

Don Javier del Pino Montes, Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca

Don César Hernández García, Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid, Facultativo especialista del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

CERTIFICAN

Que Doña Ruth López González, Licenciada en Medicina de Salamanca, Especialista en Reumatología, ha realizado bajo mi nuestra tutela y dirección la presenta Tesis Doctoral.

Y para que conste, firmo la presente en Salamanca a 23 de Junio 2011

Dº. Javier Pino Montes

Dº César Hernández García

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Factores asociados a la aparición Acontecimientos Adversos en
pacientes con Artritis Reumatoide tratados con fármacos Anti-TNF**

TESIS DOCTORAL

Elaboración: Ruth López González

Directores: Javier del Pino Montes y César Hernández García

Salamanca 2011

Agradecimientos:

Al Dr Javier del Pino Montes, por creer en mí para el trabajo diario y para poder llegar a buen puerto la realización de este trabajo, por su paciencia, su actitud de apoyo y cariño constante, por saber ser jefe y compañero, es un placer trabajar a tu lado. Por todo lo que nos queda por trabajar, disfrutar y sonreír, gracias.

Al Dr César Hernández: agradecerte sinceramente el trabajo desde el primer momento, la idea, el diseño, revisiones imposibles, entre el Clínico, las Mercedes, on-line, etc, nunca tendré lo suficiente para agradecértelo. Gracias por dedicarme el tiempo que no tenías. Gracias por hacerme ver qué hay más allá de la reumatología, del hospital. Da gusto trabajar/estar a tú lado, aprendo mucho muchísimo. Por muchos momentos más y por seguir compartiendo este camino.

Al Dr Juan Ángel Jóver y el servicio de Reumatología del Hospital Clínico de Madrid, por dármelo todo: disposición, actitud de trabajo, tiempo. Por hacerme sentir orgullosa de pertenecer a ese grupo, su forma de ver la medicina me alienta diariamente a mejorar, formarme y seguir avanzando con seguridad y fortaleza.

A todos y cada uno de los adjuntos de Reumatología del Hospital Clínico de Madrid, mis jefes en el periodo de residencia y posteriormente compañeros de trabajo: Dra Esperanza Pato, Dra Pilar Macarrón, Dra Lydia Abásolo, Dra Concha Morado, Dra Cristina Lajas, Dra Cristina Vadillo, Dra Margarita Blanco, Dr Benjamín Fernández, Dra Gloria Candelas, Dra Maria Angeles Matías. He aprendido mucho de vosotros y os llevo cada día en mi trabajo, es un placer seguir sintiéndose parte importante de ese grupo. AL personal de enfermería administrativo e informático: gracia por toda vuestra ayuda y cariño.

A mis residentes mayores.: mi amiga Dra Estibaliz Loza, el mejor ejemplo de trabajo, honradez y bondad del mundo de la Reumatología; al Dr Enrique Judez y Dr Daniel Clemente, gracias por todos los ratos compartidos entre consultas, sesiones y guardias.

Y por su puesto a mis pequeños Dra Cristina Martínez Prada, gracias por todo lo compartido, seguiremos poco a poco. Y por supuesto Dr Luís Rodríguez y Dra Patricia López.

A mis compañeros y amigos de residencia los doctores: Laura Mao, Beatriz Valle, Juncal Perez-Somarriba, Elena Tevar, Fernando Baquedano, Sara Santos, Nere Bilbao, Rocio Segoviano.. por todo lo vivido, por seguir cumpliendo sueños, viajes, cenas, guardias.. por seguir avanzando juntos, por todo lo que nos queda por compartir.

A mis jefes de la antigua Interna I del Hospital Clínico Universitario de Madrid el Dr Cigüenza, Dr Antolin, Dr Vaquez, Dr Aboin, Dr Calvo, por ser los primeros en enseñarme este mundo de la medicina, pero sobretodo por todo el cariño que recibí y recibo cada vez que coincidimos, gracias de veras.

A mis compañeros y amigos del Hospital Universitario de Salamanca: Dr Montilla, Dra Gómez, Dra Sánchez: gracias por todo, es genial trabajar con vosotros, por lo que nos reimos, compartimos y aprendemos. Por que la actitud del día a día hace que todo sea tan tan fácil. Os debo una.

A mis abuelos, Manuel, Dominica, Hebert y Maria: por haber luchado tanto, tanto, por haberme sonreído y querido tanto, por ir conmigo en este viaje, siempre os llevo conmigo y es un orgullo.

A mis padres, porque siempre me han sabido querer, me han transmitido la importancia del trabajo, la constancia y del cariño, porque esto no sería posible sin vosotros, porque soy muy feliz, porque el camino sigue, por mil triunfos más y porque este sin duda es uno más vuestro.

A mi hermano, por serla parte buena de mi!! por ayudarme a ser fuerte desde pequeña al intentarte vencer cada día, por cuidarme y quererme como nadie con mis defectos y virtudes, por estar casi tan orgullo de mi como yo lo estoy de ti.

A mi familia: padrinos, tíos, primos.. Por esas risas, os seguiré cantando si hace falta!! Por seguir compartiendo vida, porque es maravilloso sentirse dentro del “gen” grupo López y González, estoy muy orgullosa y feliz de todos vosotros. A Deb&Joe Costa.

A mis amigos y amigas de siempre, pocos, pero tan maravillosos: Elisabet, Clara, Bea Gamazo, Laura García, Gabriela Guillen, Bea García, Patricia Hidalgo; y a mis clásicos: Lorena, Sera, Mary, Alvaro, Rubén, Oscar, Alberto, gracias por quererme tal y como soy, gracias por darme un abrazo cuando menos lo merecía; es maravilloso seguir juntos después de casi 20años!!! Y por supuesto por las nuevas incorporaciones (Sofía, Manuel, Nacho, Rosa, Álvaro, Adrián) y los que nos quedan!! Ojala sigamos compartiendo vida,

Porque hoy es siempre todavía y toda la vida es ahora, gracias a todos.

A mis padres

RESUMEN

TÍTULO: “Factores asociados a la aparición Acontecimientos Adversos en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con fármacos Anti-TNF”

INTRODUCCIÓN:

El desarrollo de las terapias biológicas, basadas en anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas específicas solubles o de membrana, ha supuesto un avance notable en el tratamiento de diferentes enfermedades. Así, la inhibición del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), una citocina con actividad proinflamatoria que participa tanto en el inicio como en la perpetuación de los procesos inflamatorios y proliferativos sinoviales en pacientes con artritis reumatoide (AR), ha demostrado ser un procedimiento sumamente eficaz en el tratamiento de esta enfermedad.

Es conocido que los pacientes que entran en los ensayos clínicos son cualitativamente distintos que los pacientes que finalmente reciben un determinado tratamiento en la práctica habitual por lo que los resultados de los ensayos clínicos no son directamente extrapolables. Por ello, más allá de la eficacia y seguridad demostrada en ensayos clínicos con fármacos anti-TNF α , existen algunos aspectos cuyo análisis puede ayudar a optimizar el tratamiento con estos fármacos en la práctica diaria diaria. En primer lugar, una parte considerable de los pacientes tratados con fármacos anti-TNF α presentan actividad inflamatoria a pesar de la terapia, es decir, no responden al tratamiento o dejan de responder tras un periodo de tiempo. En segundo lugar, el tratamiento con fármacos anti-TNF α no está exento de complicaciones (riesgo cardiovascular, infección, osteoporosis, y tumores linfoproliferativos), por lo que la selección de pacientes con

mayor probabilidad de respuesta significativa y menor probabilidad de complicaciones atribuibles o no al tratamiento puede optimizar el manejo general de estos pacientes.

Además, el conocimiento de dichas complicaciones en una población general de pacientes tratados en la práctica diaria y su relación con otros factores puede ayudar a ajustar nuestros sistemas de seguimiento en estos pacientes. Por último, la optimización de estos aspectos puede contribuir significativamente a mejorar la relación coste/beneficio del tratamiento con anti-TNF α en pacientes con AR.

