceptada situaba el origen de la AR en la activación de células T CD4⁺ por un antígeno o antígenos desconocidos presentados al receptor de la célula T por determinadas moléculas HLA de clase II en células presentadoras de antígeno.³³

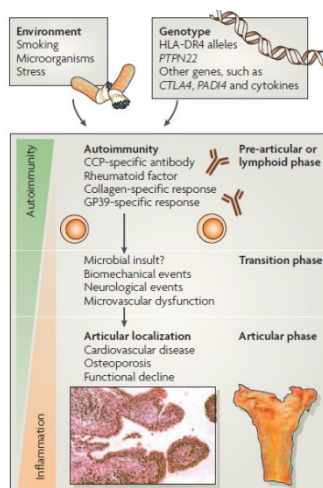


Figura 3: Factores implicados en la patogénesis de la AR.³⁴

Dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, los genes HLA-DRB1 y HLA-DRB4 son los que presentan mayor relación con la AR, siendo determinados alelos HLA-DRB1 los que presentan una asociación más fuerte con la enfermedad (HLA-DRB1*01, DRB1*04,

Introducción

DRB1*10).^{24,28,31} Estos alelos se han asociado a la producción de ACPA y comparten una secuencia conocida de 5 aminoácidos en la tercera región hipervariable de la molécula DRB1, llamada “epítipo compartido”, que se dispone alrededor de la hendidura de unión al antígeno.^{32,35} Gregersen et al. formularon la hipótesis del epítipo compartido, según la cual las moléculas DRB1 se unirían al péptido, provocando una respuesta inmune que desencadenaría la AR.³⁶

Hasta 2012 se pensaba que estos alelos se asociaban exclusivamente con casos de AR que presentaban ACPA positivos. Sin embargo, recientes estudios han confirmado la asociación del “epítipo compartido” con casos de AR que presentan los ACPA negativos. El papel de esta asociación y su posible restricción a determinados tipos de enfermedad todavía no se ha determinado.^{37,38}

En los últimos años y gracias a los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Studies* [GWAS])³⁹ se han identificado múltiples genes fuera de la región HLA que contienen locus de riesgo para la AR.^{38,40,41,42,43}

Existe una hipótesis alternativa que plantea que el inicio de la inflamación sinovial es producido por mecanismos no antígeno-específicos que posteriormente derivan en respuestas de la inmunidad adaptativa.⁴⁴

En este contexto, tras el inicio de la sinovitis, la célula T adquiere un protagonismo fundamental en los mecanismos perpetuadores de la AR. Los linfocitos T CD4+ que se acumulan en la sinovial reumatoide presentan un fenotipo activado (HLA II, CD69+) y de memoria (CD45RO+), en contraposición a la preponderancia de células T vírgenes (CD45RA+) en la población de sangre periférica.²⁴

Los linfocitos T CD4+ activados producen citoquinas tipo Th1. Estas citoquinas, fundamentalmente IL-2, IL-17 e interferón gamma, estimulan contactos celulares entre linfocitos Th1 y linfocitos B (producción de FR) y colaboran en la activación de macrófagos que producen citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15 y GM-CSF, principalmente). Entre

Introducción

estas citoquinas proinflamatorias adquieren especial relevancia el TNF- α e IL-1. Ambas influyen en la neo vascularización y en el reclutamiento celular del infiltrado inflamatorio que constituye la sinovitis crónica característica de la enfermedad.⁴⁵

El TNF- α es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios, activa leucocitos, células endoteliales y fibroblastos sinoviales. Además, induce la producción de citoquinas, moléculas de adhesión y metaloproteasas. El TNF- α suprime la acción reguladora de las células T, promueve la activación de los osteoclastos y favorece la resorción de cartílago y hueso.⁴⁶

La IL-1 activa leucocitos, células endoteliales y fibroblastos, induce la producción de enzimas por los condrocitos y activa los osteoclastos, además de mediar en el mecanismo de aparición de la fiebre.⁴⁶

La IL-6 favorece la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda,⁴⁷ el desarrollo de anemia de proceso crónico,⁴⁸ así como otras manifestaciones sistémicas y efectos locales articulares de la enfermedad.

La producción de citoquinas antiinflamatorias (sobre todo el receptor soluble de TNF- α y los antagonistas de los receptores de IL-1, IL-10, IL-4 e IL-13) resulta insuficiente, hecho que parece importante en la perpetuación de la enfermedad.⁴⁵ Además, la función de las células T CD4+ reguladoras está disminuida, contribuyendo al desequilibrio entre los brazos efector y regulador de la enfermedad.⁴⁹

Además de la implicación de las células efectoras como los linfocitos B y T y del papel de las citoquinas proinflamatorias, también se ha estudiado el papel de las quinasas en la patogenia de la AR. El sistema JAK/STAT transmite señales proinflamatorias comunes a muchas citoquinas, como la IL-6, la IL-2, la IL-15 o la IL-17, que están implicadas en la patogenia de la AR.^{50,51.}

Introducción

Por otro lado, algunos factores ambientales también están implicados en la etiología de la AR, participando en la inducción, magnitud y velocidad de progresión de la enfermedad.

El tabaco no sólo es capaz de influir en la aparición de la enfermedad, sino que también influye en la severidad de la misma⁵². El tabaco y otras formas de estrés bronquial, como la exposición al polvo de sílice, aumentan el riesgo de padecer AR en personas con susceptibilidad genética HLA-DR4.⁵³ Además, el tabaquismo y la susceptibilidad HLA-DRB1 aumentan sinérgicamente el riesgo de presentar ACPA.⁵⁴ Los factores de estrés medioambiental en pulmones y otros tejidos de barrera pueden promover modificaciones postraduccionales, a través de la peptidil arginina desaminasa tipo IV (PADI4), que se traducen en una alteración en la citrulinación de las proteínas de la mucosa.⁴⁶

Agentes infecciosos como el virus de *Epstein-Barr*, citomegalovirus, *Proteus* y *Escherichia coli* se han relacionado con la AR. La formación de complejos inmunes durante la infección puede desencadenar la producción de FR.^{46,55} Además, la AR parece estar asociada con la enfermedad periodontal, *Porphyromonas gingivalis* expresa PADI4, capaz de promover citrulinación de proteínas.⁵⁶

Algunos estudios epidemiológicos sugieren el efecto protector del consumo a largo plazo de pescado, aceite de oliva y verduras,⁵⁷ y la administración exógena de anticonceptivos orales.⁵³

1.7.1 Papel de la apoptosis en la AR

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 tisular. Alteraciones en este proceso pueden contribuir al desarrollo de patologías como el cáncer, trastornos neurodegenerativos y enfermedades autoinmunes.⁵⁸ Algunos de los cambios característicos que ocurren durante la AR en la membrana sinovial inflamada, tanto en su composición como en su estructura, están relacionados con una respuesta apoptótica alterada de las células sinoviales, generándose un

Introducción

tejido sinovial hiperplásico que media la destrucción progresiva del cartílago articular y el hueso.⁵⁹

El TNF- α es una de las principales citoquinas proinflamatorias involucradas en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, como es el caso de la AR. Esta citoquina existe tanto en forma transmembrana como en forma soluble, siendo ambas fisiológicamente activas, y sus acciones están mediadas a través de sus receptores TNFR1 y TNFR2. Estos receptores son glicoproteínas transmembranales (aunque también se han identificado formas solubles de ambos) y forman parte de los miembros de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF). Tanto TNFR1 (conocido también como p55 o TNFRSF1A) como TNFR2 (conocido también como p75 o TNFRSF1B) están presentes en todos los tipos de células, excepto en eritrocitos. Generalmente, la distribución del TNFR1 es mucho más amplia que la del TNFR2. La expresión del TNFR1 es generalmente constitutiva en muchos tipos de células, mientras que la expresión del TNFR2 tiene lugar de forma inducida. Se conoce que ambos receptores median, de forma cooperativa o independiente, en un amplio rango de respuestas celulares, como es el caso de la proliferación, diferenciación, citotoxicidad o apoptosis celular.⁶⁰

Los receptores de muerte celular de la superfamilia de TNF incluyen: TNFR1, FAS (CD95), DR3/WSL y los receptores del “ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF” o TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*). Investigaciones recientes han demostrado la importancia de estos receptores de muerte celular en la inducción de la apoptosis a través de la vía extrínseca tras activarse por la unión a sus correspondientes ligandos (figura 4). Los receptores mejor caracterizados son FAS/CD95 (también denominados Apo1) y el receptor p55 del factor de necrosis tumoral (TNFR1), cuyos respectivos ligandos son FAS/CD95L y TNF. El ligando TRAIL puede unirse a cinco receptores, entre ellos TRAILR3 y TRAILR4 actúan como receptores de membrana, mientras que TRAILR1 y TRAILR2 contienen un “dominio de muerte” citoplasmático y transmiten señales proapoptóticas.⁵⁹

Introducción

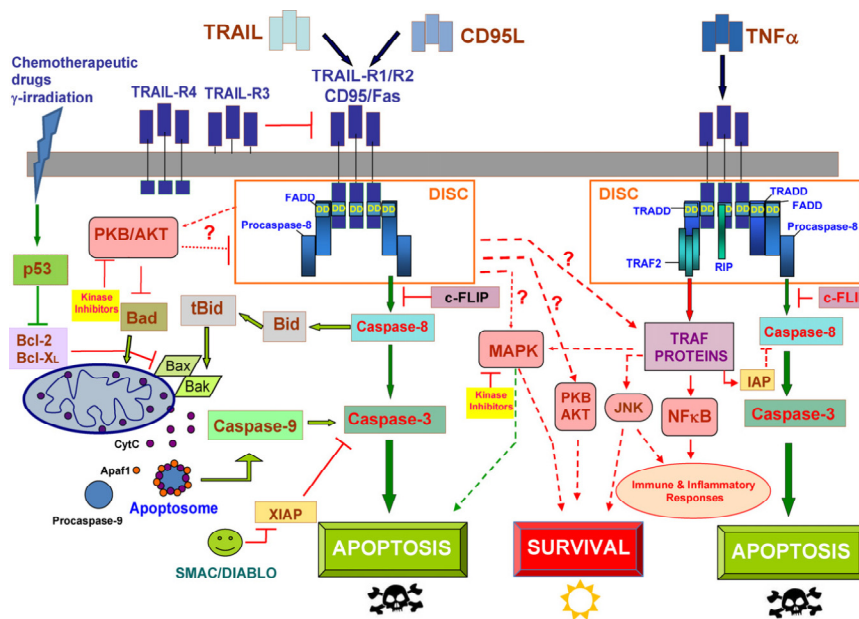


Figura 4: Principales rutas activadas por receptores de la familia TNFR.⁶¹

Aunque los sinoviocitos expresan en superficie variedad de receptores de muerte celular de la familia de TNFR, como FAS/CD95, TRAILR1, TRAILR2, y TNFR1, existe evidencia de que en los sujetos con AR existe una resistencia a la inducción de la apoptosis por estos receptores.⁵⁹

En las enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza autoinmune como es el caso de la AR, la frecuencia de la apoptosis es inferior a la normal en los tejidos inflamados, lo que provoca una acumulación de citoquinas proinflamatorias, siendo esto una causa de la inflamación crónica.⁶²

Introducción

1.8 Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento definitivo para la AR. Los tratamientos disponibles van encaminados a la remisión de la enfermedad, aliviar el dolor, disminuir la actividad inflamatoria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1.8.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE juegan un papel limitado en el tratamiento de la AR, ya que existe poca evidencia de que puedan alterar el curso de la enfermedad o prevenir la destrucción articular.⁶³ Se utilizan, por tanto, como modificadores de los síntomas de la enfermedad. El uso de AINE solos o asociados a corticoesteroides se recomienda en la fase inicial de la AR, cuando se introduce un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) hasta que éste alcanza su nivel de eficacia y, puntualmente, cuando persisten síntomas incontrolados aislados a pesar de existir buena respuesta al tratamiento con FAME. La necesidad del uso continuado de AINE en un paciente debe interpretarse como un control inadecuado de la actividad inflamatoria y, por tanto, conducir a la reevaluación del tratamiento.⁸

1.8.2 Corticoesteroides

Los glucocorticoides (GC) son fármacos con un potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Actúan a través de diferentes mecanismos de acción en los que intervienen una gran variedad de células del sistema inmune. Inhiben el tráfico leucocitario, interfieren con la función de los leucocitos, fibroblastos y células endoteliales y suprimen la acción y producción de factores humorales involucrados en el proceso inflamatorio.⁶⁴

En la AR, los GC ejercen efectos antiinflamatorios a corto plazo y efectos positivos a largo plazo sobre la progresión radiográfica de la enfermedad.^{64,65} A bajas dosis producen un marcado alivio sintomático y poseen un efecto modificador del daño estructural en la AR de corta evolución. No obstante, es más frecuente que se utilicen como terapia puente hasta que otros FAME comiencen a actuar, y no como auténticos agentes modificadores de la enfermedad.⁶⁶

Introducción

La EULAR recomienda el uso de GC a dosis bajas (7.5 mg de prednisona o equivalente por día) como parte de la estrategia inicial de tratamiento durante un máximo de 6 meses y en combinación con uno o más FAME, pero deben ser suspendidos tan pronto como sea clínicamente factible.⁶⁷

1.8.3 Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Los FAME son fármacos ampliamente aceptados y utilizados para el tratamiento de la AR. Tienen el potencial de reducir o prevenir el daño articular, preservando la integridad y función de las articulaciones. Reducen el gasto en recursos sanitarios y prolongan la actividad laboral de los pacientes con AR.

Aunque el tratamiento de la AR se centró durante años en el control de los síntomas, los esquemas de tratamiento conservador se rechazaron debido a los altos grados de discapacidad y progresión radiológica que presentaban los pacientes que sufrían un retraso en el inicio del tratamiento con FAME. Además, los pacientes con AR que inician el tratamiento con FAME en las fases precoces de su enfermedad tienen una mayor probabilidad de alcanzar una respuesta clínica significativa que los pacientes que reciben los mismos fármacos pero en fases más tardías de su enfermedad.⁶⁸ Se recomienda que todos los pacientes sean tratados con FAME tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de la AR.^{67,69}

1.8.3.1 FAME sintéticos

Los principales FAME sintéticos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide son metotrexato, leflunomida y sulfasalazina.⁷⁰

1.8.3.1.1 Metotrexato

Es el FAME de elección en pacientes con AR no tratados previamente y en los que no exista contraindicación. Metotrexato es un antagonista del ácido fólico que actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo así la síntesis del ADN. No se ha determinado si la eficacia de metotrexato se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y hasta qué punto el aumento de la concentración de la adenosina

Introducción

extracelular inducido por el metotrexato en los lugares inflamados contribuye a estos efectos. Ha demostrado una eficaz reducción de la progresión radiológica de la AR.⁷¹ Para la utilización óptima del metotrexato como agente inductor de remisión en la AR de inicio se recomienda administrar entre 7.5-15 mg/semana con una escalada rápida de la dosis, hasta alcanzar los 20 o 25 mg semanales a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento. En caso de refractariedad, se debe asegurar la biodisponibilidad del fármaco, administrándolo por vía subcutánea y valorar la necesidad de iniciar una terapia combinada con otros FAME tradicionales o incluir la utilización de terapias biológicas.^{1,8}

Las reacciones adversas más relevantes son la supresión del sistema hematopoyético y los trastornos gastrointestinales.⁷² Puede aparecer estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, depresión reversible de la médula ósea, teratogénesis, síntomas pulmonares y, rara vez, fibrosis hepática y cirrosis. Es necesario un control periódico del hemograma y pruebas de función hepática, así como un método de contracepción seguro durante el tratamiento con metotrexato.⁷³

1.8.3.1.2 Leflunomida

La leflunomida es una alternativa para el tratamiento de pacientes con AR que no toleran o no responden adecuadamente a metotrexato.⁷⁴ Es un fármaco inmunomodulador que actúa inhibiendo de forma competitiva la *dihidroorotato deshidrogenasa*, enzima limitante en la síntesis *de novo* de pirimidinas, mecanismo de acción que resulta en un efecto antiproliferativo.⁷⁵ El tratamiento con leflunomida se inicia normalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 10 a 20 mg una vez al día, dependiendo de la actividad de la enfermedad. Leflunomida produce una mejoría clínica y funcional y tiene un impacto favorable en la progresión de las lesiones radiológicas.⁷⁶ Su efecto favorable se mantiene en evaluaciones a largo plazo.⁷⁷

En monoterapia tiene una eficacia similar a metotrexato,⁷⁸ si bien la tasa de permanencia en tratamiento con el fármaco es ligeramente menor.⁷⁹ La adición de leflunomida a metotrexato, en casos de pacientes con respuesta insuficiente a este último, demuestra un

Introducción

efecto beneficioso⁸⁰ aunque este uso concomitante puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves.⁸¹

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal) y los relacionados con el aparato respiratorio (infección de vías aéreas superiores y bronquitis). Estos efectos son en general leves, no son dosis dependientes y no obligan a la suspensión del tratamiento. Otros efectos menos frecuentes son hipertensión, cefalea, vértigo, pérdida de peso y alopecia. Se ha descrito elevación de las transaminasas en aproximadamente el 6% de los pacientes, siendo reversible tras la suspensión del fármaco. Se han notificado casos de daño hepático grave, algunos con desenlace mortal, que en la mayoría de los casos ocurrieron durante los 6 primeros meses de tratamiento. Se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas inicialmente cada 4 semanas hasta alcanzar una dosis de tratamiento estable. Si se produce una elevación al doble del valor máximo de referencia se debe disminuir la dosis a 10 mg/día. Si no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo de referencia se debe suspender el tratamiento y administrar colestiramina. Asimismo, se recomienda vigilar periódicamente la aparición de anemia y leucopenia.⁷³ Leflunomida es un potente teratógeno, por lo que en las mujeres tratadas que deseen quedarse embarazadas ha de ser suspendida y debe realizarse un lavado con colestiramina antes de intentar la concepción.^{73,81}

1.8.3.1.3 Sulfasalazina

Sulfasalazina ha demostrado ser eficaz y prevenir el daño estructural en pacientes con AR, sugiriéndose que puede ser de una eficacia similar al metotrexato.^{82,83} Aunque su mecanismo de acción no está claro, se cree que puede inhibir la función de los neutrófilos, reducir los niveles de inmunoglobulinas e interferir en la función de los linfocitos T a través de la supresión del factor de transcripción NF- κ B.⁸⁴ La dosis habitual es de 500 mg vía oral una o dos veces al día, dosis que se puede aumentar de forma progresiva hasta 1500 mg dos veces al día en función de la tolerancia del paciente. En general la tolerancia a la sulfasalazina es buena, aunque son frecuentes las alteraciones gastrointestinales que rara vez precisan la interrupción del tratamiento, ya que suele ser suficiente una disminución de la dosis. Sin embargo, es preciso monitorizar sus efectos secundarios más importantes, como la toxicidad hematológica

Introducción

(leucopenia, neutropenia, agranulocitosis), y los síndromes de hipersensibilidad o toxicidad hepática, en especial durante los primeros meses de tratamiento, que es cuando se producen con mayor frecuencia. Se necesita un mínimo de 3 meses de tratamiento con sulfasalazina para determinar la efectividad o el fracaso terapéutico. Cabe resaltar que, a diferencia de otros FAME, puede ser empleado durante el embarazo, ya que aunque atraviesa la placenta, no se han descrito efectos adversos en el feto. Sí se han descrito, sin embargo, durante la lactancia materna, por lo que ésta se debe desaconsejar.⁸⁵

1.8.3.2 Terapias biológicas

El mejor conocimiento de la patogenia de la AR ha permitido el desarrollo de los agentes biológicos como nuevas terapias. El desarrollo de estos tratamientos ha supuesto una gran revolución en el abordaje de la AR y ha permitido definir objetivos de remisión y baja actividad clínica para el control de la misma. Estos fármacos han demostrado que permiten el control de la actividad inflamatoria y evitan la progresión radiológica de la enfermedad.⁸⁶

Se dispone de las siguientes terapias biológicas: fármacos anti TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab), antagonistas de la IL-1 (anakinra), antagonistas de la IL-6 (tocilizumab), moduladores de células T (abatacept) y anticuerpos anti CD20 (rituximab).

La importancia del TNF como una de las principales citoquinas implicadas en la patogenia de la AR ha propiciado que sea una importante diana en el tratamiento de la enfermedad.⁸⁷ Los fármacos activos frente al TNF están indicados en el tratamiento de pacientes con enfermedad activa persistente y resistente a tratamiento convencional.⁸⁸ Son efectivos en el control de los síntomas, normalización de las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda y en la remisión del daño radiológico, mejorando con ello la calidad de vida de los pacientes.^{89,90} Los resultados de los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que estos fármacos son más eficaces en tratamiento combinado con FAME clásicos que usados en monoterapia.⁹¹ Además, el tratamiento combinado ha demostrado disminuir la formación de anticuerpos neutralizantes del fármaco. Estos anticuerpos se han relacionado con menores

Introducción

concentraciones de fármaco, con un mayor riesgo de discontinuación del tratamiento y con un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.⁹²

En la actualidad se dispone de cinco fármacos anti TNF con indicación en AR: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab.

1.8.3.2.1 Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, compuesto por la región constante de la IgG1 humana acoplada a regiones variables de un anticuerpo murino anti TNF- α . Es capaz de unirse con alta afinidad tanto al receptor soluble del TNF- α como al de membrana, inhibiendo y neutralizando de manera específica sus efectos.⁹³

Es producido en una línea celular de mieloma múltiple a la que se transfiere ADN clonado, que codifica el anticuerpo anti TNF que posteriormente será purificado.⁹⁴

Infliximab es capaz de originar citotoxicidad en células que expresen TNF *in vitro*, así como inducir la lisis celular vía citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) *in vivo*. Su vida media en pacientes con AR es de 8-9,5 días administrando dosis de entre 3 y 10 mg/kg. Sus concentraciones en sangre aumentan ligeramente cuando es usado junto a metotrexato. En AR la dosis aceptada es de 3 mg/kg IV a las 0, 2 y 6 semanas. Posteriormente, la dosis de mantenimiento se administra cada 8 semanas, pudiendo aumentarse en un rango de 3 a 10 mg/kg, o bien reducir el tiempo entre infusiones intravenosas (cada 4-6 semanas) según la respuesta^{95,96}.

1.8.3.2.2 Etanercept

Etanercept es una proteína dimérica construida por fusión del dominio extracelular del receptor 2 del TNF humano (TNFR2/p75) unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Se obtiene por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino.⁹⁷

Introducción

Etanercept se une al TNF- α y a la linfoxina- α , impidiendo la unión de estas moléculas a sus receptores celulares y consecuentemente bloqueando la señalización celular.⁹⁸ A diferencia de infliximab, etanercept no puede unirse al receptor de membrana del TNF.

Etanercept está indicado, en combinación con metotrexato, en el tratamiento de la AR activa moderada-grave en adultos, cuando la respuesta a FAME ha sido inadecuada. Puede administrarse también en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado. La dosis habitual es de 25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana o de 50 mg una vez a la semana.⁹⁷ Ambas pautas de administración han demostrado ser equivalentes.⁹⁹

1.8.3.2.3 Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado. Es capaz de unirse a los receptores p55 y p75, impidiendo con ello la unión del TNF- α a los mismos. Se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino, mediante tecnología recombinante. La vida media del adalimumab es de 10-20 días y la dosis habitual es de 40 mg quincenales vía sc, administrados en jeringa o en pluma precargada.¹⁰⁰ Adalimumab puede administrarse en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado pero ha demostrado tener una mejor respuesta cuando es administrado en asociación con metotrexato.¹⁰¹

1.8.3.2.4 Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α , tanto la soluble como la transmembrana, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores. Está indicado en combinación con metotrexato en el tratamiento de la AR activa moderada-grave en adultos, cuando la respuesta a FAME ha sido inadecuada. La dosis de golimumab es de 50 mg, administrados una vez al mes por vía subcutánea.^{102,103}

Introducción

1.8.3.2.5 Certolizumab

Certolizumab es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado contra el TNF- α conjugado con polietilenglicol (certolizumab pegol). La pegilación prolonga la vida media del fármaco y reduce la necesidad de dosificación frecuente. Está indicado en la AR activa moderada-grave, cuando la respuesta a FAME haya sido inadecuada.¹⁰⁴

Ha demostrado un perfil de eficacia más favorable administrado en asociación con metotrexato por lo que siempre que el tratamiento con metotrexato sea adecuado se administra en combinación, aunque también puede administrarse en monoterapia.¹⁰⁵

La dosis inicial recomendada es de 400 mg vía sc en las semanas 0, 2 y 4. La dosis de mantenimiento de certolizumab es de 200 mg cada 2 semanas.¹⁰⁴






| Antagonista del TNF | Molécula | Posología |
|---------------------|---|---|
| Infliximab |  Región variable murina Región constante IgG1 humana | Administración 3 mg/kg i.v. cada 8 semanas Si respuesta inadecuada valorar aumento hasta 7.5 mg/kg cada 8 semanas o 3 mg/kg cada 4 semanas |
| Adalimumab |  Región variable humana Región constante IgG1 humana | Administración 40 mg s.c. cada 2 semanas |
| Golimumab |  Región variable humana Región constante IgG1 humana | Administración 50 mg s.c. cada 4 semanas |
| Certolizumab |  Fab humanizado Polietilenglicol | Administración 400 mg s.c. cada 4 semanas |
| Etanercept |  Receptor TNFR2 humano Región constante IgG1 humana | Administración 50 mg s.c. cada semana |

Figura 5. Fármacos anti TNF utilizados en AR.¹⁰⁶

Existen pocos estudios que comparen el perfil de eficacia y seguridad de los distintos fármacos anti TNF entre sí. Según los datos de una revisión consultada, los cinco anti TNF disponibles en la actualidad son comparables en cuanto a eficacia, mientras que etanercept podría ser la alternativa más segura.¹⁰⁷

Introducción

Seguridad de los fármacos anti-TNF:

En líneas generales se considera que los fármacos anti TNF presentan un perfil favorable de seguridad, siendo los efectos secundarios más relevantes las infecciones. Generalmente se trata de infecciones respiratorias, cutáneas, de partes blandas y del tracto urinario.¹⁰⁸ El riesgo de reactivación de la tuberculosis tiene especial importancia.¹⁰⁹ Se recomienda realizar de forma rutinaria un cribado de enfermedad tuberculosa latente.¹¹⁰ Otras enfermedades oportunistas también han sido referidas en pacientes tratados con fármacos anti TNF, especialmente infecciones causadas por gérmenes intracelulares.¹¹¹

El riesgo de tumores con el uso de antagonistas del TNF ha sido ampliamente estudiado, sin que se haya detectado un aumento del riesgo en los pacientes en tratamiento.^{112,113}

No deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grado II-IV de la New York Heart Association (NYHA), debido a un incremento del riesgo de empeoramiento y mortalidad. Tampoco deben utilizarse 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.¹¹⁴

Se desaconseja su uso en pacientes con infecciones causadas por VIH. En pacientes infectados por el virus de la hepatitis B o C su uso es todavía controvertido. Se han descrito varios casos de reactivación de estos virus en pacientes tratados con antagonistas del TNF, especialmente del tipo B.^{115,116} En caso de ser necesario el tratamiento con anti TNF se recomienda la profilaxis con antivirales y una monitorización estrecha de las transaminasas.¹¹⁷ El incremento en la infección por el virus herpes zóster en los pacientes tratados con antagonistas del TNF está siendo objeto de discusión,¹¹⁸ al igual que lo que respecta a la vacunación sistemática.

Introducción

Los fármacos anti TNF pueden, además, incrementar la aparición de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti ADN nativo y anticuerpos antifosfolípido.¹¹⁹

Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones a la administración del fármaco, que suelen ser muy leves y autolimitadas cuando la vía de administración es subcutánea. La infusión intravenosa puede originar acontecimientos de mayor gravedad, que pueden disminuirse considerablemente premedicando al paciente con corticoides y antihistamínicos y/o reduciendo al máximo la velocidad de la perfusión. Generalmente los efectos adversos infusionales consisten en síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, hipotensión, prurito, lesiones urticantes, cefalea, rinitis, sinusitis o sintomatología cardiorrespiratoria.^{114,120}

1.8.3.2.6 Anakinra

Anakinra es un antagonista del receptor de la IL-1, producido en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante. Está indicado en adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato en monoterapia. La dosis recomendada de anakinra es de 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea.¹²¹

Anakinra también ha demostrado eficacia y seguridad cuando es administrado en monoterapia.¹²²

Los efectos secundarios que se presentan con más frecuencia tras su administración son las reacciones en el lugar de la inyección, infecciones y disminución del recuento de neutrófilos.¹²¹

Se ha demostrado que su uso concomitante con fármacos anti TNF no aporta beneficios en cuanto a eficacia. Sin embargo, aumenta la aparición de reacciones adversas, especialmente de infecciones.¹²³

Introducción

1.8.3.2.7 Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que bloquea el receptor de la IL-6. Está producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Tocilizumab está indicado en casos de AR activa grave en adultos que no hayan sido tratados previamente con metotrexato o en pacientes que no hayan presentado una respuesta adecuada al tratamiento previo con FAME sintéticos o fármacos anti TNF. La posología recomendada es de 8 mg/kg, administrados cada cuatro semanas por vía IV. En individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg.¹²⁴

Tras su administración se observa un descenso en los niveles de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), efecto que también se observa tras el tratamiento con anti TNF. El VEGF es un mediador importante en la angiogénesis inducido por el TNF y la IL-6.¹²⁵

Tocilizumab en monoterapia ha demostrado una eficacia similar a la obtenida en el tratamiento combinado con FAME en pacientes previamente refractarios a FAME y en pacientes con respuesta inadecuada a antagonistas del TNF.^{126,127}

Las reacciones adversas ocurridas con más frecuencia tras la administración de tocilizumab son infecciones en el tracto respiratorio superior, cefalea, hipertensión y elevación de las transaminasas.¹²⁴

1.8.3.2.8 Abatacept

Abatacept es una proteína de fusión obtenida mediante tecnología de ADN recombinante. Está formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito T citotóxico humano, unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana IgG1.