OBJETIVOS:

El objetivo de este estudio es analizar los acontecimientos adversos acaecidos en una cohorte de pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF α en la práctica diaria y su asociación con factores genéticos, clínicos o sociodemográficos.

GRADO DE INNOVACIÓN PREVISTO:

Los fármacos anti-TNF α son eficaces en comparación con placebo en pacientes con AR que no responden a otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Existe un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes tratados con estos fármacos. Los resultados de las evaluaciones económicas publicadas sobre los tratamientos anti-TNF son variables. Mientras algunos trabajos sugieren que caen dentro de los rangos de coste-efectividad aceptables, otros los sitúan en rangos inaceptablemente altos. Se prevé que los resultados de este trabajo ayuden a identificar factores que en la práctica

diaria se asocien con un mayor éxito global del tratamiento anti-TNF α lo que a su vez puede redundar en una mejor selección de los pacientes candidatos al tratamiento y, por ende, una mejor relación coste-efectividad.

PLAN DE TRABAJO:

Cohorte retrospectiva observacional de pacientes diagnosticados de AR y tratados con fármacos anti-TNF desde 1999 hasta 31 de Diciembre de 2005 en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos Madrid, para poder determinar sobre esta los factores asociados con al aparición de Acontecimientos Adversos.

Se incluyen así mismo la obtención del DNA a partir de sangre periférica de un total de 71 pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con anti-TNF. Se realiza el análisis de estos genes, demostrada su implicación en el proceso inflamatorio inmune de la AR. Se hizo un estudio descriptivo de cada una de las variables analizadas y el estudio estadístico.

ÍNDICE

I. JUSTIFICACIÓN

II. INTRODUCCIÓN

II.1 EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

II.2 SUSCEPTIBILIDAD DE DESARROLLAR LA ARTRITIS REUMATOIDE

2.1 Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)

2.2 Epítipo compartido

2.3 Genes de susceptibilidad no HLA

2.4 Genes candidatos

II.3 ETIOPATOGENIA

II.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1 Signos y síntomas articulares

4.2 Manifestaciones extrarticulares

II.5 DATOS DEL LABORATORIO Y RADIOLÓGICOS

II.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ARTRITIS REUMATOIDE

II.7 EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

II.8 TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

8.1 Comorbilidad Asociada

8.2 Fármacos anti-TNF

III. HIPÓTESIS

IV. OBJETIVOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. DEFINICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

1.2 SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

1.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

- a. **Variables socio-demográficas**
- b. **Variables Clínicas**
- c. **Variables del tratamiento**
- d. **Variables de los Acontecimientos Adversos**
- e. **Variables genéticas**
 - e.1 PROCESO DE OBTENICIÓN DE MUESTRAS GENÉTICAS
 - e.2 SELECCIÓN DE GENES A ANALIZAR

V. 2. RECOGIDA DE DATOS

V. 3. ANÁLISIS DE DATOS

VI. RESULTADOS

VI. 1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

VI. 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

VI. 3 CARACTERÍSTICAS DEL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

VI. 4 RELACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS CON LOS ANTI-TNF EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

VI. 5 RELACIÓN DE LOS MARCADORES GENÉTICOS EN RELACIÓN RESPUESTA A LOS ANTI-TNF EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

VI. 6 RELACIÓN DE LOS MARCADORES GENÉTICOS Y LOS DIFERENTES ANTI-TNF EN RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE AA EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO

VII. DISCUSIÓN

VIII. CONCLUSIONES

IX. BIBLIOGRAFÍA

X. ANEXO

XI. ABREVIATURAS

XII. PUBLICACIONES PRESENTADAS EN BASE ESTE TRABAJO

I. JUSTIFICACIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter sistémico que presenta una prevalencia de aproximadamente un 1% de la población general, en España alcanza un 0,5% con un intervalo de confianza de un 0,3-0,9%¹; La enfermedad se caracteriza clínicamente dolor y tumefacción articular, que sigue habitualmente un curso crónico. Desde que Garrod acuñó el término de artritis reumatoide en 1859² han sido muy numerosos los estudios realizados para conocer de forma precisa la etiopatogenia y mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. Sin embargo, y a pesar de todos estos esfuerzos, continúa siendo una enfermedad de origen desconocido.

Sobre la susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad, han sido descritos una serie de genes identificados como factores de riesgo; la asociación más relevante descrita es la del epítipo compartido, región hipervariable de la cadena HLA-DR- β , cuya presencia se ha asociado con una mayor incidencia de la enfermedad; por otro lado la presencia de microsatélites y de polimorfismo de un único nucleótido se han asociado a una mayor prevalencia de la enfermedad, o enfermedad más agresiva; e incluso se ha descrito en relación con el promotor de la molécula del TNF- α con una adecuada respuesta a tratamiento.³⁻⁵

La base patogénica de la enfermedad se basa en la disregulación inmunológica, centrada en: (a) una respuesta inmune exacerbada, originada por una infiltración

articular de células T activadas, macrófagos, células B y células dendríticas, (b) hiperplasia de las células de la membrana sinovial y (c) una apoptosis disregulada.^{6,7} .

Provocando como resultado la lesión característica de la AR: formación de pannus a nivel del cartílago articular, que consiste en un tejido de granulación compuesto por fibroblastos, vasos sanguíneos y diferentes tipos de células inflamatorias. Esta lesión provoca la invasión y destrucción del cartílago articular provocando una lesión patogénica con una secundaria e irreversible disfunción articular desde el inicio de la actividad de la AR.

Por tanto, esta enfermedad resulta de la compleja interacción de un mecanismo primario: activación antígeno dependiente de las células T; que provocan una respuesta inmune basada en la estimulación de células endoteliales (células B, macrófagos, células dendríticas) que producen la liberación de citoquinas y proteasas por medio de los macrófagos y células fibroblásticas; provocando una lesión persistente a nivel del tejido sinovial, junto con una degradación posterior del cartílago y hueso adyacente; que se traduce a nivel clínico en dolor, tumefacción e impotencia funcional.

Pero un aspecto que dificulta el estudio de la AR es que existe una importante distancia entre las fases iniciales de la patogenia y sus consecuencias sobre el individuo, por lo que es plausible que los mecanismos de interacción celular y molecular que median la patogenia sean distintos en las fases de iniciación, perpetuación y daño tisular. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que la acción proinflamatoria de las citoquinas guardan una relación directa con la actividad de la AR, permitiendo así el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y por ende un mejor manejo de la enfermedad.

Y al no existir un mecanismo patogénico bien establecido, no existe un tratamiento específico de la enfermedad, se han manejado fármacos inmunorreguladores, desde los más antiguos antineoplásicos alquilantes, pasando por los fármacos citotóxicos y no citotóxicos análogos de las purinas; se sabe que su uso preciso y precoz, permite el control de la actividad de la enfermedad e intenta evitar el desarrollo de deformidades articulares irreversibles que provoquen la pérdida de la capacidad funcional del paciente.

En los últimos años, se ha producido el desarrollo de diferentes terapias basadas en anticuerpos monoclonales dirigidos hacia dianas solubles específicas o receptores de membrana. Así, la inhibición farmacológica del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) citocina con actividad proinflamatoria, determinado como responsable del inicio y perpetuación de los procesos inflamatorios y proliferativos a nivel sinovial de las articulaciones de los pacientes con AR. De hecho, en el momento actual, dicho grupo farmacológico ha provocado un cambio sustancial en tratamiento así como la actitud terapéutica, más estricta y agresiva de los pacientes con AR.

Este estudio presenta el manejo y la respuesta de este grupo farmacológico en un hospital terciario, durante los cinco primeros años de introducción en el mercado, en un grupo poblacional: pacientes que presentan una AR agresiva y de largo tiempo de evolución, que han precisado la administración de numerosos fármacos. Para poder obtener así información relevante de uso de éstos fármacos en condiciones de práctica clínica habitual y así poder describir su eficacia como los factores asociados al desarrollo de acontecimientos adversos independientemente de los factores individuales o del enfermedad de base.

Este trabajo podrá así repercutir en poder facilitar que los clínicos podamos optimizar el manejo terapéutico y minimizar el riesgo de acontecimientos adversos a lo largo de la enfermedad.

II. INTRODUCCIÓN

II. 1. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La prevalencia de la AR alcanza e 1% de la población general, presentando una mayor incidencia en mujeres, relación 3:1 respecto a los varones. Su inicio es más frecuente entre el cuarto y quinto decenio de la vida.

La influencia genética en la etiología está avalada por los estudios realizados en gemelos (Finlandia y Reino Unido), comparado con la prevalencia del 1% en la población general, los hermanos o gemelos dicigotos de un paciente con AR tiene el 4% de riesgo de desarrollar a enfermedad, y en los gemelos monocigóticos la concordancia es de 15- 30 % ^{8,9}. Es destacable el alto riesgo de concordancia para desarrollar la enfermedad que se observa en gemelos que presentan los dos alelos de antígeno leucocítico humano (human leukocyte antigen, HLA) vinculados a la propia enfermedad autoinmune.

Los principales factores de riesgo genético conocidos para la AR son el alelo HLA-DR4 (DRβ1-0401) y los alelos relacionados del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, inicialmente se ha demostrado que hasta el 70% de los pacientes con AR presenta el HLA-DR4 en comparación sólo con el 28% de individuos control. Ha sido descrita también cierta asociación de la enfermedad con el HLA-DR1 (DRβ1-0101).

Se calcula que el riesgo individual de padecer AR en una persona con HLA-DR4 (DRβ1-0401) y HLA-DR1 (DRβ1-0101) es de 35y 20% respectivamente, mientras que la presencia de ambos alelos eleva incluso más el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Del mismo modo se ha descrito que las características clínicas de la enfermedad se relaciona con el fenotipo HLA; así pues la enfermedad con carácter agresivo e inicio precoz, y con manifestaciones extraarticulares son más frecuentes en los pacientes con HLA-DR4 (DR β 1-0401) mientras que los cuadros de avance más lentos se suele asociar a HLA-DR1 (DR β 1-0101).

Por tanto no sólo los genes HLA contribuyen a la predisposición genética, también influyen en la agresividad de la enfermedad y está en duda si condicionan la respuesta a determinados grupos farmacológicos, entre estos han sido descritos: los genes que controlan la expresión de los receptores antigénicos de las células T y de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas.

De todos modos los factores genéticos no explican por sí solos la incidencia de la AR, lo que sugiere la participación en su etiología de factores ambientales, de hecho ha sido recientemente descrita la asociación del hábito tabáquico y el aumento de la prevalencia de la enfermedad.¹⁰

II. 2. SUSCEPTIBILIDAD DE DESARROLLO DE LA AR.

Sobre la base de la interacción entre factores ambientales y genéticos se describe la complejidad de la etiología de la AR. Los datos epidemiológicos sugieren que la AR tiene una heredabilidad del 50%, de la cual aproximadamente la mitad puede ser atribuida a los genes del HLA ¹¹.

De hecho los estudios de asociación intentan identificar variantes genéticas subyacentes en las enfermedades humanas. Los SNP (*single nucleotide polymorphism*)

o polimorfismos de un solo nucleótido, son marcadores frecuentes, estables y fáciles de genotipar por las técnicas actuales; las secuencias polimórficas repetidas, particularmente los microsatélites, son marcadores con una menor frecuencia en el genoma pero su alta heterocigocidad los hace altamente informativos y unos candidatos atractivos para este tipo de estudios ¹².

Por tanto, tal vez en un futuro próximo, tal vez, podría predecirse la respuesta a unas terapias específicas según la variabilidad genética individual. Basados en esta posible respuesta se han iniciado diversos estudios en relación de determinados genes que predicen la severidad de la enfermedad y así, de esta forma, podríamos optimizar la respuesta, minimizar los acontecimientos adversos asociados a la medicación preescrita y mejorar a calidad de vida a los pacientes.

2.1 Complejo principal de histocompatibilidad

Los genes que componen el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) se estudiaron por primera vez en ratón. Es conocido que las moléculas codificadas por los genes del MHC tienen una gran influencia en la respuesta inmune, y la asociación entre alelos concretos del MHC con enfermedades autoinmunes específicas. De hecho los genes del MHC se expresan de manera codominante en cada individuo, ya que esto aumenta al máximo el número de moléculas de MHC disponibles para ligar péptidos y presentarlos a las células T.

Localización y estructura del MHC: El locus MHC está situado en el brazo corto del cromosoma 6, concretamente en la región citogenética 6p21. Por orden centrómero a telómero, el HLA se subdivide en tres clases o regiones ¹³ (Figura 1).

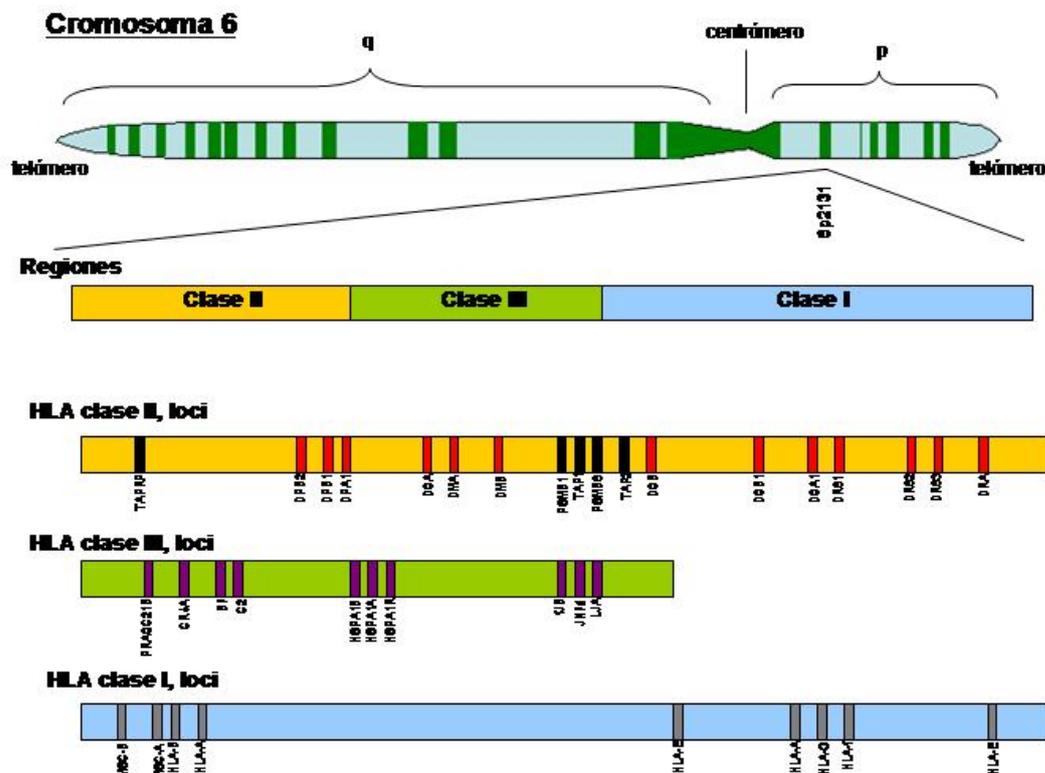
Clase II Constituida por genes que codifican para las moléculas de clase II, encargadas de presentar péptidos a los linfocitos CD4+. Entre estos destacan los loci HLA-DR y DQ.