Abatacept está indicado en combinación con metotrexato en el tratamiento de la AR activa moderada-grave en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada

Introducción

a un tratamiento previo con uno o más FAME, incluyendo metotrexato, o un fármaco anti TNF.¹²⁸

Abatacept modula de forma selectiva una señal coestimuladora clave necesaria para la activación de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno. La primera es el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T. La segunda es una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T. Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Abatacept disminuye la producción por parte de los linfocitos T de TNF- α específico de antígeno, interferón- γ e IL-2.^{129,130}

Se administra cada cuatro semanas por vía intravenosa una dosis entre 500 y 1.000 mg en función del peso del paciente. Se ha aprobado también la administración subcutánea del fármaco, en la que se proporciona una dosis fija de 125 mg semanales que puede ir precedida de una dosis única intravenosa de 10 mg/kg.¹²⁸

La eficacia y seguridad de abatacept han sido evaluadas en diferentes ensayos clínicos, obteniendo mayores índices de respuesta en comparación con placebo en pacientes con AR activa que habían fracasado previamente a otros FAME o biológicos.^{131,132} El estudio AIM puso de manifiesto la disminución de la progresión radiológica a los tres años.¹³³

Las reacciones adversas ocurridas con mayor frecuencia tras la administración de abatacept son cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores.¹²⁸

1.8.3.2.9 Rituximab

La célula B tiene un papel importante en la patogenia de la AR, como demuestra la presencia en suero de FR o la presencia de agregados linfoides en la sinovial reumatoide.⁴⁶ Los linfocitos B, en su proceso de maduración, incluyen la expresión de CD20, un antígeno específico de la línea celular B. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino anti

Introducción

CD20, inicialmente diseñado para el tratamiento del linfoma de células B, que produce, a través de diferentes mecanismos dependientes de anticuerpos, la depleción de células B.¹³⁴

Rituximab está indicado, en combinación con metotrexato, en la AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo uno o más tratamientos con fármacos anti TNF.¹³⁵

Se administra en ciclos siendo la dosis recomendada de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida dos semanas más tarde de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Se debe repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad. Si no, se debe retrasar el siguiente ciclo hasta la reactivación de la misma.¹³⁵

Rituximab, en combinación con metotrexato, ha demostrado en diversos estudios reducir la tasa de progresión radiológica y mejorar la función física y los parámetros clínicos de actividad de la enfermedad.^{136,137}

Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de rituximab son las reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos, así como la aparición de infecciones. Antes de cada perfusión de rituximab se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético, un antihistamínico y glucocorticoides, para reducir la frecuencia y gravedad de estas reacciones.¹³⁵

1.8.3.2.10 Nuevas estrategias

Las quinasas son enzimas importantes en la señalización celular. La familia de las “Janus quinasas” (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) tiene un rol importante en la señalización intracelular de ciertas citoquinas implicadas en la regulación inmunitaria. Tofacitinib es el primer fármaco inhibidor de quinasas para el tratamiento de la AR. Su uso ha sido recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* y actualmente se encuentra en evaluación en Europa. Ha demostrado eficacia en monoterapia, en combinación con

Introducción

metotrexato y en pacientes con respuesta inadecuada a antagonistas del TNF. También ha demostrado un enlentecimiento en la progresión del daño estructural.¹³⁸

Están siendo estudiados otros mediadores implicados en la patogenia de la AR, como IL-17, IL-12, IL-23, IL-32 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos). El estudio del bloqueo de IL-17 con secukinumab está en desarrollo, por lo que habrá que esperar los resultados de los ensayos fase III. La vía IL-12/23 también se está estudiando en AR con ustekinumab, que ha demostrado eficacia en psoriasis. Mavrilimumab es un fármaco dirigido frente al receptor del GM-CSF, que también está actualmente en desarrollo.¹⁰⁶

Aunque parece que las pequeñas moléculas supondrán tratamientos de síntesis fácil y administración oral, por el momento son necesarios mayores datos de eficacia y seguridad. Con respecto a los inhibidores de quinasas, con mayor desarrollo en procesos oncológicos, la seguridad a largo plazo de estos fármacos en procesos crónicos como la AR necesita todavía una mayor evaluación.¹⁰⁶

1.9 Farmacogenética

El término “farmacogenética” fue usado por primera vez en 1959 por Fredrich Vogel¹³⁹ para designar el estudio del papel que juega la variación genética individual en la respuesta a los medicamentos.

La farmacogenética es, por tanto, el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según su genotipo, o dicho de otra manera, el estudio del papel de la herencia en la variación individual de la respuesta farmacológica, tanto en términos de eficacia como de seguridad.¹⁴⁰ Aunque 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 farmacodinamia (receptores, transportadores, enzimas, canales iónicos, etc.).¹⁴¹

Introducción

La secuenciación 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.¹⁴² De la comparación de este 0,1% distinto entre individuos se podrá conocer 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.¹⁴¹

Un polimorfismo genético se define como la coexistencia de 2 o más alelos en un mismo locus, con una frecuencia mayor o igual al 1% entre la población. El tipo más común de variación genética, representando aproximadamente el 90% del total del genoma humano, es el denominado polimorfismo de nucleótido simple (SNP), en el cual una determinada secuencia de ADN difiere en una única base entre los individuos. Los SNP se asocian a determinadas enfermedades, siendo también responsables de los distintos grados de respuesta a un mismo medicamento.¹⁴³ Actualmente, se estima que hay alrededor de 10 millones de SNP en el genoma humano.¹⁴⁴

Con frecuencia son varios los polimorfismos que se analizan simultáneamente en un gen o región candidata de un gen. Muchos SNP, por estar muy cerca físicamente, se heredan juntos en pequeños bloques de desequilibrio de ligamiento.¹⁴⁵ Cada cromosoma transmitido a la descendencia está formado por una composición de fragmentos largos que son una copia exacta de los del progenitor, pero combinando partes de los cromosomas paterno y materno. La probabilidad de que entre 2 *loci* cercanos se dé una recombinación genética es baja y, por ello se observa este desequilibrio. El desequilibrio de ligamiento es el fenómeno en el que la presencia de un alelo en un cromosoma indica una probabilidad elevada de que en algún punto cercano del mismo cromosoma exista un alelo concreto.¹⁴⁶ Por ello, es interesante identificar el conjunto de alelos que se transmiten juntos en cada cromosoma. Un patrón específico de alelos en varios SNP relacionados, dispuestos con proximidad entre sí en un cromosoma, representa una serie de SNP en fase y se denomina “haplotipo”.

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

Introducción

identificación de los SNP y/o haplotipos relacionados con la respuesta a un determinado fármaco, con el fin de identificar aquellos pacientes que podrían responder mal a un determinado fármaco antes de su uso y seleccionando el tratamiento más adecuado para cada paciente.¹⁴⁷

1.9.1 Farmacogenética de los fármacos biológicos en AR

La introducción de los nuevos fármacos biológicos ha conducido a una alta eficacia en el tratamiento de la AR. Estas terapias han supuesto un importante beneficio para los pacientes que no respondían adecuadamente al tratamiento con FAME. Sin embargo, un porcentaje significativo de estos pacientes (40-60%) no responde o presenta una baja respuesta al tratamiento.^{101,148} Se cree que el principal factor implicado en esta variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento es la susceptibilidad genética. La identificación temprana de aquellos pacientes que puedan responder positivamente a estos fármacos podría servir de gran ayuda para establecer un tratamiento efectivo con estas moléculas, además de minimizar el coste y los efectos secundarios de su uso.

Existe un gran número de genes localizados en la región HLA que influyen en el funcionamiento y regulación del sistema inmune, por lo que podrían influir en la respuesta al tratamiento.¹⁴⁹ Se han publicado diversos estudios que ponen de manifiesto esta relación, como el publicado por Martínez A. et al en el que se evaluó la relación de determinados polimorfismos presentes en el HLA con la respuesta al tratamiento con infliximab en una población de 78 pacientes. Los sujetos fueron genotipados para los alelos HLA-DRB1, HLA-DQA1 y HLA-DQB1, para un polimorfismo repetitivo de trinucleótidos dentro del gen MICA, así como para microsatélites del gen del TNF desde el a hasta el e, y para microsatélites presentes en otras regiones del complejo HLA, como el D6S273, BAT2 (HLA clase III) y el D6S2223 (HLA clase I). Al analizar todos los haplotipos, concluyeron que el par D6S273_4 y BAT2_2 es el más significativo en sujetos que responden al tratamiento. De la misma manera, la frecuencia del haplotipo TNFa11, b4, un marcador que normalmente se encuentra en D6S273_4 y BAT2_2, también se vio aumentada, mientras que la del alelo D6S273_3 se vio disminuida en sujetos que respondieron al tratamiento.¹⁵⁰

Introducción

Se han descrito también diversos haplotipos en la región HLA-DRB1 asociados a una mejor respuesta al tratamiento con etanercept en sujetos caucásicos afectados de AR. Además, los pacientes que presentan dos copias de alelos HLA-DRB1 del epítipo compartido obtienen una mejor respuesta a etanercept al compararlos con los sujetos portadores de una o ninguna copia de ese alelo.¹⁵¹

Como se vio anteriormente, el TNF está involucrado en la regulación del sistema inmune y en la programación de la muerte celular. Se sabe que en sujetos con AR las concentraciones de TNF están crónicamente elevadas en sangre y más específicamente en las articulaciones. Además, se conoce que un 60% de la variación en la producción de TNF está determinada genéticamente, lo que indica una influencia genética sobre la producción de citoquinas.¹⁵² Estas características, junto con el hecho de 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. Hasta la fecha, se ha descrito la presencia de varios SNP dentro del gen TNF, mayoritariamente en la región promotora, que podrían estar relacionados con la enfermedad.

El más descrito en la bibliografía es el polimorfismo G308A (rs1800629). En un metaanálisis realizado con 2.584 pacientes, se estudió la asociación entre este SNP y la presencia de AR. Al estratificar los pacientes en función de su etnia, los resultados mostraron asociación entre el alelo A y la presencia de AR en el grupo latinoamericano.¹⁵³ Se sabe que este alelo puede facilitar la desregulación de la red de citoquinas y originar la AR.¹⁵² Además, se ha asociado también con otras enfermedades de carácter inmune, como la enfermedad cardíaca de origen reumático o la tiroiditis de Hashimoto.^{154,155}

Se han desarrollado diversos estudios farmacogenéticos sobre la influencia de este polimorfismo en la respuesta a infliximab y a otros anti TNF en AR. Varios de estos estudios concluyen que los sujetos portadores del alelo G responden mejor al tratamiento.^{156,157,158} Sin embargo, otros resultados no establecen asociación entre este SNP y la respuesta al tratamiento con anti TNF.¹⁵⁹ Otro polimorfismo presente también en la secuencia promotora del TNF es el G238A (rs361525), que se ha relacionado con la respuesta al tratamiento con infliximab en AR. Un metaanálisis publicado en 2010, asoció el alelo A con una peor respuesta

Introducción

al tratamiento con infliximab.¹⁶⁰ En los resultados publicados por Maxweel et al. el genotipo GA se asoció con una peor respuesta a infliximab, pero no a etanercept.¹⁶¹ También en la región promotora del TNF se ha estudiado el SNP C857T (rs1799724). El alelo T se asocia tanto con un mayor riesgo de padecer AR¹⁶² como con una mayor tasa de respuesta al tratamiento con anti TNF.^{162,163,164}

Como ya se ha comentado, junto con el TNF, la IL-1 es otra importante citoquina involucrada en la patogénesis de la AR. En el estudio realizado por Tolusso et al.¹⁶⁵ se observa una fuerte asociación entre el alelo con inserción IL1RN*3 (gen del antagonista del receptor de la IL-1) y la AR, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad agresiva resistente a tratamiento con MTX. En la misma línea, otros autores han encontrado asociación entre determinados polimorfismos en el gen de la IL-1 y el desarrollo de la enfermedad.^{166,167} Por el contrario, en el estudio realizado por Johnsen et al.¹⁶² no se observó que los polimorfismos en la IL-1A o IL-1B contribuyeran a una mayor susceptibilidad genética a padecer AR.

En cuanto a la relación de los polimorfismos presentes en la IL-1 y la respuesta al tratamiento, la investigación desarrollada por Schotte H. et al demostró que determinados polimorfismos microsatélites en la región promotora de la IL-10 estaban asociados a una mejor respuesta al tratamiento a largo plazo con etanercept.¹⁶⁸ Los resultados publicados por Tolusso B. et al pusieron de manifiesto que los portadores del alelo IL-1RN*2 respondían mejor a la terapia con infliximab.¹⁶⁵

Otro de los receptores que parece estar implicado en la susceptibilidad de padecer AR es el FcGR3A. El FcGR3A es un receptor expresado por las células Natural Killer (NK), neutrófilos y macrófagos, que puede unirse a la porción Fc de los anticuerpos, colaborando en la degradación de aquellas células que expresan antígenos. Uno de los polimorfismos más estudiados en este gen es la sustitución de T por G en el nucleótido 559 del FcGR3A, que resulta en el cambio de fenilalanina (F) por valina (V) en el codón 158. El alelo G codifica la isoforma Valina (V) mientras que el alelo T codifica la isoforma Fenilalanina (F).¹⁶⁹ Varios autores han estudiado la relación entre este SNP y la respuesta al tratamiento con anti TNF en

Introducción

pacientes con AR, encontrando mejores tasas de respuesta al tratamiento con infliximab en los sujetos portadores de alelo F.^{170,171}

Investigaciones realizadas en los últimos años han puesto de manifiesto la implicación de la superfamilia de los receptores del TNF (TNFRSF) en la inducción de la apoptosis. Diversos polimorfismos en los genes que codifican para estos receptores han sido relacionados con la susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes. En un estudio realizado por Goëv et al.¹⁷² se observó asociación entre el alelo 196R en el gen TNFR2 con el diagnóstico de AR. Este mismo alelo se asoció en otro estudio con la susceptibilidad de padecer lupus en una población japonesa.¹⁷³

En los últimos años se han publicado datos sobre la influencia de los receptores TNFRSF en la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en enfermedades autoinmunes. Ser portador del genotipo TG en el SNP rs1061622 (T676G) del TNFR2 se ha asociado a una peor respuesta al tratamiento con anti TNF, independientemente del fármaco considerado en el análisis.¹⁷⁴ En pacientes con ACPA positivos, ser portador de alelo G en el ese mismo SNP se ha asociado también con una peor respuesta al tratamiento con anti TNF.¹⁷⁵ En cuanto a TNFR1, en el estudio llevado a cabo por Sode J. et al se asoció el genotipo GT en el SNP rs4149570 con una mejor respuesta al tratamiento con etanercept en pacientes con FR positivo.¹⁷⁶ El polimorfismo rs767455 (G36A) presente en el gen TNFR1A muestra una asociación distinta con la respuesta en función de la enfermedad considerada en el análisis. Por un lado, los pacientes con AR portadores del genotipo AA muestran una peor respuesta al tratamiento con anti TNF, mientras que los pacientes con artritis psoriásica portadores de este mismo genotipo presentan mejor respuesta a los mismos fármacos.¹⁷⁷ Además, se ha encontrado evidencia de que el genotipo CC en el polimorfismo rs20575 (C626G) del gen TRAILR1 está asociado a una mejor respuesta al tratamiento con anti TNF en sujetos con AR y artritis psoriásica,¹⁷⁷ mientras que el alelo G se asocia con peor respuesta.¹⁷⁸

Recientemente se han publicado los primeros datos sobre la influencia de determinados polimorfismos presentes en los genes del receptor de muerte celular FAS y de su ligando FASL en el riesgo de padecer AR. En un estudio publicado en 2013, se encontró que el

Introducción

alelo T en el polimorfismo T844C (rs763110) del gen FASL era más frecuente en el grupo de pacientes con AR que en el grupo control,¹⁷⁹ dato que coincide con los resultados publicados en un metaanálisis posterior.¹⁸⁰ Respecto al polimorfismo A670G (rs1800682) en el gen FAS, la distribución del genotipo GG fue mayor comparada con los genotipos AA o GA en el grupo de pacientes que recibían tratamiento para la AR, sugiriéndose que podría estar relacionado con la progresión de la enfermedad.¹⁷⁹ Por el momento no hay estudios publicados que evalúen la influencia de los polimorfismos presentes en estos genes en la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en AR.

La búsqueda de marcadores farmacogenéticos válidos ha sido propiciada por la escasa respuesta a los fármacos en muchos pacientes, por los efectos adversos de la terapia y por el elevado coste de los fármacos biológicos. Sin embargo, aunque hasta la fecha se han descrito numerosos polimorfismos en diferentes genes que podrían influir en la respuesta al tratamiento farmacológico, su función es de momento controvertida y todavía no existe ningún marcador genético que tenga una validez contrastada para su empleo en pacientes con AR.

2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

Los avances en biología celular y molecular de las últimas décadas han permitido avanzar en el conocimiento de la patogenia de la AR y han supuesto un marcado cambio en manejo de la misma.

La AR es una enfermedad poligénica y gracias a los nuevos conocimientos sobre las bases moleculares de la enfermedad es posible teorizar con la implicación de los polimorfismos presentes en determinados genes en la susceptibilidad a padecer la enfermedad o a presentar sus formas más graves. Además, estos polimorfismos podrían también influir en la respuesta presentada ante determinados fármacos. La heterogeneidad en la respuesta a los fármacos es el resultado tanto de factores individuales de los pacientes (genéticos y ambientales), como de factores propios de la enfermedad.¹⁸¹ En este sentido, se admite que los factores genéticos son responsables del 15-30% de las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos.¹⁸²

Independientemente de su eficacia, el desarrollo de terapias dirigidas específicamente hacia las moléculas implicadas en la patogenia de la enfermedad ha supuesto un cambio en todos los ámbitos relacionados con la investigación y el tratamiento de la AR. Sin embargo, y a pesar de este avance, las terapias de que disponemos actualmente tienen una eficacia parcial y un elevado coste y no están exentas de efectos adversos, por lo que la identificación de nuevas dianas o un mejor aprovechamiento terapéutico de los fármacos comercializados siguen siendo necesarios.

Por ello, 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, de tal manera que pueda servir para predecir la respuesta individual a los fármacos y para conseguir un tratamiento más efectivo a través de la prescripción individualizada, mejorando con ello la eficiencia del sistema sanitario.

Justificación, hipótesis y objetivos

2.2 Hipótesis

La hipótesis de partida del presente trabajo es que los polimorfismos presentes en genes que codifican para receptores de la superfamilia del TNF y sus ligandos (TRAILR1 y TRAIL), así como los polimorfismos presentes en genes que codifican para otros receptores de muerte celular implicados en la activación de la apoptosis junto con sus respectivos ligandos (FAS y FASL) podrían estar relacionados tanto con la susceptibilidad a padecer AR como en las variaciones interindividuales en la respuesta al tratamiento con infliximab y ser, por tanto, potenciales marcadores farmacogenéticos que podrían predecir la respuesta al fármaco, consiguiendo con ello un tratamiento más individualizado.

2.3 Objetivos

1. Valorar, mediante un estudio de susceptibilidad genética, la influencia de polimorfismos presentes en los genes que codifican para TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL en el riesgo de padecer AR.

2. Estudiar, a través de un estudio de farmacogenético, la influencia de polimorfismos presentes en los genes que codifican para TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL en la respuesta al tratamiento con infliximab a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento.

3. Evaluar en un estudio de haplotipos si la combinación de los polimorfismos estudiados tiene relación con la susceptibilidad a AR o con la respuesta al tratamiento con infliximab a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento.

En este trabajo se estudiarán los siguientes SNP: en TRAILR1: rs20576 y rs2230229, en TRAIL: rs12488654, en FAS: rs1800682 y en FASL: rs763110.

Material y métodos

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Población a estudio

Los pacientes incluidos en el estudio proceden del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena (HUSMR). El periodo de estudio estuvo comprendido entre febrero de 2007 y febrero de 2010.

En el estudio de susceptibilidad genética fueron incluidos 90 pacientes diagnosticados de AR, con independencia del tratamiento recibido, que se compararon con un grupo de 151 controles sanos (tabla 2).

En el estudio farmacogenético de respuesta al tratamiento fueron incluidos 43 pacientes diagnosticados de AR y en tratamiento con infliximab (tabla 3).

| POBLACIÓN ESTUDIO SUSCEPTIBILIDAD | | N (%) | Edad media \pm DS |
|-----------------------------------|---------|--------------|---------------------|
| CASOS | Hombres | 13 (14.44%) | 53.15 \pm 15.14 |
| | Mujeres | 77 (85.55%) | |
| CONTROLES | Hombres | 35 (23.17%) | 55.51 \pm 8.58 |
| | Mujeres | 116 (76.82%) | |

Tabla 2: Distribución de población según sexo y edad para el estudio de susceptibilidad.

| POBLACIÓN ESTUDIO FARMACOGENÉTICO | | N(%) | Edad media \pm DS |
|-----------------------------------|--|------------|---------------------|
| Hombres | | 5 (11.62%) | 57.97 \pm 14.18 |
| Mujeres | | 38 | |

Tabla 3: Distribución de pacientes según sexo y edad para el estudio farmacogenético.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión en el estudio

La participación en el estudio fue voluntaria y los pacientes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica de 4 de julio de

Material y métodos

2007, aprobado previamente por el comité de ética del HUSMR. En dicho consentimiento el paciente era informado del objetivo del trabajo y aceptaba participar libremente en el mismo.

Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de AR procedentes del Servicio de Reumatología del HUSMR con participación voluntaria en el estudio.

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

3.3 Estudio de susceptibilidad genética

Para realizar el estudio de susceptibilidad se comparó la distribución de genotipos en los pacientes con la de un grupo control de donantes de sangre de edad y sexo conocidos pertenecientes a la misma área geográfica (Área de Salud II de la Región de Murcia).

3.4 Índices utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad

La evaluación de la actividad de la enfermedad se realizó mediante el cálculo del índice DAS-28 de tres variables.¹⁹ El cálculo se realizó utilizando calculadoras online de la Sociedad Española de Reumatología: <http://www.ser.es/practicaClinica/Metrologia/Portada.htm>

3.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento con infliximab

Se evaluó la distribución de los genotipos presentes en TRAILR1 (rs20576, rs2230229), TRAIL (rs12488654), FAS (rs1800682) y FAS-L (rs763110) en relación con la respuesta terapéutica a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento con infliximab.

La valoración de la respuesta se hizo siguiendo los criterios internacionales desarrollados por la EULAR.¹⁸³

Material y métodos

Los criterios de respuesta EULAR están basados en el cálculo de un índice que tiene en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente. Este índice compuesto tiene la ventaja de ser reproducible en la práctica clínica habitual y se obtiene de medir la diferencia entre el valor del DAS-28 al inicio y al final del tratamiento, y el valor absoluto de la puntuación final del DAS-28. Según los criterios EULAR la respuesta al tratamiento puede ser clasificada como buena, moderada o ausente (tabla 4).^{184,185}

| Actividad según DAS 28 (VSG) | DAS final | Mejoría en el DAS 28 respecto al valor basal | | |
|------------------------------|--------------|--|--------------------|--------------|
| | | >1,2 | <1,2 >0,6 | < 0,6 |
| Remisión | <2,6 | Buena Respuesta | Respuesta Moderada | No Respuesta |
| Actividad leve | <3,2 | | | |
| Actividad moderada | >3,2 <5,1 | | | |
| Actividad severa | >5,1 | | | |

Tabla 4. Criterios EULAR de actividad y mejoría de la AR según DAS28 (VSG)¹⁸⁴

3.6 Estudios genéticos

3.6.1 Muestras

Como muestra de partida se utilizó capa leucoplaquetar que se obtuvo por centrifugación a 2500 rpm del tubo de hemograma anticoagulado con EDTA tripotásico de tapón morado durante 5 minutos empleando la centrífuga Sorvall S6.

3.6.2 Extracción de ADN y cuantificación

La extracción de ADN de las muestras de la capa leucoplaquetar se realizó utilizando dos métodos:

Material y métodos

1. Método del Salting-out: utilizando el sistema de extracción automática del DNA Maxwell 16 y el kit de extracción del DNA para muestras de sangre (cat: AS1010) (Promega, Madison, USA).

2. Método de purificación en columna 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 de ADN fue llevada a cabo mediante metodología de absorbancia UV utilizando el espectrofotómetro Biophotometer de Eppendorf (Hamburgo, Alemania).

3.6.3 Genotipado

La detección de los polimorfismos se llevó a cabo en placa de 96 pocillos por PCR competitiva específica de alelo basada en la tecnología FRET utilizando sondas KASPar[®] y el equipo de PCR a tiempo real 7500F de Applied Biosystems (Foster City, CA, EE.UU), siguiendo las instrucciones del fabricante (KBioscience, Hoddesdon, UK).

En la PCR a tiempo real, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea. Mediante la detección de fluorescencia se puede medir también la cantidad de ADN sintetizado conforme avanza la amplificación, ya que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer en todo momento la cinética de la reacción de amplificación, aunque en este estudio se utilizó esta técnica para identificar las fluorescencias registrada a tiempo final, aprovechando el sistema de filtros y detectores de fluorescencia del termociclador a tiempo real.

La mezcla de PCR preparada en un volumen total de 8ul constaba de los siguientes reactivos: 4ul de DNA (concentración media 60ng/ul), 4ul de mezcla maestra 2X Kaspar Master Mix, 0.11ul de las sondas fluorescentes alelo específicas y 0.064ul de MgCl₂ (50mM).

Material y métodos

Las etapas de la PCR se realizaron bajo las siguientes condiciones de tiempo y temperatura:

1. Desnaturalización: 94°C durante 15 minutos.
2. Hibridación: 35 ciclos a 57° C durante 25 segundos.
3. Amplificación: 72°C durante 40 segundos.

Los detalles del método utilizado se pueden encontrar en <http://www.kbioscience.co.uk>.

3.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa Epidat versión 3.1. [Xunta de Galicia, A Coruña, España; Pan American Health Organization (Who), Washington DC, USA; 2005] y el análisis de haplotipos mediante el software SHEsis para análisis genético disponible en la página web <http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>

Se empleó el test de 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 confirmación de que los genotipos cumplían con el equilibrio de Hardy-Weinberg se calculó aplicando la calculadora online disponible en www.tufts.edu

La comparación de medias para variables continuas se realizó con el test *t de student*.

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

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Estudio de susceptibilidad genética

El análisis de susceptibilidad para los polimorfismos incluidos en el estudio se realizó comparando la población de pacientes diagnosticados de AR (casos) frente a una población exenta de enfermedad (controles).

Previamente, se compararon ambas poblaciones en términos de sexo y edad, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

Se confirmó que la frecuencia de los genotipos para los polimorfismos estudiados en el grupo de controles cumplía el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Los análisis realizados en el estudio de susceptibilidad genética se llevaron a cabo con una muestra de 90 casos y 151 controles.

Resultados

4.1.1 Influencia del SNP rs20576 en TRAILR1 en la susceptibilidad de padecer AR.

Tanto en el estudio por genotipos como en el estudio por alelos, al evaluar la influencia del polimorfismo rs20576 en TRAILR1 en la susceptibilidad de padecer AR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y controles (tablas 5 y 6).

| | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|----------|----------|---------|------|
| | AA (%) | AC (%) | CC (%) | |
| CASOS | 47(58) | 27(33.3) | 7(8.6) | 0.27 |
| CONTROLES | 81(55.5) | 59(40.4) | 6 (4.1) | |

Tabla 5: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs20576)

| | ALELO | | p* |
|-----------|------------|----------|------|
| | A (%) | C (%) | |
| CASOS | 121(74.7) | 41(25.3) | 0.81 |
| CONTROLES | 221 (75.7) | 71(24.3) | |

Tabla 6: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs20576)

Resultados

4.1.2 Influencia del SNP rs2230229 en TRAILR1 en la susceptibilidad de padecer AR.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de casos y el de controles en cuanto a la distribución de genotipos y alelos al evaluar la influencia del polimorfismo rs2230229 en TRAILR1 en la susceptibilidad de padecer AR (tablas 7 y 8).

| | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|-----------|----------|--------|------|
| | AA (%) | AG (%) | GG (%) | |
| CASOS | 48(69.6) | 17(24.6) | 4(5.8) | 0.40 |
| CONTROLES | 111(76.6) | 30(20.7) | 4(2.8) | |

Tabla 7: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs2230229)

| | ALELO | | p* |
|-----------|------------|-----------|------|
| | A (%) | G (%) | |
| CASOS | 113 (81.9) | 25(18.1) | 0.17 |
| CONTROLES | 252(86.9) | 38 (13.1) | |

Tabla 8: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs2230229)

Resultados

4.1.3 Influencia del SNP rs12488654 en TRAIL en la susceptibilidad de padecer AR.

Tanto en el estudio por genotipos como en el estudio por alelos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación del grupo de casos con el de controles sanos al evaluar la influencia del polimorfismo rs12488654 en TRAIL en la susceptibilidad de padecer AR (tablas 9 y 10).

| | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|----------|----------|-----------|------|
| | AA (%) | AG (%) | GG (%) | |
| CASOS | 3(3.8) | 17(21.8) | 58(74.4) | 0.59 |
| CONTROLES | 3(2.4) | 22(17.5) | 101(80.2) | |

Tabla 9: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs12488654)

| | ALELO | | p* |
|-----------|----------|-----------|------|
| | A (%) | G (%) | |
| CASOS | 23(14.7) | 133(85.3) | 0.28 |
| CONTROLES | 28(11.1) | 224(88.9) | |

Tabla 10: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs12488654)

Resultados

4.1.4 Influencia del SNP rs1800682 en FAS en la susceptibilidad de padecer AR.

Tanto en el estudio por genotipos como en el estudio por alelos, al evaluar la influencia del polimorfismo rs1800682 en FAS en la susceptibilidad de padecer AR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tablas 11 y 12).

Sin embargo, existe una tendencia a la significación en la asociación del alelo T con la AR ($p=0,09$).

| | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|----------|----------|----------|------|
| | CC (%) | CT (%) | TT (%) | |
| CASOS | 12(15.8) | 36(47.4) | 28(36.8) | 0.24 |
| CONTROLES | 32(24.6) | 61(46.9) | 37(28.5) | |

Tabla 11: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs1800682)

| | ALELO | | p* |
|-----------|-----------|-----------|------|
| | C (%) | T (%) | |
| CASOS | 60(39.5) | 92(60.5) | 0.09 |
| CONTROLES | 125(48.1) | 135(51.9) | |

Tabla 12: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs1800682).

Resultados

4.1.5 Influencia del SNP rs763110 en FASL en la susceptibilidad de padecer AR.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de casos y el de controles en cuanto a la distribución de genotipos y alelos al evaluar la influencia del polimorfismo rs763110 en FASL en la susceptibilidad de padecer AR (tablas 13 y 14).

| | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|----------|----------|----------|------|
| | CC (%) | CT (%) | TT (%) | |
| CASOS | 37(47.4) | 27(34.6) | 14(17.9) | 0.40 |
| CONTROLES | 43(39.8) | 48(44.5) | 17(15.7) | |

Tabla 13: Resultados del estudio de susceptibilidad por genotipos (rs763110)

| | ALELO | | p* |
|-----------|-----------|----------|------|
| | C (%) | T (%) | |
| CASOS | 101(64.7) | 55(35.3) | 0.59 |
| CONTROLES | 134(62.0) | 82(38.0) | |

Tabla 14: Resultados del estudio de susceptibilidad por alelos (rs763110)

Resultados

4.1.6 Estudio de susceptibilidad por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL.

En el estudio se evaluó con especial interés la asociación que podrían tener con la AR aquellos haplotipos que contegan 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.

| HAPLOTIPO | POLIMORFISMO | | | | | FRECUENCIA HAPLOTÍPICA (%) | | p* | Odds ratio (IC) |
|-----------|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------------|----------------------|-------|------------------------|
| | TRAILR1 rs20576 | TRAIL R1 rs2230229 | TRAIL rs12488654 | FAS rs1800682 | FASL rs763110 | Casos (N=90) | Controles (N=151) | | |
| Hap 1 | A | - | A | - | - | 15.3 | 8.7 | 0.05 | 1.854 (0.987-3.483) |
| Hap 2 | C | A | - | - | T | 4.4 | 10 | 0.06 | 0.413 (0.156-1.093) |
| Hap 3 | A | A | - | T | - | 48.8 | 37.5 | 0.03 | 1.611 (1.036-2.504) |
| Hap 4 | C | A | - | C | - | 4 | 11.2 | 0.02 | 0.334 (0.125-0.896) |
| Hap 5 | A | A | - | T | C | 33.2 | 21 | 0.007 | 2.026 (1.205-3.406) |
| Hap 6 | A | A | G | - | T | 15.6 | 24.4 | 0.05 | 0.566 (0.314-1.019) |
| Hap 7 | C | A | G | - | C | 6.8 | 14 | 0.04 | 0.450 (0.200-1.010) |
| Hap 8 | A | A | G | C | - | 19 | 29.1 | 0.03 | 0.552 (0.320-0.952) |
| Hap 9 | C | A | G | C | - | 3.7 | 10 | 0.03 | 0.337 (0.118-0.960) |
| Hap 10 | A | A | G | T | C | 26.7 | 17.4 | 0.02 | 1.941 (1.096-3.438) |
| Hap 11 | - | A | - | C | T | 4.5 | 12.2 | 0.01 | 0.3425 (0.1341-0.8752) |
| Hap 12 | - | A | G | C | T | 3.6 | 11.3 | 0.01 | 0.2908 (0.1016-0.8325) |

Tabla 15: Resultados del estudio de susceptibilidad por haplotipos.