Clase III Alberga genes cuyas proteínas intervienen en distintas reacciones del sistema inmunitario. Entre otros, se encuentran algunos genes del complemento (C2, C4, Bf), el gen del factor de necrosis tumoral, la linfoxina, el gen IKBL y el gen HSP70.

Clase I Formada por genes que codifican para moléculas de clase I, HLA-A, HLA-B, HLA-C, entre otros, cuyas formas clásicas son las responsables de la presentación peptídica a los linfocitos CD8+.

El fenómeno mediante el cual algunos alelos que se encuentran en distintos loci se presentan juntos con mayor frecuencia de la que cabría esperar por azar se denomina desequilibrio de ligamiento; estos alelos forman haplotipos diferentes. Ciertos haplotipos extendidos del MHC muy conservados en la especie humana, reciben una designación numérica.

Figura 1: Genes HLA



La molécula de clase II HLA-DR

El estudio de la estructura y complejidad del MHC ¹⁴, junto con el hallazgo de la capacidad presentadora de péptidos de las moléculas de clase I y clase II, ha permitido establecer diferentes hipótesis para explicar las asociaciones encontradas entre ciertos alelos del HLA y determinadas enfermedades autoinmunes como son: el alelo de clase I HLA-B27 y la espondilitis anquilosante ¹⁵, el DR3 y el lupus eritematoso ¹⁶, o el DR2 y la narcolepsia ¹⁷.

Ningún gen individual proporciona tanta fuerza de asociación con la AR como la región HLA. El alelo asociado podría estar simplemente en desequilibrio de ligamiento con el gen “responsable” y heredarse junto con él. Pero también se postula que el propio alelo asociado podría directamente jugar un papel patogénico clave. Se sabe que diferentes alelos del gen DRB1, que codifica la cadena beta de la molécula de clase II

DR, otorgan a dicha molécula la capacidad de unirse a diferentes péptidos. Bien podría pensarse que la unión a un péptido derivado de un autoantígeno fuera un factor desencadenante de la respuesta inmune.

2.2 Epítoto compartido

La diferente asociación de la AR con los subtipos de HLA-DR tienen en común el denominadizo *epítoto compartido*, una secuencia particular de aminoácidos (residuos 67-74: LLEQKRAA en HLA **DRB1*0401**; LLEQRRAA en ***0404**, ***0405** y ***0101**; y LLERRAA en ***1001**) localizada en la tercera región hipervariable de la cadena HLA-DR ¹⁸, que comparten todos los alelos de riesgo. Y es muy relevante destacar que este rasgo estructural se localiza en una posición que puede influir tanto en la unión del péptido como en las interacciones del receptor de la célula T con la molécula DRB1, de hecho se ha sugerido que un determinado antígeno peptídico, o grupo de antígenos relacionados, pueden estar implicados en la iniciación o la propagación del proceso inflamatorio de la AR.

Se ha descrito que el epítoto compartido influye no solo en la susceptibilidad, sino en la gravedad. Por ejemplo, aproximadamente el 90% de los europeos con AR poseen al menos uno de los HLA-DR que portan el epítoto compartido, y esos pacientes tienen un riesgo mayor de enfermedad severa (seropositiva, erosiva, y extraarticular)¹⁹. Se ha postulado que otros patrones de aminoácidos en la región 67-74 del HLA pueden ser protectores contra la AR ²⁰. Hoy por hoy, aunque numerosos genes contribuyen al

riesgo individual de desarrollar AR, los alelos de la molécula HLA-DRB1 son, los más robustos y reproducibles como para poder ser aplicados en breve en la clínica diaria. Fundamentalmente para aquellos predecir aquellos pacientes candidatos a presentar una enfermedad más severa, para poder realizar una intervención terapéutica más óptima y agresiva.

El alelo HLA – DR4 esta presente en aproximadamente el 70% de los pacientes blancos con AR de Norteamérica y Europa, comparado con la prevalencia del 28 % en la población sin AR ²¹. En otras poblaciones como los judíos israelíes, la AR está asociada con HLA-DR1.

Se debe señalar que la asociación específica de determinados alelos del HLA, a diferencia de los reactantes de fase aguda, están estables a lo largo del tiempo, sin presentar fluctuaciones asociadas a la actividad de la enfermedad o tipo de tratamiento recibido.

2.3 Genes de susceptibilidad no HLA

Aunque la contribución de los alelos de HLA-DRB1 para predisponer a AR es clara, los genes del HLA solamente explican el 30% del riesgo asociado con la enfermedad, debido a esto se cree que otros genes no HLA pueden jugar un papel relevante en la AR.

2.4 Genes candidatos

En los estudios de asociación, los genes candidatos pueden ser seleccionados basándose en su implicación en los mecanismos patogénicos de la enfermedad (genes candidatos funcionales) o por su localización en regiones genómicas en las que se haya observado previamente ligamiento a la enfermedad (genes candidatos posicionales).

Aunque se ha estudiado un elevado número de polimorfismos en genes que se creen implicados en la patogénesis de la AR, los resultados son a menudo contradictorios y pocos estudios han sido replicados. Así mismo en ocasiones se obtienen resultados falsos positivos, por esta razón, es conveniente replicar los estudios iniciales, (si es posible usando poblaciones mayores), para confirmar las verdaderas asociaciones genéticas.²²

II. 3. ETIOPATOGENIA

Se ha sugerido que esta enfermedad sea una manifestación de la respuesta del hospedador, con predisposición genética, a una agente infeccioso; y dada la amplia distribución de la AR por todo el mundo el microorganismo infeccioso debería de ser ubicuo: se ha propuesto entre otros *Mycoplasma*, virus Epstein –Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola; aunque no existe ninguna prueba concluyente que estos u otros agentes infecciosos produzcan la AR.

Aunque se desconoce el sistema que provoca el desarrollo y perpetuación de la enfermedad: bien porque si existiera una infección persistente en las estructuras

articulares, o bien la retención de productos microbianos en los tejidos sinoviales, que provocarían una reacción inflamatoria crónica. Otra alternativa es que los microorganismos o la respuesta generada por estos indujeran una respuesta inmunitaria contra los componentes de la articulación, alterando su integridad y desenmascarando los péptidos antigénicos.

Hoy por hoy de todos los posibles factores ambientales el único que ha demostrado su asociación al desarrollo de la AR es el consumo de cigarrillos.

La lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide. De hecho antes de que se inicien los síntomas clínicos el infiltrado perivascular está constituido predominantemente por células mieloides, mientras que en la artritis sintomática se pueden encontrar: infiltrado mononuclear con inflamación perivascular y células T cuyo número no guarda relación con la clínica. A medida que el proceso evoluciona la sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas.

Las células endoteliales sinoviales reumatoides expresan una cantidad de moléculas de adhesión responsables del proceso inflamatorio: 1) acumulo de células mononucleares, de composición y tamaño variable; 2) linfocitos T, célula infiltrante predominante, fundamentalmente a cargo del linfocito T CD4+; 3) células B que se diferencian hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos.

En el tejido sinovial se producen inmunoglobulinas policlonales y autoanticuerpos factor reumatoide, que originan la formación de inmunocomplejos. Por último los fibroblastos sinoviales muestran una activación produciendo enzimas como la colagenasa y catepsinas, que degradan los componentes de la matriz articular; estos fibroblastos abundan en la zona de revestimiento y la interfase entre el hueso y el cartílago; los osteoclastos también se ha objetivado aumento de su presencia en zonas de erosión ósea.

Por tanto, la membrana sinovial en la AR se caracteriza por la presencia de productos secretados por los linfocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos activados; este grupo de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión constituye la causa de varias de las manifestaciones patológicas y clínicas de esta enfermedad como son la inflamación crónica de la sinovial, la presencia de un líquido sinovial inflamatorio, la proliferación sinovial y la lesión cartilaginosa y ósea.

Estas características han sugerido que la enfermedad se basa en un sistema mediado inmunitariamente basado en las células T CD4+ que infiltran la sinovial, dado que se ha objetivado: 1) predominio de dichas células en la membrana sinovial; 2) el aumento de receptores solubles IL-2, producto de las células T activadas, en sangre y líquido sinovial en pacientes con AR activa; 3) la atenuación de la actividad de la enfermedad al bloquear las células T bien sea por linfáferesis periférica o bien inhibiendo su proliferación con fármacos como ciclosporina, leflunomida o inhibidores de las células T o antagonistas de la estimulación de las células T.

La producción local de estos tipos celulares de quimocinas y citoquinas con actividad quimiotáctica, así como mediadores de la inflamación como el leucotrieno B₄ y los productos derivados de la activación del complemento, pueden atraer a los neutrófilos; provocando un resultado neto de estimulación de la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia el tejido sinovial; dichos leucocitos pueden ingerir inmunocomplejos con la producción resultante de metabolitos reactivos del oxígeno y otros mediadores inflamatorios añadiendo mayor complejidad al medio inflamatorio.

Destacar dos citocinas la interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) desempeñan un papel importante en la estimulación de las células sinoviales para la liberación de colagenasas y otras proteasas neutras; estas mismas citocinas activan los condrocitos in situ, estimulándolos para producir enzimas proteolíticas que pueden degradar localmente el cartílago, inhibiendo la síntesis de nuevas moléculas de la matriz.

Además estas citocinas y el TNF explican algunas de las manifestaciones de la AR como la astenia, malestar general y aumento de los reactantes séricos de la fase aguda de la inflamación como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva.

El proceso en esta enfermedad es crónico y persistente, con acontecimientos sucesivos que estimulan la amplificación progresiva de la inflamación, dado que una vez que se han generado células T y B de memoria, el tratamiento con antiinflamatorios y

anticitocinas pueden suprimir las manifestaciones de la enfermedad, pero no impedir su recurrencia una vez interrumpido el tratamiento.

Se deben señalar determinados genes relevantes tanto en el inicio, perpetuación y cronicidad de la AR, que tienen fundamental relevancia en la enfermedad y han sido implicados en este trabajo:

1. **Epítoto compartido:** se han propuesto dos hipótesis para explicar la asociación de éste con la AR, ambas basadas en los conocimientos del papel de la molécula HLA en la presentación de antígenos y la regulación inmunitaria. Así se ha sugerido que un determinado antígeno peptídico que puede estar implicado en la iniciación o propagación de la AR, y que los pacientes con los alelos DRB1 positivos para el epítoto compartido poseen una capacidad única o aumentada de unirse o de presentar estos péptidos al sistema inmunitaria.^{23,24}

2. El **péptido intestinal vasoactivo (VIP):** es un péptido pleiotrópico producido por las células neuronales e inmunitarias, y ha sido descrito como un potente poder antiinflamatorio e inmunoregulador en los diferentes modelos de inflamación autoinmune como es la AR. La producción sinovial de neuropéptidos, como la sustancia P y las propiedades antiinflamatorias del VIP, sugieren un papel de estos mediadores en la regulación de la función de los fibroblastos. Y son el conjunto: factores celulares, citoquínicos y no citoquínicos los que estimulan un ciclo de activación de los

sinoviocitos, hiperplasia de la sinovial que van a participar en el daño articular de la AR.^{25, 26}

3. gen *MIF*: En 1999 Leech señaló la sobreexpresión de *MIF* (Macrophage migration inhibitory factor) en células y tejidos de pacientes con AR comparado con individuos sanos. La proteína MIF está elevada en el suero de pacientes con AR y estas concentraciones son suficientes para inducir la activación leucocitaria *in vitro*²⁷. La expresión de esta citoquina se localiza en macrófagos, células endoteliales y fibroblastos (sinoviocitos) en tejido sinovial de enfermos con AR; y es, en cambio, menos abundante en agregados linfoides CD3 positivos²⁸; así mismo Morand²⁹ observa una asociación entre la concentración de MIF en el sinovio y la actividad de la AR.

Las funciones descritas en las que participa el gen *MIF* en la AR son:

- Activa los sinoviocitos, entre otros por la síntesis de metaloproteinasa 1 y metaloproteinasa 3, que puede ser relevante en la destrucción de la matriz ósea en los pacientes con AR.
- Induce la proliferación de los sinoviocitos humanos e inhibe la expresión de p53 y por tanto impide la apoptosis celular^{30, 31}
- El microsatélite en el promotor de *MIF* están asociados con un incremento sistémico de la expresión de *MIF* y están relacionados con la severidad (clínica) de la enfermedad y el incremento del riesgo de daños y erosiones de las articulaciones en pacientes adultos con AR.³²

4. **gen *PADI***: Es el gen peptidylarginine deiminase responsable de la citrulinación de proteínas de la matriz que podrían crear péptido antigénicos, sobre los cuales el paciente con AR desarrollarán auto anticuerpos, que pueden contribuir al riesgo de desarrollo de la enfermedad.^{33,34}

II. 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El debut clínico característico de esta enfermedad es con una poliartritis simétrica crónica; en el periodo prodrómico un alto porcentaje de pacientes debutan con anorexia, astenia, debilidad generalizada, suele durar semanas o meses y no permite predecir el diagnóstico.

Los síntomas específicos es la sinovitis poliarticular de inicio en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de carácter simétrico, puede aparecer también en carpos, rodillas y articulaciones de los pies.

4.1 Signos y síntomas articulares

Dolor tipo inflamatorio, tumefacción, rigidez generalizada que aumenta con los periodos de inactividad, y rigidez matutina en articulaciones pequeñas de distribución simétrica son las características básicas de la afectación articular de la AR.

La inflamación sinovial es la responsable del edema, la hipersensibilidad e incapacidad funcional; la afectación se objetiva en una simple exploración física objetivando las sinovitis y la articulación afectada con tendencia a la flexión.

Aunque puede afectar a cualquier articulación rara vez se objetiva alteración en interfalángicas distales, y la afectación axial es rara excepto la región cervical superior que puede presentar subluxación atloaxoidea.

Cuando la sinovitis es persistente el paciente suele desarrollar deformidades articulares secundarias como destrucción y debilitamiento tendinoso, con destrucción del cartílago articular. Es típico observar en las AR de largo tiempo de evolución son entre otras: desviación radial a nivel de la muñeca, desviación cubital de los dedos, subluxación palmar de las articulaciones interfalángicas proximales, eversión de la mitad posterior del pie, subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos.

4.2 Manifestaciones extrarticulares

La AR es una enfermedad sistémica, aunque la relevancia y manifestaciones clínicas no son homogéneas, algunas de ellas pueden provocar una morbilidad suficiente como para recibir tratamiento por sí mismas; por regla general aparecen en pacientes con títulos altos de anticuerpo frente al componente Fc de la inmunoglobulina G, el denominado Factor Reumatoide (FR). Paso a señalar las manifestaciones más relevantes:

- *Nódulos reumatoides*: prevalencia de un 20-30% de los pacientes, surgen sobre estructuras periarticulares, superficies extensoras u otras zonas sometidas a presión

mecánica. Su localizaciones más frecuentes son la bolsa oleocraniana, región cúbito proximal, tendón de Aquiles y región occipital.

Varían en cuanto su tamaño y consistencia, suelen ser asintomáticos, aunque ocasionalmente provocan procesos compresivos neuronales o tendinosos que producen clínica.

- *Astenia y atrofia muscular*: puede ser evidente desde las primeras semanas del inicio de la AR, más llamativa en musculatura proximal. La biopsia puede objetivar atrofia de fibras de tipo II y necrosis de fibras musculares, con o sin existencia de un infiltrado mononuclear.

- *Vasculitis reumatoide*: puede afectar a cualquier órgano o sistema se observa en pacientes con AR grave y títulos altos de FR. En su forma más agresiva puede provocar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica, gangrena digital e infarto visceral.