En el conjunto de los haplotipos estudiados y teniendo en cuenta únicamente los polimorfismos presentes en el par receptor-ligando FAS y FASL (rs1800682 y rs763110), se

Resultados

observa que cuando aparece la combinación TC (haplotipos 5 y 10), esta es más frecuente en el grupo de los casos que en el de los controles. Además, se observa que aquellos haplotipos en los que está presente dicha combinación TC, presentan también el alelo A para los polimorfismos rs20576 y rs2230229 de TRAILR1 [haplotipo 5: AA-TC (%casos=33.2, %controles=21, p=0,007) y haplotipo 10: AAGTC (%casos=26.7, %controles=17.4, p=0,02)].

Así, se podría considerar un factor de riesgo la combinación del alelo T en rs1800682 de FAS y del alelo C en rs763110 de FASL. Al analizar la asociación con la enfermedad de otros haplotipos formados por otras combinaciones de alelos (CC, CT, TC y TT) no se obtuvo significación ninguna. Por otro lado, teniendo en cuenta solamente los polimorfismos presentes en TRAILR1 (rs20576 y rs2230229), se observa que la combinación CA es más frecuente en el grupo de controles, mientras que AA es más frecuente en los casos, a excepción de los haplotipos 6 y 8, donde esta última combinación se presenta con mayor frecuencia en el grupo de los controles [haplotipo 6: AAG-T (%casos=15.6, %controles=24.4, p=0,05) y haplotipo 8: AAGC- (%casos=19, %controles=29.1, p=0,03)]

Esta excepción podría ser debida a la presencia en los haplotipos 6 y 8 respectivamente, del alelo T en FASL y del alelo C en FAS, a los que se les podría atribuir un papel protector.

Resultados

4.2 Estudio farmacogenético de respuesta a infliximab

4.2.1 Influencia del SNP rs20576 en el gen TRAILR1 en la respuesta a infliximab.

La distribución de genotipos para el polimorfismo rs20576 del gen TRAILR1 fue la siguiente: 65.12% AA, 32.56% CA y 2.32% CC.

Tanto en el estudio por genotipos 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 a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento (tablas 16 y 17).

| RESPUESTA | | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|-------|------------|-----------|----------|------|
| | | AA (%) | AC (%) | CC (%) | |
| 3 MESES | BR/MR | 21 (55.26) | 8 (21.05) | 1 (2.63) | 0,41 |
| | NR | 4 (10.53) | 4 (10.53) | 0 | |
| 6 MESES | BR/MR | 16 (43.24) | 6 (16.22) | 1 (2.70) | 0,63 |
| | NR | 9 (24.32) | 5 (13.51) | 0 | |
| 12 MESES | BR/MR | 15 (44.12) | 5 (14.71) | 1 (2.94) | 0,67 |
| | NR | 9 (26.47) | 4 (11.76) | 0 | |

Tabla 16: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs20576)

| RESPUESTA | | ALELO | | p* |
|-----------|-------|-------|----|------|
| | | A | C | |
| 3 MESES | BR/MR | 50 | 10 | 0,44 |
| | NR | 12 | 4 | |
| 6 MESES | BR/MR | 38 | 8 | 0,95 |
| | NR | 23 | 5 | |
| 12 MESES | BR/MR | 35 | 7 | 0,88 |
| | NR | 22 | 4 | |

Tabla 17: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs20576)

Resultados

4.2.2 Influencia del SNP rs2230229 en el gen TRAILR1 en la respuesta a infliximab.

La distribución de genotipos para el polimorfismo rs2230229 del gen TRAILR1 fue la siguiente: 74.42% GA, 23.26% GG y 2.32% CC.

No se encontró asociación entre genotipos y alelos y la respuesta al tratamiento con infliximab a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento (Tablas 18 y 19).

| RESPUESTA | | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|-------|------------|-----------|----------|------|
| | | AA(%) | AG(%) | GG(%) | |
| 3 MESES | BR/MR | 21 (55.26) | 8 (21.05) | 1 (2.63) | 0,86 |
| | NR | 6 (15.79) | 2 (5.26) | 0 | |
| 6 MESES | BR/MR | 17 (45.95) | 5 (13.51) | 1 (2.70) | 0,67 |
| | NR | 10 (27.03) | 4 (10.81) | 0 | |
| 12 MESES | BR/MR | 17 (50) | 4 (11.76) | 0 | 0,40 |
| | NR | 9 (26.47) | 3 (8.82) | 1 (2.94) | |

Tabla 18: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs2230229)

| RESPUESTA | | ALELO | | p* |
|-----------|-------|-------|----|------|
| | | A | G | |
| 3 MESES | BR/MR | 50 | 10 | 0,68 |
| | NR | 14 | 2 | |
| 6 MESES | BR/MR | 39 | 7 | 0,91 |
| | NR | 24 | 4 | |
| 12 MESES | BR/MR | 38 | 4 | 0,25 |
| | NR | 21 | 5 | |

Tabla 19: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs2230229)

Resultados

4.2.3 Influencia del SNP rs12488654 en el gen TRAIL en la respuesta a infliximab.

La distribución de genotipos para el polimorfismo rs12488654 del gen TRAIL fue la siguiente: 65.12% GA, 30.23% GG y 4.65% CC.

Tanto en el estudio por genotipos 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 a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento (tablas 20 y 21).

| RESPUESTA | | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|-------|----------|-----------|------------|------|
| | | AA(%) | AG(%) | GG(%) | |
| 3 MESES | BR/MR | 2 (5.26) | 9 (23.68) | 19 (50) | 0,69 |
| | NR | 0 | 2 (5.26) | 6 (15.79) | |
| 6 MESES | BR/MR | 2 (5.41) | 7 (18.92) | 14 (37.84) | 0,50 |
| | NR | 0 | 4 (10.81) | 10 (27.03) | |
| 12 MESES | BR/MR | 1 (2.94) | 7 (20.59) | 13 (38.24) | 0,93 |
| | NR | 1 (2.94) | 4 (11.76) | 8 (23.53) | |

Tabla 20: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs12488654)

| RESPUESTA | | ALELO | | p* |
|-----------|-------|-------|----|------|
| | | A | G | |
| 3 MESES | BR/MR | 13 | 47 | 0.41 |
| | NR | 2 | 14 | |
| 6 MESES | BR/MR | 11 | 35 | 0.31 |
| | NR | 4 | 24 | |
| 12 MESES | BR/MR | 9 | 33 | 0.87 |
| | NR | 6 | 20 | |

Tabla 21: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs12488654)

Resultados

4.2.4 Influencia del SNP rs1800682 en el gen FAS en la respuesta a infliximab.

La distribución de genotipos para el polimorfismo rs1800682 del gen FAS fue la siguiente: 42.85% TC, 38.10% TT y 19.05% CC.

Tanto en el estudio por genotipos como en el estudio por alelos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de respondedores y no respondedores a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento (tablas 22 y 23).

| RESPUESTA | | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|-------|-----------|------------|------------|------|
| | | CC (%) | CT (%) | TT (%) | |
| 3 MESES | BR/MR | 6 (16.22) | 13 (35.14) | 10 (27.03) | 0.58 |
| | NR | 2 (5.41) | 2 (5.41) | 4 (10.81) | |
| 6 MESES | BR/MR | 6 (16.67) | 9 (25) | 8 (22.22) | 0.75 |
| | NR | 2 (5.56) | 6 (16.67) | 5 (13.89) | |
| 12 MESES | BR/MR | 3 (8.57) | 10 (28.57) | 8 (22.86) | 0.74 |
| | NR | 5 (14.29) | 5 (14.29) | 4 (11.43) | |

Tabla 22: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs1800682)

| RESPUESTA | | ALELO | | p* |
|-----------|-------|-------|----|------|
| | | C | T | |
| 3 MESES | BR/MR | 25 | 33 | 0.68 |
| | NR | 6 | 10 | |
| 6 MESES | BR/MR | 21 | 25 | 0.55 |
| | NR | 10 | 16 | |
| 12 MESES | BR/MR | 16 | 26 | 0.53 |
| | NR | 11 | 13 | |

Tabla 23: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs1800682)

Resultados

4.2.5 Influencia del SNP rs763110 en el gen FASL en la respuesta a infliximab.

La distribución de genotipos para el polimorfismo rs763110 del gen FASL fue la siguiente: 51.16% CC, 30.23% TC y 18.61% TT.

No se observó significación al analizar la influencia del polimorfismo en la respuesta al tratamiento con infliximab a los tres, seis y doce meses desde el inicio (tablas 24 y 25).

| RESPUESTA | | GENOTIPO | | | p* |
|-----------|-------|------------|-----------|-----------|------|
| | | CC (%) | CT (%) | TT (%) | |
| 3 MESES | BR/MR | 16 (42.11) | 9 (23.68) | 5 (13.16) | 0.71 |
| | NR | 3 (7.89) | 3 (7.89) | 2 (5.26) | |
| 6 MESES | BR/MR | 11 (29.73) | 7 (18.92) | 5 (13.51) | 0.99 |
| | NR | 7 (18.92) | 4 (10.81) | 3 (8.11) | |
| 12 MESES | BR/MR | 10 (29.41) | 6 (17.65) | 5 (14.71) | 0.99 |
| | NR | 6 (17.65) | 4 (11.76) | 3 (8.82) | |

Tabla 24: Resultados del estudio farmacogenético por genotipos (rs763110)

| RESPUESTA | | ALELO | | p* |
|-----------|-------|-------|----|------|
| | | C | T | |
| 3 MESES | BR/MR | 41 | 19 | 0.36 |
| | NR | 9 | 7 | |
| 6 MESES | BR/MR | 29 | 17 | 0.91 |
| | NR | 18 | 10 | |
| 12 MESES | BR/MR | 26 | 16 | 0.97 |
| | NR | 16 | 10 | |

Tabla 25: Resultados del estudio farmacogenético por alelos (rs763110)

Resultados

4.2.6 Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL a los tres meses del inicio del tratamiento.

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 del 10%, como mínimo, en alguno de los dos grupos.

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

| HAPLOTIPO | POLIMORFISMO | | | | | FRECUENCIA HAPLOTÍPICA (%) | | p* | Odds ratio (IC) |
|-----------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------------|------------------------------|------|---------------------|
| | TRAILR1 rs20576 | TRAILR1 rs2230229 | TRAIL rs12488654 | FAS rs1800682 | FASL rs763110 | Respondedores (N=30) | No respondedores (N=8) | | |
| Hap 1 | C | - | - | C | T | 1.1 | 12.5 | 0.03 | 0.077 (0.008-0.776) |
| Hap 2 | A | - | G | T | T | 8.4 | 31.2 | 0.01 | 0.207 (0.051-0.844) |
| Hap 3 | A | A | G | T | T | 9.3 | 31.2 | 0.03 | 0.248 (0.062-0.985) |
| Hap 4 | - | A | G | - | T | 12.6 | 37.5 | 0.02 | 0.247 (0.070-0.879) |
| Hap 5 | - | A | G | T | T | 9.5 | 31.2 | 0.04 | 0.260 (0.066-1.028) |

Tabla 26: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos a los tres meses del inicio del tratamiento.

En el estudio a los tres meses del inicio del tratamiento (tabla 26) el haplotipo más frecuente en la población de estudio es el haplotipo 4 [-AG-T], que presenta una frecuencia de 37.5% en el grupo de no respondedores, frente al 12.6% del grupo de respondedores ($p=0,02$).

De los resultados cabe destacar la presencia de la combinación de alelos TT en el par ligando-receptor FAS y FASL y la combinación de alelos AG en el par TRAILR1 y TRAIL. Estas secuencias aparecen juntas en los haplotipos 3 y 5, y su presencia podría considerarse un predictor de mala respuesta al tratamiento con infliximab [haplotipo 3 (%R=9.3, %NR=31.2, $p=0,03$) y haplotipo 5 (%R=9.5, %NR=31.2, $p=0,04$).

Resultados

4.2.7 Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL a los seis meses del inicio del tratamiento.

| HAPLOTIPO | POLIMORFISMO | | | | | FRECUENCIA HAPLOTÍPICA (%) | | p* | Odds ratio (IC) |
|-----------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------------|-------------------------------|------|---------------------|
| | TRAILR1 rs20576 | TRAILR1 rs2230229 | TRAIL rs12488654 | FAS rs1800682 | FASL rs763110 | Respondedores (N=23) | No respondedores (N=14) | | |
| Hap 1 | A | - | A | T | - | 18.6 | 0 | 0.03 | - |
| Hap 2 | A | - | G | T | - | 30 | 57.7 | 0.02 | 0.315 (0.116-0.857) |
| Hap 3 | A | - | G | T | T | 9 | 26.9 | 0.04 | 0.276 (0.073-1.043) |
| Hap 4 | A | - | G | C | T | 12.5 | 0 | 0.05 | - |
| Hap 5 | C | A | G | - | - | 12.6 | 0 | 0.05 | - |
| Hap 6 | A | A | A | T | - | 16.1 | 0 | 0.04 | - |

Tabla 27: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos a los seis meses del inicio del tratamiento.

Al realizar el análisis farmacogenético en función del haplotipo a los seis meses del inicio del tratamiento con infliximab (tabla 27) se observa que la secuencia GTT en TRAIL, FAS y FASL, más frecuente en el grupo de pacientes no respondedores, está presente en el haplotipo 3 (%R=9, %NR=26.9, p=0,04), y coincide en parte con la secuencia de alelos de los haplotipos 3 y 5 que se muestran en los resultados obtenidos a los tres meses del inicio del tratamiento, hecho que podría confirmarlo como un predictor de mala respuesta al tratamiento con infliximab.