La vasculitis cutánea habitualmente da origen a pequeñas acumulaciones de máculas de coloración marrón en los lechos subungueales, pliegues ungueales y yemas de los dedos.

-*Manifestaciones pleuropulmonares*: de mayor incidencia en varones, consisten en pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares, neumonitis y arteritis. Se objetivan en necropsias aunque la afectación sintomática durante la vida del paciente es poco frecuente.

Las características del patognomónicas del líquido pleural es glucosa baja, pobre celularidad, en ausencia de infección, y niveles de proteínas normales. Los nódulos pulmonares pueden aparecer aislados o en grupos, en pacientes con neumoconiosis, pueden desarrollar un proceso fibrosante nodular y difuso denominado síndrome de Caplan.

La cardiopatía sintomática es rara, aunque la pericarditis inflamatoria asintomática se objetiva en casi un 50% de las necropsias. Es infrecuente la hipertensión pulmonar secundaria a la obliteración de la vascularización pulmonar.

- *Manifestaciones neurológicas*: puede deberse a la afectación axial de la AR la subluxación atloaxoidea o bien por el atropamiento nervioso periférico debido a la sinovitis, tumefacción o presencia de nódulos reumatoides.

- *Manifestaciones oculares*: sólo un 1% de las AR tienen afectación ocular per sé. Las dos principales manifestaciones son epiescleritis, que suele ser leve y transitoria; y la escleritis que constituye un trastorno inflamatorio más grave.

Entre un 15-20% de los pacientes con AR presentan un síndrome de Sjögren con la consecuente conjuntivitis seca.

- *Síndrome de Felty*: en pacientes con AR crónica consiste en esplenomegalia, neutropenia, y ocasionalmente anemia y trombocitopenia.

- *Osteoporosis*: pérdida significativa de masa ósea y aumento moderado del riesgo de fractura, es secundaria a la proceso inflamatorio de la AR, es frecuente y se puede agravar por la administración de corticoterapia prolongada.

II. 5. DATOS DEL LABORATORIO Y RADIOLÓGICOS

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de la AR.

No obstante el FR es un marcador sérico que determina la presencia de autoanticuerpos contra la Fc de la IgG, están presentes en más de un 65% de los pacientes; aunque su presencia no es específica dado que se puede objetivar en un 5% de la población sana; los altos títulos de dicho FR y de la unión con la fracción IgM, la hace más específica para el diagnóstico de la AR (sensibilidad de 73% y especificidad del 82%).³⁵ Por tanto, aunque su valor predictivo positivo es escaso para establecer el diagnóstico; una vez este realizado tiene significación pronóstica debido a que los pacientes con títulos elevados de FR se asocia con un enfermedad más agresiva y con mayor presencia de manifestaciones extraarticulares.

El anti-péptido citrulinado es un anticuerpo (Anti-CCP), que presenta una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la AR, (sensibilidad de 56% y especificidad del 90%), se ha comenzado a usar en los últimos 5 años, y que probablemente se encuentre incluido en los próximos criterios diagnóstico de la AR . Por su mayor especificidad diagnóstica respecto al de FR puede ser útil en el diagnóstico precoz de la AR precoz. Además la presencia de Anti-CCP positivo, se asocia a mayor agresividad de la enfermedad con mayor progresión radiográfica.^{36,37}

Asociado a estos dos anticuerpos circulantes la AR activa se caracteriza por una discreta anemia normocítica y normocrómica y trombocitosis, que por regla general guardan relación directa con la actividad del proceso.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) marcadores inespecífico de proceso inflamatorio activo, y en esta patología suelen estar elevados en las fases de actividad de la enfermedad.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

En las fases iniciales como la lesión está en la sinovial no es objetivable con una radiografía simple, únicamente se objetiva lo que es evidente en la exploración física la tumefacción de partes blandas y el derrame articular.

A medida que la enfermedad evoluciona las características radiológicas son la presencia de osteopenia yuxtaarticular, pérdida de cartílago articular y erosiones óseas; estas últimas nos permiten valorar la agresividad de la AR y son marca en muchas ocasiones el ritmo de la medicación que debe ser preescrita.

II. 6.CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE AR

En 1987 el American College of Rheumatology (ACR).³⁸ estableció unos criterios de diagnóstico de la AR (Tabla 1), aceptados en la medicina como criterios diagnósticos de la enfermedad. Hoy por hoy estos criterios han sido revisados para poder realizar el diagnóstico de la enfermedad de una forma más precoz y precisa basado en medidas

más sensibles y específicas, y recientemente se han publicado los nuevos criterios diagnósticos de la AR. En este trabajo se utilizaron los clásicos dado que los nuevos fueron publicados en 2010.

Dado que el diagnóstico precoz de la AR es un arma terapéutica y la base para una óptima evolución controlada de la enfermedad, debemos tener en cuenta los siguientes criterios de clasificación y diagnóstico.

Tabla 1 Criterios Diagnósticos de la Artritis Reumatoide 1987.

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima
2. Artritis de 3 ó más articulaciones	Al menos 3 áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción al menos una articulación: carpo, metacarpofalángica o interfalángica proximal
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las misma áreas articulares en ambos lados del cuerpo
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
6. Factor reumatoide sérico	Demostración de cantidades anormales de Factor reumatoide sérico
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en las radiografías PA en manos y carpos, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizada o más marcada junto a las articulaciones afectadas

II. 7. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La evolución es muy variable, en la mayoría de los pacientes presentan una actividad mantenida, aunque fluctuante. Hoy por hoy debido al diagnóstico precoz, el tratamiento agresivo el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y las revisiones periódicas realizadas por el reumatólogo, al cabo de 10 años menos de un 20% de los pacientes totales con AR presentan signos de deterioro funcional que le condicionan pérdida de calidad de vida, incapacidad funcional en su trabajo y en desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria.

Una vez diagnosticada la enfermedad, existen, en la práctica clínica diaria, asociados a la correcta exploración clínica una serie de marcadores serológicos que nos permiten determinar la actividad de la enfermedad y su pronóstico, como previamente se ha señalado: la positividad o no del FR, positividad o no del Anti-CCP, cuantificación de la VSG y de la PCR.

Recientemente también se han incorporado a la práctica clínica habitual marcadores radiográficos, el más relevante es el índice de Sharp, permite determinar el daño estructural y la agresividad de la AR a nivel articular.

Dado que es una enfermedad crónica el paciente con AR se enfrentará a lo largo de su vida a un determinado grupo de comorbilidades, que pueden condicionar su capacidad

funcional secundarias bien a la propia enfermedad o bien a los grupos farmacológicos utilizadas para su tratamiento.

II. 8. TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA AR

Al no existir un mecanismo patogénico bien establecido, no existe un tratamiento específico de la enfermedad, se han manejado fármacos inmunorreguladores, desde los más antiguos antineoplásicos alquilantes, pasando por los fármacos citotóxicos y no citotóxicos análogos de las purinas, su uso preciso y precoz, permite el control de la actividad de la enfermedad e intenta evitar el desarrollo de deformidades articulares irreversibles que provoquen la pérdida de la capacidad funcional del paciente.

Pero aún, hoy por hoy, la selección de un fármaco, o una combinación de estos, permite conseguir una respuesta individual variable con la presencia, en determinados pacientes, de efectos secundarios potencialmente graves.

Los tratamientos tradicionales de la AR se basan en medicamentos Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINE), glucocorticoides, y Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs); y son estos FAMEs, y hasta cierto punto los glucocorticoides, en muchas ocasiones sólo enlentecen los procesos inflamatorios y destructivos de la propios de la enfermedad autoinmune.