Resultados

4.2.8 Estudio farmacogenético por haplotipos para los SNP en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL a los doce meses del inicio del tratamiento.

| HAPLOTIPO | POLIMORFISMO | | | | | FRECUENCIA HAPLOTÍPICA (%) | | p* | Odds ratio (IC) |
|-----------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------------|-------------------------------|------|----------------------|
| | TRAILR1 rs20576 | TRAILR1 rs2230229 | TRAIL rs12488654 | FAS rs1800682 | FASL rs763110 | Respondedores (N=21) | No respondedores (N=13) | | |
| Hap 1 | A | - | G | C | - | 16.6 | 45.8 | 0.01 | 0.239 (0.076-0.752) |
| Hap 2 | A | - | G | T | - | 47 | 20.8 | 0.03 | 3.472 (1.090-11.064) |
| Hap 3 | A | - | A | T | T | 0 | 12.5 | 0.02 | - |
| Hap 4 | A | - | G | C | T | 2.7 | 19.5 | 0.02 | 0.119 (0.014-0.985) |
| Hap 5 | A | - | G | T | T | 25.8 | 5.5 | 0.03 | 6.137 (0.935-40.30) |
| Hap 6 | A | A | A | - | T | 0 | 11.5 | 0.02 | - |
| Hap 7 | A | A | A | - | C | 14.3 | 0 | 0.04 | - |
| Hap 8 | A | A | G | C | - | 15.6 | 37.5 | 0.05 | 0.329 (0.101-1.066) |
| Hap 9 | A | A | G | T | - | 48.2 | 25 | 0.04 | 3.118 (1.024-9.497) |
| Hap 10 | A | A | A | T | T | 0 | 12.5 | 0.02 | - |
| Hap 11 | A | A | G | T | T | 25.9 | 6.7 | 0.03 | 5.588 (0.974-32.066) |
| Hap 12 | - | A | A | - | T | 0 | 15.1 | 0.01 | 0.001 (0.000-0.010) |
| Hap 13 | - | G | - | T | C | 0 | 8.9 | 0.05 | - |
| Hap 14 | - | - | A | T | T | 0 | 12.5 | 0.01 | - |
| Hap 15 | - | A | A | T | T | 0 | 12.5 | 0.02 | - |
| Hap 16 | - | A | G | T | T | 25.8 | 6.5 | 0.04 | 5.487 (0.934-32.248) |

Tabla 28: Resultados del estudio farmacogenético por haplotipos a los doce meses del inicio del tratamiento.

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 A (rs20576), G (12488654) y C (1800682), presente en los haplotipos 1 y 8, que apareció con más frecuencia en el grupo de pacientes no respondedores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para los haplotipos 1 y 8 [A-GC- (%R=16.6, %NR=45.8, p=0,01) y AAGC- (%R=15.6, %NR=37.5, p=0,05)]. Por el contrario, la combinación A (rs20576), G (12488654) y T (1800682), presente en los haplotipos 2 y 9, fue más frecuente en el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento [A-GT- (%R=47, %NR=20.8, p=0,03) y AAGT- (%R=48.2, %NR=25, p=0,04)].

Discusión y conclusiones

5 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1 Discusión de los resultados

El componente genético juega un papel fundamental en las enfermedades autoinmunes, tanto en su desarrollo como en la respuesta al tratamiento con fármacos. De hecho, los factores genéticos implicados en la susceptibilidad a padecer AR se han relacionado también con la respuesta a fármacos anti TNF. Como se vio anteriormente, algunos de los cambios que ocurren durante la AR en la membrana sinovial están relacionados con una respuesta apoptótica alterada de las células sinoviales. El TNF está involucrado en la regulación del sistema inmune y en la programación de la muerte celular, por lo que se ha especulado con la existencia de polimorfismos funcionales en este gen. Se ha demostrado también el papel de los receptores de la superfamilia del TNF en la inducción de la apoptosis a través de la vía extrínseca. Algunas de las moléculas implicadas en la activación de la apoptosis son TRAILR1, FAS y TNFR1, cuyos respectivos ligandos son TRAIL, FASL y TNF- α .⁵⁹

En el presente trabajo se han estudiado polimorfismos presentes en los genes que codifican para algunas de estas moléculas del sistema de receptores de muerte celular, como son TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL.

El estudio de susceptibilidad se realizó partiendo de la hipótesis de que los polimorfismos presentes en estos genes podrían estar relacionados con la aparición de la enfermedad. Los grupos de casos y controles fueron emparejados por edad y género para asegurar que ambos fueran comparables al realizar el análisis. Al evaluar la asociación de los distintos polimorfismos con la AR se vio que, en el análisis por genotipos y alelos, las diferencias encontradas en la distribución entre ambos grupos no eran estadísticamente significativas. Aun así, para poder obtener conclusiones concretas sería necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes.

Los resultados obtenidos por otros grupos de trabajo son todavía limitados y con conclusiones contradictorias.

Discusión y conclusiones

Kobak y Berledi¹⁸⁶ publicaron en 2012 los resultados de un estudio realizado con 101 pacientes y 105 controles sanos, en los que se evaluó la asociación de los polimorfismos presentes en FAS y FASL con la AR, sin encontrar resultados significativos.

Mohammadzadeh et al.¹⁸⁷ encontraron para el SNP rs1800682 presente en FAS, una mayor frecuencia del genotipo heterocigoto en el grupo de los casos, con un riesgo más elevado de AR, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,18$), resultado que va en la misma línea que el obtenido en nuestro trabajo (%casos=47,4, %controles=46,9; $p=0,24$). Además, nuestros resultados muestran una tendencia a la significación en el análisis por alelos para este mismo polimorfismo, que sugiere un factor de riesgo asociado al alelo T (60,5% casos; 51,9% controles; $p=0,09$).

La relación del SNP rs1800682 con la enfermedad se ha estudiado también en otras patologías autoinmunes, como es el caso del lupus eritematoso sistémico (LES). En un metaanálisis realizado a partir de 7 estudios y que incluyó 759 pacientes y 820 controles, Xiang et al.¹⁸⁸ pusieron de manifiesto la asociación del alelo A con la enfermedad ($p=0,029$). Sin embargo, en otro metaanálisis que incluía estudios realizados en diversas enfermedades reumáticas autoinmunes, Lee et al.¹⁸⁹ concluyeron también que el polimorfismo rs1800682 estaba también asociado a las mismas, aunque en este caso, se encontró la asociación entre el alelo G y la presencia de LES ($p=0,025$) y de AR ($p=0,023$).

Dado que en algunos estudios los polimorfismos presentes en el gen FAS han mostrado su asociación con la AR, resulta lógico pensar que los polimorfismos presentes en el gen que codifica para su ligando, FASL, puedan estarlo también. En el presente estudio se ha evaluado la influencia del SNP rs763110 en el riesgo de desarrollar AR, sin obtener resultados que confirmen esta asociación. Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha por otros autores, aunque constituyen un número muy escaso, han coincidido al obtener resultados que sugieren la influencia de este SNP en el desarrollo de la enfermedad. El estudio más reciente, publicado en 2015 por Lee et al.¹⁸⁰, es un metaanálisis compuesto por 19 estudios. Los resultados muestran una asociación significativa del alelo T con la enfermedad ($p=0,006$). En 2013, Yildir et al.¹⁷⁹ ya habían asociado con la AR los genotipos heterocigotos portadores del

Discusión y conclusiones

alelo T (CT, $p=0,05$; TT, $p=0,002$). En la misma línea se situaban los resultados del estudio publicado en 2012 por Mohammadzadeh et al.,¹⁸⁷ que mostraban una frecuencia mayor del genotipo heterocigoto en el grupo de los casos, aunque sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas ($p=0,18$).

Al evaluar en nuestro trabajo la asociación de los polimorfismos presentes en TRAILR1 (rs20576) y TRAIL (rs2230229, rs12488654), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de genotipos y alelos entre el grupo de casos y el de controles sanos.

Hasta la fecha no hay disponibles otros estudios sobre la posible influencia de estos SNP en el desarrollo de la AR. Sin embargo, se ha estudiado un polimorfismo en el gen TRAILR1 diferente a los incluidos en los objetivos de nuestro estudio, el rs20575. Este polimorfismo no se ha asociado con el riesgo de padecer AR, aunque puede influir en la respuesta al tratamiento con infliximab.¹⁷⁸

Con frecuencia son varios los polimorfismos que se analizan simultáneamente en un gen o región de un gen. Entre los diferentes polimorfismos localizados en el mismo cromosoma y relativamente próximos entre sí suele observarse cierto grado de correlación o asociación estadística denominada desequilibrio de ligamiento. Si un polimorfismo está asociado a una determinada enfermedad, es posible que otros polimorfismos cercanos también estén relacionados con la misma enfermedad. Por ello, es interesante identificar el conjunto de alelos que se transmiten juntos en cada cromosoma. A este grupo de alelos que se transmiten conjuntamente se le denomina haplotipo. El análisis combinado de genotipos y haplotipos suele ser más informativo que cualquiera de los por separado.¹⁹⁰

En nuestro estudio se ha evaluado la asociación con la AR de todos los posibles haplotipos formados por las diferentes combinaciones de alelos presentes en los SNP estudiados en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL. Actualmente, hay todavía pocos trabajos publicados que evalúen la influencia de haplotipos en genes que participan en la regulación de la respuesta inmune o en la activación de la apoptosis en las enfermedades autoinmunes.

Discusión y conclusiones

Lu et al.¹⁹¹ llevaron a cabo un estudio con 552 casos y 718 controles para estudiar la asociación de polimorfismos presentes en FAS (rs2234767 y rs1800682) con la presencia de LES. El análisis reveló que el haplotipo GA estaba asociado significativamente con la enfermedad ($p=0,039$, $OR=1,184$, $IC95\%=1,009-1,391$). En nuestro trabajo no se incluyó el SNP rs2234767, por lo que no se pueden comparar directamente los resultados. Sin embargo encontramos un tendencia a la significación en la asociación del alelo T en rs1800682 con la AR ($p=0,09$), por lo que podría suponerse una implicación del mismo en ambas enfermedades. Aún así, con los datos publicados hasta el momento no es posible confirmar este dato. Serían necesarios más estudios que involucren un abanico más amplio de enfermedades autoinmunes y tamaños muestrales mayores para poder conocer si un mismo haplotipo puede influir en el mismo sentido en distintas enfermedades.

Al evaluar la asociación con la enfermedad de los haplotipos formados únicamente por los SNP estudiados en FAS Y FASL (rs1800682 y rs763110) no obtuvimos resultados significativos. Sin embargo, al realizar el análisis teniendo en cuenta todos los SNP estudiados en TRAILR1 (rs20576, rs2230229), TRAIL (rs12488654), FAS (rs1800682) y FASL (rs763110) obtuvimos resultados diferentes, lo que indica que el hecho de que un SNP determinado influya en la enfermedad puede estar condicionado por la presencia de otros SNPs en posiciones determinadas de otros genes, confirmando así la utilidad de los análisis por haplotipos en los estudios genéticos. Así, se observa que la combinación TC en rs1800682 y rs763110 es más frecuente en el grupo de los sujetos afectados de AR, por lo que podría suponerse que representa un factor de riesgo de padecer la enfermedad. Además, esta combinación coincide con la presencia del alelo A en la posiciones rs20576 y rs2230229 de TRAILR1 [AA-TC (%casos=33,2, %controles=21; $p=0,007$, $OR=2,026$ $IC95\%=1,205-3,406$), y AAGTC (%casos=26,7, %controles=17,4, $p=0,02$ $OR=1,941$ $IC95\%=1,096-3,438$)].

Por otro lado, teniendo en cuenta solamente los polimorfismos presentes en TRAILR1 (rs20576 y rs2230229), se observa que la combinación AA es más frecuente en los casos. Esto es así en todos los haplotipos que suponen diferencias significativas entre los grupos a excepción de dos, donde esta última combinación se presenta con mayor frecuencia en el grupo de los controles [AAG-T (%casos=15,6, %controles=24,4, $p=0,05$, $OR=0,566$ $IC95\%=0,314-1,019$) y AAGC- (%casos=19, %controles=29,1, $p=0,03$, $OR=0,552$ $IC95\%=0,320-0,952$)].

Discusión y conclusiones

Esta excepción puede ser debida a que estos dos haplotipos no contienen la combinación TC para los SNP presentes en FAS y FASL. La secuencia TC aparece con más frecuencia en el grupo de pacientes afectados de AR, y podría ser un factor de riesgo que influyera más en la susceptibilidad a la enfermedad que la presencia de AA en rs20576 y rs220229 de TRAILR1 en el conjunto del haplotipo.

Los estudios de asociación que tratan de relacionar los polimorfismos presentes en genes implicados en la apoptosis con la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes son recientes, mientras que están más avanzados en el campo de la oncología, donde se ha visto que pueden influir en el desarrollo de varios tipos de cánceres.^{192,193} También se han publicado resultados en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.¹⁹⁴

En relación al estudio farmacogenético cabe decir que las terapias biológicas han supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de la AR, aunque estos tratamientos presentan una eficacia parcial. De hecho, un porcentaje significativo de estos pacientes (40-60%) no responden o presentan una baja respuesta al tratamiento.^{101,148} Se cree que el principal factor implicado en esta variabilidad es el componente genético.

Existen anticuerpos monoclonales que son capaces de actuar bloqueando dianas moleculares involucradas en la patogenia de la AR. Determinados polimorfismos presentes en genes involucrados en estos procesos fisiopatológicos se han relacionado con diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos anti TNF, como es el caso del infliximab.^{170,171}

Infliximab se une tanto al receptor soluble del TNF- α como al de membrana, neutralizando sus efectos.⁹³ Es capaz de originar citotoxicidad en células que expresen TNF *in vitro*, así como de inducir la lisis celular vía citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) *in vivo*.^{95,96} Algunos de los cambios que ocurren en la membrana sinovial inflamada están relacionados con una respuesta apoptótica inferior a la normal en las células sinoviales, generándose un tejido hiperplásico y una acumulación de citoquinas proinflamatorias.^{59,62} Infliximab, mediante un mecanismo de acción secundario, induce apoptosis en monocitos y linfocitos T mediante la activación de una vía dependiente de caspasas.^{195,196,197} Así, los SNP

Discusión y conclusiones

presentes en genes que codifican para moléculas del sistema de receptores de muerte celular como TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL, son interesantes desde el punto de vista predictivo de la respuesta a infliximab.

Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios farmacogenéticos publicados sobre el tratamiento de la AR con fármacos anti TNF evalúan la influencia de SNP presentes en la región promotora del gen TNF en la respuesta a estas terapias. No hay publicados estudios farmacogenéticos en AR que incluyan los mismos polimorfismos que los estudiados en el presente trabajo, por lo que no es posible hacer una comparación directa de los resultados con la bibliografía disponible. Morales et al. han estudiado un SNP presente en TRAILR1 no incluido en nuestro trabajo, el rs20575. Los resultados publicados ponen de manifiesto que el genotipo CC está asociado a una mejor respuesta al tratamiento con anti-TNF en sujetos con AR y artritis psoriásica¹⁷⁷ mientras que el alelo G se asocia con peor respuesta.¹⁷⁸

En el presente estudio, al evaluar la distribución de genotipos y alelos en función de la respuesta a infliximab para los polimorfismos estudiados en TRAILR1, TRAIL, FAS y FASL no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes respondedores y el de no respondedores. Sin embargo, sí que se obtuvieron diferencias al realizar el análisis farmacogenético por haplotipos.

De los resultados cabe destacar la presencia de la combinación de alelos TT en el par ligando-receptor FAS y FASL (rs1800682 y rs763110) y la combinación AG en el par TRAILR1 (rs2230229) y TRAIL (rs12488654). En el análisis a los tres meses del inicio del tratamiento, estas secuencias aparecen juntas en los haplotipos AAGTT y -AGTT, y su presencia podría considerarse un predictor de mala respuesta al tratamiento con infliximab [AAGTT (%R=9,3, %NR=31,2, p=0,03) y -AGTT (%R=9,5, %NR=31,2, p=0,04)]. Además, la secuencia de alelos de estos haplotipos coincide, en parte, con la del haplotipo que contiene los alelos GTT en TRAIL, FAS y FASL, [A-GTT (%R=9, %NR=26,9, p=0,04)] el cual, en el análisis a los seis meses del inicio de la terapia con infliximab, aparece también con mayor frecuencia en el grupo de los pacientes no respondedores.

Discusión y conclusiones

Algunos autores han estudiado la influencia de estos polimorfismos en la respuesta a infliximab en otras enfermedades autoinmunes, como es el caso de la enfermedad de Crohn o la psoriasis, así como en la respuesta al tratamiento en otras enfermedades en las que está implicado de forma importante el sistema inmune, como es el caso del cáncer o de la esclerosis múltiple.

Cravo et al.¹⁹⁸ estudiaron en 242 pacientes los factores clínicos y genéticos que podrían influir en la respuesta a la terapia con fármacos biológicos en la enfermedad de Crohn. Estudiaron, entre otros marcadores, los SNP rs1800682 en FAS y rs763110 en FASL, sin encontrar relación de los mismos con la respuesta al tratamiento. El polimorfismo rs763110 en FASL fue estudiado también por Duricova et al.¹⁹⁹ en una cohorte de 82 pacientes pediátricos afectados de enfermedad de Crohn, en los que evaluaban la respuesta a largo plazo al tratamiento con infliximab, sin encontrar tampoco asociación entre dicho SNP y la respuesta al fármaco. Estos resultados van en la línea de los obtenidos en nuestro trabajo, y aunque no son directamente comparables por tratarse de enfermedades distintas, sí es cierto que ambas tienen una patología base de tipo inmune en común.

López-Gómez et al.²⁰⁰ realizaron un estudio de asociación de múltiples genes candidatos con la respuesta al tratamiento con interferón en pacientes con esclerosis múltiple, encontrando relación entre el genotipo CC de rs20576 en TRAILR1 y una mejor respuesta al tratamiento, en comparación con la respuesta asociada al alelo A ($p = 8,88 \times 10^{-4}$, OR = 0,30, IC95%=0,14-0,63).

En algunas enfermedades oncológicas se ha estudiado también el papel en la respuesta al tratamiento de determinados polimorfismos presentes en citoquinas proinflamatorias y en otras moléculas involucradas en la respuesta inmune, ya que se conoce que estas juegan un papel importante en el comportamiento tumoral. Respecto a los polimorfismos incluidos en nuestro estudio, Lima et al.²⁰¹ evaluaron la asociación de SNP presentes en FAS y FASL con la respuesta al bacilo de Calmette-Guérin, utilizado en el tratamiento del cáncer de vejiga y cuyo mecanismo de acción está basado en una activación inespecífica de la respuesta inmune. El genotipo CC en rs763110 de FASL se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad

Discusión y conclusiones

en comparación con la presencia del alelo T (media 71,5 vs 97,8 meses, $p = 0,030$). Además, se vio que el genotipo CC se asocia también con un mayor riesgo de fracaso al tratamiento (HR=1,922; IC 95%: [1,064-3,471]; $p=0,030$).

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto un efecto limitado de los polimorfismos en los receptores de muerte en la predicción de respuesta al tratamiento con infliximab aunque, a juzgar por los estudios de asociación de polimorfismos, parece que es el efecto combinado de estos polimorfismos lo que podría correlacionarse con la respuesta terapéutica.

Discusión y conclusiones

5.2 Conclusiones

1. Los polimorfismos estudiados (rs20576 y rs2230229 en TRAILR1, rs12488654 en TRAIL, rs180068 en FAS Y rs763110 en FASL) no han mostrado asociación con la susceptibilidad a padecer AR.

2. Se ha observado una tendencia a la significación en la asociación del alelo T en rs1800682 de FAS con el riesgo de AR.

3. Los haplotipos que incluyen los alelos T y C en las posiciones rs1800682 de FAS y rs763110 de FASL respectivamente, conjuntamente con el alelo A en rs20576 y rs2230229 de TRAILR1 se asocian con un mayor riesgo de padecer AR.

4. Los polimorfismos estudiados (rs20576 y rs2230229 en TRAILR1, rs12488654 en TRAIL, rs180068 en FAS Y rs763110 en FASL) no mostraron asociación significativa con la respuesta a infliximab a los tres, seis y doce meses desde el inicio del tratamiento.

5. Los haplotipos que incluye la combinación de alelos TT en rs1800682 de FAS y rs763110 de FASL, conjuntamente con la combinación AG en rs2230229 de TRAILR1 y rs12488654 de TRAIL se asocian a una peor respuesta al tratamiento con infliximab a los tres meses del inicio.

6. Los polimorfismos en genes relacionados con la apoptosis extrínseca parecen contribuir de forma combinada en la asociación con la respuesta al infliximab y podrían ser de utilidad en el manejo clínico de los pacientes AR tratados con este anticuerpo monoclonal.

Bibliografía

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Atrio AI, Pérez Gómez A, Movasat A, Turrión Nieves AI, Álvarez-Mon Soto M. Artritis reumatoide (I). Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2009;10(29):1921–6.
2. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol ISP. 2005 Oct;12(3):153–65.
3. Tercero Gutiérrez MJ, Olalla Herbosa R. Artritis reumatoide: clínica y arsenal farmacoterapéutico. Offarm Farm Soc. 2010;29(4):48–57.
4. Carmona. Epidemiología de la artritis reumatoide. Reumatol Clínica. 2002;29(3):86–9.
5. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatol Oxf Engl. 2002 Jan;41(1):88–95.
6. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of rheumatoid arthritis: update. Epidemiol Rev. 1990;12:247–52.
7. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clínica. 2011 Mar 1;06(Supl.3):33–7.
8. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. [Internet]. 2011. Available from: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580–8.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569–81.

Bibliografía

11. Sánchez Atrio AI, Pérez Gómez A, Cuende Quintana E, Bohórquez Heras C, Álvarez-Mon Soto M. Artritis reumatoide (II). Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2009;10(29):1927–32.
12. Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. Reumatol Clínica. 2011 Jan;7(1):68–71.
13. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002 Jan;29(1):62–7.
14. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007 Oct;21(5):907–27.
15. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007 Jan;66(1):70–5.
16. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003 Dec 16;108(24):2957–63.
17. Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012 Dec;64(12):1819–28.
18. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology. 2003 Feb 1;42(2):244–57.
19. Prevoo ML, van ’t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995 Jan;38(1):44–8.
20. Bernal Rivera L, Guerrero Aznar MD, Monzón Moreno A, Beltrán García M, Hernández Cruz B, Colmenero MA. [Effectiveness and safety of adalimumab and etanercept for rheumatoid

Bibliografía

arthritis in a third-level hospital]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. 2006 Aug;30(4):223–9.

21. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Aug;24(8):1477–85.

22. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Aug;21(4):663–75.

23. L. Pablos J, Canete JD. Immunopathology of Rheumatoid Arthritis. *Curr Top Med Chem*. 2013 Mar 1;13(6):705–11.

24. García de Vicuña Pinedo R, Ortiz Garca A. Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Mar;9(28):1805–14.

25. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):659–72.

26. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Sep 25;8(11):656–64.

27. Chen L, Lu Y, Chu Y, Xie J, Ding W, Wang F. Tissue factor expression in rheumatoid synovium: a potential role in pannus invasion of rheumatoid arthritis. *Acta Histochem*. 2013 Sep;115(7):692–7.

28. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Oct 1;45(2):170–9.

29. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30–7.

30. Huizinga TWJ. Genetics in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2002 Jun;4(3):195–200.

Bibliografía

31. Corr M, Firestein GS. The genetics of the target tissue in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Feb;28(1):79–94.
32. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Mar;9(3):141–53.
33. Bennett SR, Falta MT, Bill J, Kotzin BL. Antigen-specific T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Aug;5(4):255–63.
34. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007 Jun;7(6):429–42.
35. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3433–8.
36. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Nov;30(11):1205–13.
37. Viatte S, Plant D, Bowes J, Lunt M, Eyre S, Barton A, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1984–90.
38. Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 Dec;44(12):1336–40.
39. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661–78.
40. Kunz M, Ibrahim SM. Non-major histocompatibility complex rheumatoid arthritis susceptibility genes. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(2):99–114.

Bibliografía

41. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012 May;44(5):511–6.
42. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010 Jun;42(6):508–14.
43. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb 20;506(7488):376–81.
44. Seibl R, Kyburz D, Lauener RP, Gay S. Pattern recognition receptors and their involvement in the pathogenesis of arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Jul;16(4):411–8.
45. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 4^a ed. 2004.
46. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–19.
47. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557:87–99; discussion 100–1.
48. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1251–3.
49. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clínica.* 2011 Mar;6:20–4.
50. O’Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72 Suppl 2:ii111–5.
51. Isomäki P, Junttila I, Vidqvist K-L, Korpela M, Silvennoinen O. The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis: constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014 Nov 17;

Bibliografía

52. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6):503.e1–9.
53. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol.* 2006 Dec;18(6):650–5.
54. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan 1;54(1):38–46.
55. García-Lechuz Moya JM. Los agentes infecciosos en la etiopatogenia de las enfermedades reumáticas. *Reumatol Clínica.* 2008 Oct;4, Supplement 2:29–34.
56. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014 Jan 8;
57. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Feb;45(2):187–91.
58. Pundt N, Peters MA, Wunrau C, Strietholt S, Fehrmann C, Neugebauer K, et al. Susceptibility of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to FasL- and TRAIL-induced apoptosis is cell cycle-dependent. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R16.
59. Korb A, Pavenstädt H, Pap T. Cell death in rheumatoid arthritis. *Apoptosis Int J Program Cell Death.* 2009 Apr;14(4):447–54.
60. Anaya JM. Descripción Molecular del TNF- α . *Reumatología.* 2003;19(2):112–20.
61. Russo M, Mupo A, Spagnuolo C, Russo GL. Exploring death receptor pathways as selective targets in cancer therapy. *Biochem Pharmacol.* 2010 Sep 1;80(5):674–82.
62. Peng SL. Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Jan;45(1):26–30.

Bibliografía

63. Poddubnyy D, Song I-H, Sieper J. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Aug;27(4 Suppl 55):S148–51.
64. Spies CM, Burmester G-R, Buttgereit F. Analyses of similarities and differences in glucocorticoid therapy between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - a systematic comparison. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Aug;27(4 Suppl 55):S152–8.
65. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):142–6.
66. García-Magallón B, Silva-Fernández L, Andreu-Sánchez JL. Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2013 Sep;9(5):297–302.
67. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25;
68. Clemente D, Hernández-García C, Abásolo L, Villaverde V, Lajas C, Loza E, et al. Disminución del tiempo hasta el primer tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2007 Nov;3(6):245–50.
69. Haibel H, Specker C. Disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Aug;27(4 Suppl 55):S159–63.
70. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E, et al. [Descriptive study of the use of DMARD in patients with rheumatoid arthritis or persistent arthritis who start drug treatment in Spain (FIRST)]. *Reumatol Clin*. 2011 Apr;7(2):88–93.
71. Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou EK, Timpanidou M, Tsampoulas C, Tatsis CK, et al. Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jun;15(3):263–7.
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de metotrexato (Metoject 7.5 mg) [Internet]. 2013. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78632/FT_78632.pdf

Bibliografía

73. Mulero Mendoza J. [Rheumatoid arthritis treatment]. *Rev Clínica Esp.* 2004 May;204(5):273–82.
74. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2003 Jun;30(6):1182–90.
75. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2167–79.
76. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet.* 1999 Jan 23;353(9149):259–66.
77. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun;48(6):1513–20.
78. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1004–9.
79. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):944–51.
80. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 5;137(9):726–33.
81. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de leflunomida (ARAVA 10 mg). [Internet]. 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf

Bibliografía

82. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989 May 13;1(8646):1036–8.
83. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825–49.
84. Moreland, LW, Koopman, WJ. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
85. Sivera Mascaró F, Vela Casasempere P, Pascual Gómez E. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Enfermedades Sist Inmune I*. 2005 Mar;9(28):1822–9.
86. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573–86.
87. Braun J, Kalden JR. Biologics in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Aug;27(4 Suppl 55):S164–7.
88. Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S, et al. TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2007 Mar;74(2):148–54.
89. Genta MS, Kardes H, Gabay C. Clinical evaluation of a cohort of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha in the community. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2006 Jan;73(1):51–6.
90. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1063–74.
91. Gómez-Reino J. Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v31–7.

Bibliografía

92. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Aug 12;173(15):1416–28.
93. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1842–7.
94. Sánchez Atrio AI, Álvarez de Mon M. Tratamientos biológicos con actividad anti factor de necrosis tumoral alfa. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2008;10(23):1534–9.
95. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1594–602.
96. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3432–43.
97. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de etanercept (ENBREL 25mg) [Internet]. 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
98. Coenen MJH, Toonen EJM, Scheffer H, Radstake TRDJ, Barrera P, Franke B. Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* 2007 Jul;8(7):761–73.
99. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother.* 2000 Feb;34(2):161–4.
100. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de adalimumab (HUMIRA 40 mg) [Internet]. 2008. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

Bibliografía

101. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26–37.
102. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de golimumab (SIMPONI 50 mg) [Internet]. 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
103. Alonso A, González CM, Ballina J, García Vivar ML, Gómez-Reino JJ, Marengo JL, et al. Eficacia y seguridad de golimumab añadido a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Resultados del estudio GO-MORE en España. *Reumatol Clínica* [Internet]. [cited 2015 Jan 16]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X14001223>
104. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de certolizumab pegol (CIMZIA 200 mg) [Internet]. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
105. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012 Jul;51(7):1226–34.
106. Salgado E, Maneiro JR. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. *Med Clínica.* 2014 Nov 18;143(10):461–6.
107. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30275.
108. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafriilla B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ, et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clínica.* 2011 Nov 12;137(12):533–40.

Bibliografía

109. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122–7.
110. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1766–72.
111. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):380–6.
112. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Aug;41(1):71–80.
113. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Sep 5;308(9):898–908.
114. Sánchez Atrio AI, Álvarez de Mon M. Tratamientos biológicos con actividad anti factor de necrosis tumoral alfa. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2008;10(23):1534–9.
115. Chung S-J, Kim JK, Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36(11):2416–20.
116. Verhelst X, Orlent H, Colle I, Geerts A, De Vos M, Van Vlierberghe H. Subfulminant hepatitis B during treatment with adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;22(4):494–9.
117. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1352–5.

Bibliografía

118. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):887–95.
119. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DPM. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1538–43.
120. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug;20(4):757–90.
121. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de anakinra (KINERET 100 mg) [Internet]. 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf
122. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):614–24.
123. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1412–9.
124. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de tocilizumab (ROACTEMRA 20mg/ml) [Internet]. 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
125. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009 Feb 1;19(1):12–9.

Bibliografía

126. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):43–50.
127. Bykerk VP, Ostör AJK, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JAR, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1950–4.
128. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de abatacept (ORENCIA 125 mg y 250 mg) [Internet]. 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
129. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013 May;12(7):758–67.
130. Sharpe AH, Abbas AK. T-Cell Costimulation — Biology, Therapeutic Potential, and Challenges. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):973–5.
131. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayaiger S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1096–103.
132. Dougados M, Wells G, Schmidely N, Le Bars M, van Riel P, Aletaha D, et al. Evaluation of disease activity assessments in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: analyses of abatacept clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Apr;28(2):258–60.
133. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1826–30.

Bibliografía

134. Blüml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 1:S4.
135. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de rituximab (MABTHERA 100 mg) [Internet]. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
136. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol.* 2012 Dec;39(12):2238–46.
137. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):351–7.
138. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):559–70.
139. Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2004 Sep;5(9):669–76.
140. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):529–37.
141. Daudén Tello E. [Pharmacogenetics I. Concept, history, objectives and areas of study]. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2006 Dec;97(10):623–9.
142. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004 Oct 21;431(7011):931–45.
143. Torrades Oliva S. Farmacogenética: la medicina a la carta. *Offarm Farm Soc.* 2002;21(10):126–30.