De hecho el metotrexate, que es el FAME más utilizado para el tratamiento de la AR y el gold estándar en las guías de práctica clínica, cuando se realiza la evaluación de su eficacia en diferentes ensayos clínicos muestra, sin embargo, una variabilidad

dependiendo del tipo de estudio, en función de la actividad de la enfermedad en la muestra, el tipo de manejo de la AR, etc.^{39,40}

Señalar el cambio objetivado en el abordaje terapéutico y control de la AR desde mediados de la década de 1980, estableciendo como determinantes fundamentales: el diagnóstico precoz la enfermedad, tratamiento preciso y temprano con FAMEs bien de forma aislada o combinada; y el uso de fármacos biológicos en la última década, etc. Todo ello basado en el control de los síntomas, evitar la destrucción articular y preservar la función en todo momento; ha permitido evitar la destrucción articular propia de la enfermedad, el desarrollo de efectos adversos secundarios a la prescripción de dichos fármacos y mejorar la calidad de vida a corto y largo plazo en los pacientes con AR.

Esto nos ha llevado a un cambio en el manejo de la AR basándonos en dos principios básicos para todo médico reumatólogo dado que:

1. Los estudios indican que el impacto económico de esta enfermedad y los desenlaces médicos, pérdida de capacidad funcional, están significativamente relacionados con los cambios iniciales de la enfermedad y el óptimo manejo terapéutico de ésta.⁴¹
2. Existe un intervalo de tiempo, denominado ventana de terapéutica de oportunidad, durante el cuál la introducción de un tratamiento con un FAME puede producir un cambio en el curso natural de la enfermedad, no

sólo durante un periodo de tiempo transitorio, sino en relación con la progresión de la AR a lo largo de la vida del paciente.⁴²

En los últimos años, se ha producido el desarrollo de diferentes terapias basadas en anticuerpos monoclonales dirigidos hacia dianas solubles específicas o receptores de membrana. Así, la inhibición farmacológica del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) citocina con actividad proinflamatoria, determinada en un principio, como responsable del inicio y perpetuación de los procesos inflamatorios y proliferativos a nivel sinovial de las articulaciones de los pacientes con AR, previamente descritos. La eficacia de estas nuevas dianas terapéuticas, especialmente si se combina con metotrexate, ha sido demostrada, obteniendo respuestas clínicas objetivas en la actividad de la AR superiores al 70% respecto a la situación basal previa mejorando tanto la situación física, así como los marcadores de actividad de la enfermedad.

Esta eficacia, a su vez, es superior a la obtenida con la monoterapia basada exclusivamente en el metotrexate o con otro anti-TNF α , pero aunque el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de la AR es notoria, una parte considerable de los pacientes aún presentan actividad inflamatoria residual.

8.1 COMORBILIDAD ASOCIADA

Uno de los condicionantes fundamentales y, en la mayoría de las ocasiones, piedra angular para el manejo de la enfermedad y de estos pacientes es la comorbilidad

asociada que presenta el paciente en el momento del diagnóstico, así como la que desarrolla según avanza la enfermedad parte de ésta en relación con su enfermedad de base, secundaria a los fármacos prescritos o procesos intercurrentes que suceden a lo largo de su vida.

Esta comorbilidad está condicionada a una serie de Acontecimientos Adversos (AA) que se presentan a lo largo del curso de la enfermedad. El objetivo de este trabajo es valorar la cantidad y el grado de estos AA así como si estos son modificados o condicionados al proceso de enfermedad en sí; o bien debidos a la administración de los clásicos fármacos modificadores de la enfermedad o debido a los fármacos anti-TNF de nueva introducción en el manejo de la actividad de la enfermedad, los cuales como previamente se ha señalado, han modificado el pronóstico y la actitud terapéutica a seguir en muchos pacientes.

8.2. FÁRMACOS ANTI-TNF

El papel básico del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citocina con actividad proinflamatoria, es el inicio y perpetuación de los procesos inflamatorios y proliferativos a nivel sinovial de las articulaciones de los pacientes con AR. Como clase terapéutica los inhibidores del TNF- α disponibles en el mercado para su uso en el periodo de su estudio: adalimumab, etanercept e infliximab, parecen ser, no sólo eficaces para mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, sino también han demostrado su eficacia permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes por los

siguientes mecanismos fundamentalmente: inhibiendo la progresión de la lesión articular, con la reducción de los signos radiológicos de progresión de la AR, y mejorando la capacidad funcional, evitando el desarrollo de procesos que provoquen invalidez.

Sobre estos fármacos desde su aprobación en el mercado 1999, se sigue debatiéndose su papel basándose en varios factores: seguridad de su uso efectos adversos asociados o secundarios a su administración, sin presentar una capacidad absoluta sobre los métodos tradicionales de tratamiento en un importante porcentaje de pacientes y sus elevados costes; ⁴³ a pesar de presentar una capacidad para reducir los signos y síntomas de la enfermedad, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física de los pacientes; no han desplazo el uso de fármacos clásicos como los FAME en el tratamiento del paciente con AR.

Destacar que desde el inicio los estudios clínicos realizados con adalimumab, etanercept e infliximab han sido, por lo general, bien tolerados ⁴⁴⁻⁵⁰. Además el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en los estudios clínicos han proporcionado datos suficientes de seguridad para estos fármacos. Pero los fármacos anti-TNF desempeñan un papel no sólo en la patogénesis de la AR sino también en la homeostasis inmunitaria normal, por eso debe tenerse en cuenta las consideraciones de seguridad que se asocian con la no utilización óptima de estos agentes, incluyendo el riesgo potencial de infección es oportunistas, dado la situación de inmunosupresión que provocan en el paciente y el riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos y tumores sólidos.

Los efectos adversos de grupo relacionados con la utilización de los anti-TNF pueden dividirse en dos grupos: los que se relacionan con el agente, específicas para cada uno de ellos: reacciones cutáneas urticariales/eczematosas en el lugar de infusión/inyección, desarrollo de inmunogenicidad y sus secuelas; y por otro lado las que se relacionan con la interacción con el organismo donde actúan: aumento de la predisposición para infecciones, desarrollo de tumores, inducción de trastornos autoinmunitarios y desmielinizantes, mielosupresión. Cualquiera de estos efectos secundarios podría presentarse en los pacientes con AR con la administración de anti-TNF dependiendo de las características del fármaco y la susceptibilidad individual de cada paciente.

De hecho respecto al desarrollo de procesos infecciosos es en ocasiones difícil determinar cuánta susceptibilidad se debe a efecto de los fármacos inmunomoduladores (esteroides, fármacos citotóxicos y anti-TNF) y cuánta de ésta se relaciona con la alteración autoinmune que provoca la propia enfermedad.

Así mismo la incidencia de ciertos procesos neoplásicos han sido descritos superiores en los estudios clínicos y durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes con AR grave y que han recibido diversos tipos de fármacos inmunosupresores.

Además se debe tener en cuenta un punto fundamental para el manejo de este grupo farmacológico: su coste. El precio de dichos fármacos y sus efectos secundarios no deseados los ha colocado en una segunda o tercera línea, de coste-eficacia, para el manejo de la AR, en aquellos pacientes que hayan tenido una adecuada respuesta para el manejo de la AR con fármacos modificadores de la actividad clásicos; a pesar de que los fármacos anti-TNF α permiten disminuir el impacto económico de esta enfermedad gracias a control de las manifestaciones articulares y extra-articulares y mejora consecuente de la calidad de vida del paciente.

III. HIPÓTESIS

Desde la introducción, en el año 1999, de los fármacos anti-TNF en el manejo de la AR y otras enfermedades reumatológicas, se ha asociado a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, infecciosas y procesos neoplásicos, las cuáles condicionan la situación basal del paciente y limitan su pronóstico.⁵¹⁻⁵⁵

Pero tanto el comportamiento en eficacia de dichos fármacos como el desarrollo de acontecimientos adversos derivados de su uso en condiciones de práctica clínica habitual puede diferir en los obtenidos en los diferentes ensayos clínicos.

Es claro que la prescripción de un anti-TNF α a un paciente con AR se asocia con un perfil de acontecimientos adversos cualitativamente distinto que el resto de los FAMES habituales, y para ello precisa el control y seguimiento específico .