Bibliografía

144. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet.* 2001;27(3):234–5.
145. Universidad de Navarra. Curso de genética molecular. Ligamiento no paramétrico y su utilización en genética humana [Internet]. 2012. Available from: <http://www.unav.es/ocw/genetica/tema4-4.html>
146. Schork NJ, Nath SK, Fallin D, Chakravarti A. Linkage Disequilibrium Analysis of Biallelic DNA Markers, Human Quantitative Trait Loci, and Threshold-Defined Case and Control Subjects. *Am J Hum Genet.* 2000 Nov;67(5):1208–18.
147. Ameen M, Smith CH, Barker JNWN. Pharmacogenetics in clinical dermatology. *Br J Dermatol.* 2002 Jan;146(1):2–6.
148. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2 Suppl):S126–35.
149. Walsh EC, Mather KA, Schaffner SF, Farwell L, Daly MJ, Patterson N, et al. An integrated haplotype map of the human major histocompatibility complex. *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):580–90.
150. Martínez A, Salido M, Bonilla G, Pascual-Salcedo D, Fernández-Arquero M, de Miguel S, et al. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr 1;50(4):1077–82.
151. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep;50(9):2750–6.
152. Verweij CL. Tumour necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Nov 1;58(suppl 1):I20–6.
153. Song GG, Bae S-C, Kim J-H, Lee YH. Association between TNF- α promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013 Dec 5;

Bibliografía

154. Rehman S, Akhtar N, Saba N, Munir S, Ahmed W, Mohyuddin A, et al. A study on the association of TNF- α (-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. *Cytokine*. 2013 Feb;61(2):527–31.
155. Durães C, Moreira CS, Alvelos I, Mendes A, Santos LR, Machado JC, et al. Polymorphisms in the TNFA and IL6 genes represent risk factors for autoimmune thyroid disease. *PLoS One*. 2014;9(8):e105492.
156. Seitz M, Wirthmüller U, Möller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007 Jan;46(1):93–6.
157. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1849–52.
158. Zeng Z, Duan Z, Zhang T, Wang S, Li G, Gao J, et al. Association between tumor necrosis factor- α (TNF- α) promoter -308 G/A and response to TNF- α blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2013 May 1;23(3):489–95.
159. Pavy S, Toonen EJM, Miceli-Richard C, Barrera P, Riel PLCM van, Criswell LA, et al. Tumour necrosis factor α -308G \rightarrow A polymorphism is not associated with response to TNF α blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec 4;annrheumdis117622.
160. Lee YH, Ji JD, Bae S-C, Song GG. Associations between tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) -308 and -238 G/A polymorphisms and shared epitope status and responsiveness to TNF-alpha blockers in rheumatoid arthritis: a metaanalysis update. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):740–6.
161. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate, Barton A, Worthington J, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*. 2008 Nov 15;17(22):3532–8.
162. Bao-zhao XIE, Jian-lin H, Ming-xia W, Shang-ling Z, Shuang-yan C, Qiu-jing W, et al. Influence of tumor necrosis factor-alpha promoter single nucleotide polymorphisms on clinical

Bibliografía

response to tumor necrosis factor blocker treatment in patients with rheumatoid arthritis from Guangdong Han population. *Chin J New Drugs Clin Remedies*. 2011;11:017.

163. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor α gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005 Apr 1;44(4):547–52.

164. Swierkot J, Bogunia-Kubik K, Nowak B, Bialowas K, Korman L, Gebura K, et al. Analysis of associations between polymorphisms within genes coding for tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors and responsiveness to TNF-alpha blockers in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 Mar;82(2):94–9.

165. Tolusso B, Pietrapertosa D, Morelli A, De Santis M, Gremese E, Farina G, et al. IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy. *Pharmacogenomics*. 2006 Jul;7(5):683–95.

166. Kaijzel EL, van Dongen H, Bakker AM, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Verweij CL. Relationship of polymorphisms of the Interleukin-1 gene cluster to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 2002 Feb;59(2):122–6.

167. Jung MY, Kang SW, Kim SK, Kim H-J, Yun DH, Yim S-V, et al. The interleukin-1 family gene polymorphisms in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2010 May;39(3):190–6.

168. Schotte H, Schlüter B, Drynda S, Willeke P, Tidow N, Assmann G, et al. Interleukin 10 promoter microsatellite polymorphisms are associated with response to long term treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4):575–81.

169. Latiano A, Palmieri O, Valvano MR, Bossa F, Latiano T, Corritore G, et al. Evaluating the role of the genetic variations of PTPN22, NFKB1, and FcGR11A genes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Oct;13(10):1212–9.

170. Cañete JD, Suárez B, Hernández MV, Sanmartí R, Rego I, Celis R, 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 Oct;68(10):1547–52.

Bibliografía

171. Morales-Lara MJ, Conesa-Zamora P, García-Simón MS, Pedrero F, Santaclara V, Perez-Guillermo M, et al. Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):518–20.
172. Goëb V, Dieudé P, Vittecoq O, Mejjad O, Ménard J-F, Thomas M, et al. Association between the TNFR11 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1056–62.
173. Komata T, Tsuchiya N, Matsushita M, Hagiwara K, Tokunaga K. Association of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*. 1999 Jun 1;53(6):527–33.
174. Ongaro A, De Mattei M, Pellati A, Caruso A, Ferretti S, Masieri FF, et al. Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T>G polymorphism predict the response grading to anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int*. 2008 Jul;28(9):901–8.
175. Vasilopoulos Y, Bagiatis V, Stamatopoulou D, Zisopoulos D, Alexiou I, Sarafidou T, et al. Association of anti-CCP positivity and carriage of TNFR11 susceptibility variant with anti-TNF- α response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Aug;29(4):701–4.
176. Sode J, Vogel U, Bank S, Andersen PS, Thomsen MK, Hetland ML, et al. Anti-TNF Treatment Response in Rheumatoid Arthritis Patients Is Associated with Genetic Variation in the NLRP3-Inflammasome. *PLoS ONE*. 2014 Jun 26;9(6):e100361.
177. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, Hernández MV, Pedrero F, Celis R, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2012 Dec;79(6):591–6.
178. Morales-Lara MJ, Conesa-Zamora P, Santaclara V, Torres-Moreno D, Pedrero F, Corral J, et al. Role of TRAILR1 and TNFR1A polymorphisms in the susceptibility and pharmacogenetics of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *J Transl Med*. 2010 Nov 25;8(Suppl 1):1–1.
179. Yıldır S, Sezgin M, Barlas İÖ, Türköz G, Ankaralı HÇ, Şahin G, et al. Relation of the Fas and FasL gene polymorphisms with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Jun 9;33(10):2637–45.

Bibliografía

180. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Association between the CTLA-4, CD226, FAS polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: A meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015 Jan 30;
181. Ferraccioli G, Tolusso B, De Santis M. Pharmacogenetic of antirheumatic treatments: clinical implications. *Pharmacogenomics J.* 2007 Feb;7(1):2–9.
182. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;45(6):525–38.
183. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990 Nov;49(11):916–20.
184. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):34–40.
185. Villaverde V, Balsa A, Cantalejo M, Fernández-Prada M, Madero MR, Muñoz-Fernández S, et al. Activity indices in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Nov;27(11):2576–81.
186. Kobak Ş, Berdeli A. Fas/FasL promoter gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2012;64(6):374–9.
187. Mohammadzadeh A, Pourfathollah AA, Tahoori MT, Daneshmandi S, Langroudi L, Akhlaghi M. Evaluation of apoptosis-related gene Fas (CD95) and FasL (CD178) polymorphisms in Iranian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2011 Aug 31;32(9):2833–6.
188. Xiang N, Li X-M, Wang G-S, Tao J-H, Li X-P. Association of Fas gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2013 Jan;40(1):407–15.
189. Lee YH, Bae S-C, 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 Dec;39(12):10671–9.

Bibliografía

190. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit.* 2005;19(4):333–41.
191. Lu M-M, Ye Q-L, Feng C-C, Yang J, Zhang T, Li J, et al. Association of FAS gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A case-control study and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2012 Sep;4(3):497–502.
192. Chen B, Liu S, Wang X-L, Xu W, Li Y, Zhao W-H, et al. TRAIL-R1 polymorphisms and cancer susceptibility: an evidence-based meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Sep;45(14):2598–605.
193. Heredia-Galvez B, Ruiz-Cosano J, Torres-Moreno D, Español I, Morales-Lara MJ, Pérez-Ceballos E, et al. Association of polymorphisms in TRAIL1 and TRAILR1 genes with susceptibility to lymphomas. *Ann Hematol.* 2013 Aug 20;
194. Edgünlü TG, Ozge A, Yalin OÖ, Kul S, Erdal ME. A Study of the Impact of Death Receptor 4 (DR4) Gene Polymorphisms in Alzheimer's Disease. *Balk Med J.* 2013 Sep;30(3):268–72.
195. Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003 Jun;124(7):1774–85.
196. Shen C, Maerten P, Geboes K, Van Assche G, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Infliximab induces apoptosis of monocytes and T lymphocytes in a human-mouse chimeric model. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2005 Jun;115(3):250–9.
197. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels H-G, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121(5):1145–57.
198. Cravo M, Ferreira P, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, et al. Clinical and genetic factors predicting response to therapy in patients with Crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J.* 2014 Feb;2(1):47–56.
199. Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, Hradsky O, Bronsky J, Adamcova M, et al. Infliximab dependency in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Apr 1;29(7):792–9.

Bibliografía

200. López-Gómez C, Pino-Ángeles A, Órpez-Zafra T, Pinto-Medel MJ, Oliver-Martos B, Ortega-Pinazo J, et al. Candidate Gene Study of TRAIL and TRAIL Receptors: Association with Response to Interferon Beta Therapy in Multiple Sclerosis Patients. PLoS ONE. 2013 Apr 29;8(4):e62540.

201. Lima L, Ferreira JA, Tavares A, Oliveira D, Morais A, Videira PA, et al. FASL polymorphism is associated with response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in bladder cancer. Urol Oncol. 2014 Jan;32(1):44.e1–7.

Anexos

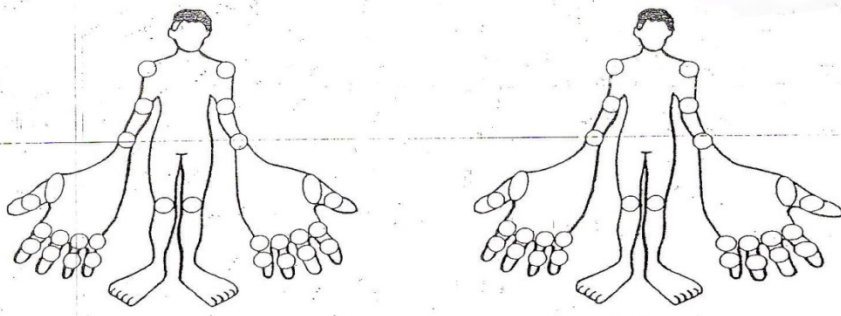
7 ANEXOS

Anexo 1. Índice 28-Disease activity score (DAS-28).

HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DEL ROSELL
SECCION DE REUMATOLOGIA

fecha: _____

na: _____

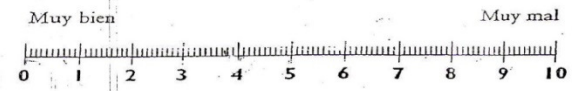


Nº ARTICULACIONES DOLOROSAS

Nº ARTICULACIONES TUMEFACTAS

Valoración global de la enfermedad: (0-100)

Muy bien Muy mal



VSG _____ mm/1^ªh

SG _____ mm (ver pág. siguiente autoadministrada por el paciente)

$DAS\ 28 = 0,56 \sqrt{\quad} + 0,28 \sqrt{\quad} + 0,70 \ln \quad + 0,014 \quad$

DAS 28 = _____

Definición de la Actividad de la Enfermedad según la DAS 28 en pacientes con Artritis Reumatoide:

| | |
|-------------------------------------|----------------------|
| Baja actividad de la enfermedad | : DAS 28 ≤ 3,2 |
| Moderada actividad de la enfermedad | : 3,2 < DAS 28 ≤ 5,1 |
| Alta actividad de la enfermedad | : DAS 28 > 5,1 |

Un cambio de 1,2 en el nivel basal en la DAS 28 es una reducción estadísticamente significativa en la actividad de la enfermedad.

Estado de respuesta según la DAS 28


Pacientes de respuesta buena: Pacientes con un cambio significativo (> 1,2) y actividad baja de la enfermedad (DAS 28 ≤ 3,2).

Pacientes de respuesta moderada: Pacientes con un cambio significativo (> 1,2) y actividad moderada o alta de la enfermedad (DAS 28 > 3,2) o Pacientes con un cambio significativo (≤ 1,2 y > 0,6) y actividad baja o moderada de enfermedad (DAS 28 ≤ 5,1).

Pacientes no respondedores: Los pacientes restantes.

Anexos

Anexo 2. Modelo de consentimiento informado

| | | |
|---|-------------------------------------|---|
|  | CONSENTIMIENTO INFORMADO |  |
| Hospital General Universitario Santa Lucía Servicio de Anatomía Patológica BANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS C/Mezquita S/N, 1 ^a planta. 30202 Cartagena ☎ 968 128600 | | Apellidos: |
| | | Nombre: |
| | | Nº H ^a CL.: |
| | | Nº S.S.: |

USO DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA INVESTIGACIÓN

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.

FINALIDAD

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. 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. El avance de la medicina necesita de la investigación y la investigación necesita de tejidos humanos normales y patológicos. La finalidad es dotar de tejido humano que no sea necesario para el diagnóstico de los pacientes a los investigadores.

Anexos

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

Parte de esta muestra biológica será recogido de manera idónea para su utilización en Investigación Biomédica, pasando a formar parte del Biobanco del Hospital. 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. 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. Si fuese necesario acceder a otros datos recogidos en su Historia Clínica, se realizaría por personal específicamente autorizado por el Hospital. 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. Los protocolos de actuación definidos para esta colaboración con la investigación están aprobados por los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital.

EFFECTOS SECUNDARIOS

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.

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.

Anexos

DECLARACIONES Y FIRMAS

1º PACIENTE

Yo,.....
....., 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,.....
....., con D.N.I....., 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:/...../.....

Anexos

3º PERSONAL QUE HA INFORMADO DEBIDAMENTE AL PACIENTE

Dº/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: / /

Los resultados del presente trabajo han sido presentados en los siguientes congresos y jornadas:

- **I Jornadas de Investigación y Doctorado: Calidad y acreditación. Escuela Internacional de Doctorado de la UCAM. Murcia, junio de 2015.**

“Factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a padecer artritis reumatoide y con la variabilidad en la respuesta al tratamiento con infliximab”.

- **58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, octubre de 2013.**

“Estudio farmacogenético sobre el efecto de los polimorfismos rs12488654 en el gen TRAIL, rs1800682 en el gen FAS y rs763110 en el gen FASL en la variabilidad de respuesta a infliximab en pacientes con artritis reumatoide”.

- **57º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Bilbao, octubre de 2012.**

"Estudio farmacogenético por haplotipos del efecto de los polimorfismos rs20576 y rs12488654 en el gen TRAILR, rs1800682 en el gen FAS y rs763110 en el gen FASL en la variabilidad de respuesta frente a infliximab en pacientes con artritis reumatoide".

- **38º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Zaragoza, mayo de 2012.**

“Estudio farmacogenético sobre el efecto de los polimorfismos rs20576 y rs2230229 en el gen de TRAILR1 en la variabilidad de respuesta frente a infliximab en pacientes con artritis reumatoide”.