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, este trabajo se plantea, si existe, un determinado genotipo que condicione la respuesta o no a dichos fármacos, así como si es posible determinar los factores individuales que se asocian a una mayor incidencia de acontecimientos adversos en pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF α .; De confirmarse esta hipótesis, los resultados de este estudio nos permitirían optimizar la prescripción de este grupo farmacológico.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL: Analizar la seguridad del uso de los fármacos anti-TNF en una población seleccionada de pacientes con AR, basada en la aparición de AA, así como determinar los factores asociados al desarrollo de éstos independientemente de los factores individuales o de la enfermedad de base.

- OBJETIVO OPERATIVO 1: Describir el comportamiento de la distribución de determinados marcadores genéticos y polimorfismos (epítipo compartido, polimorfismos del gen *VIP*, gen *MIF*, gen *PADI* y) en la población seleccionada y determinar su implicación o no en una buena respuesta a fármacos anti-TNF

- OBJETIVO OPERATIVO 2: Determinar los motivos de suspensión del tratamiento, así como los factores asociados al desarrollo de AA en una población con AR después del inicio de la terapia con fármacos anti-TNF.

- OBJETIVO OPERATIVO 3: Estudiar la asociación de dichos marcadores genéticos y polimorfismos con la presentación y/o desarrollo de determinados acontecimientos adversos en pacientes tratados con anti-TNF.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

v1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Cohorte retrospectiva observacional de pacientes diagnosticados de AR y tratados con fármacos anti-TNF desde 1 de Enero de 1999 hasta 31 de Diciembre de 2005 en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos Madrid (HCSC), para poder determinar sobre esta los factores asociados con al aparición de AA.

1. 1 DEFINICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Fueron elegibles para el estudio todos los sujetos incluidos en la base de datos del Servicio de Farmacia del HCSC a los que se les había administrado al menos una dosis de adalimumab, etanercept o infliximab desde 1 de Enero 1999 hasta el 31 de Diciembre del 2005. Los datos de filiación de estos pacientes se cruzaron con los de las bases de datos administrativa y clínica de AR del Servicio de Reumatología del HCSC con el objetivo de verificar el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión: (a) diagnóstico de AR establecido por el reumatólogo responsable; (b) cumplimiento de los criterios de clasificación del ACR de AR en algún momento del seguimiento; (c) seguimiento durante al menos tres meses después de la administración de la primera dosis de anti-TNF. Para el estudio de la variabilidad genética se requirió además que

existiera una muestra de sangre para estudio de DNA sobre el que trabajar obtenida durante el periodo de estudio.

1.2 SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Los pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad, incluyendo los fármacos anti-TNF, son seguidos en el Servicio de Reumatología del HCSC mediante un sistema común que incluye visitas alternas con el reumatólogo responsable y la unidad de enfermería con una periodicidad de cada tres meses.

Los pacientes fueron identificados mediante el código diagnóstico introducido en la base de datos administrativa del Servicio de Reumatología, que recoge los datos de todos los pacientes atendidos en el servicio desde 1991 e incluyendo los datos demográficos (fecha de nacimiento y sexo), clínicos (diagnóstico reumatológico y general) y administrativos (fecha de primera visita, visitas sucesivas e ingresos).

Los datos referidos al tratamiento (fármacos utilizados, dosis y duración del tratamiento) y comorbilidad fueron obtenidos de una base de datos orientada al seguimiento longitudinal de pacientes con AR en los individuos diagnosticados de esta enfermedad y por último se realizó la revisión retrospectiva seriada de la historia clínica de todos y cada uno de los pacientes.

Los datos se recogieron a través de la revisión de historias clínicas, resultado a partir de los propios actos médicos llevados a cabo por el reumatólogo responsable de cada uno de los pacientes, así como todos aquellos derivados de aquellos procesos que implicó la otra consulta a otro especialista o médico de atención primaria, o que implicó el ingreso hospitalaria por cualquier proceso.

Se realizó de forma seriada por un reumatólogo y se adjuntaron en una hoja de recogida, que fueron posteriormente volcadas en una hoja de datos para realizar su análisis estadístico.

1. 3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se definió en la población seleccionada a estudio:

A) Variables socio-demográficas: Sexo, Edad de inicio de la AR, situación laboral (activo, jubilado, ama de casa, estudiante, incapacidad permanente), nivel de estudios (no estudios, primarios, secundarios, superiores, no consta).

B) Variables Clínicas: Cumplimiento de criterios de ACR basal, pauta de tratamiento utilizado al inicio de la AR, clase funcional de la AR y descripción del manejo terapéutico.

Clase funcional de la AR definida en cuatro: I) Completamente hábil para ejecutar las actividades de la vida diaria; II) Hábil para ejecutar actividades de auto-cuidado y laborales, pero limitado en actividades extra-laborales; III) Hábil para ejecutar

actividades de auto-cuidado pero limitado en actividades laborales y extra-laborales y
IV) Limitado para ejecutar actividades de auto-cuidado pero limitado en actividades laborales y extra-laborales.

C) Variables del Tratamiento: Se recogió la dosis, fecha de inicio y fecha fin, vía de administración y motivo de suspensión de todos y cada uno de los fármacos utilizados para el manejo de la AR preescritos para cada uno de los pacientes que fueron incluidos en el estudio.

Fármacos incluidos en el estudio:

a) Corticoides: Dacortin, Prednisona Alonga, Zamene, Urbason, Solumoderin; Celestote cronodose, Trigón depot.

b) AINEs: indometacina, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno.

c) Cualquier FAMES: Cloroquina (Resochin®) e Hidroxicloroquina (Dolquine®), Oro intramuscular (Miocrin®), Oro oral (Ridaura®), D-penicilamina (Cupripen®), Salazopirina (Sulfasalazina o Salazopyrina®), Metotrexato VO, Metotrexato parenteral (Metoject®), Leflunomida (Arava®) Ciclosporina (Sandimmun Neoral®), Azatioprina (Imurel®), Chlorambucil (Leukeran®), Ciclofosfamida IV ó VO (Genoxal®), Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®), Anakinra (Kineret®)

d) Anti-TNF: adalimumab (Humira ®), etanercept (Enbrel®) e infliximab (Remicade ®).

Motivos de suspensión de los fármacos se clasificaron según las siguientes tomas de decisión: a) reacción adversa al fármaco: cuando tras la administración del fármaco el paciente presenta una reacción recogida en la ficha técnica del fármaco; b) comorbilidad asociada: cuando el paciente presenta una enfermedad o situación clínica que le limita o le condiciona la respuesta al fármaco o puede provocar un aumento de incidencia de los AA; c) ineficacia: se define como la presencia de mayor número de recaídas asociado a la actividad de la enfermedad o aumento de la progresión de la enfermedad que obliga la suspensión del fármaco o el aumento de la dosis del fármaco anti-TNF; d) decisión del médico; e) decisión del paciente; f) mejoría de la enfermedad por respuesta adecuada al fármaco; g) pérdida de seguimiento; h) fallecimiento.

D) Variables de los Acontecimientos Adversos:

Se definió como AA todo aquel signo, síntoma, enfermedad o diagnóstico que aparezcan o empeoren durante la evolución del paciente. Este puede ser desde una enfermedad intercurrente, un accidente, una manifestación nueva de la AR o cualquier deterioro de la salud del paciente. Los procedimientos quirúrgicos son medidas terapéuticas, por lo que no se consideran AA, por ello la afectación que da origen a la intervención quirúrgica si se consignará como tal.

Para ello se definen los AA en relación a los órganos y sistemas afectados, la gravedad de dicho AA, la actitud sobre la medicación pautada en el momento de aparición del AA, las acciones clínicas, quirúrgicas o terapéuticas llevadas a cabo tras su presencia. Así como la relación de dicho AA con la enfermedad y/o con la medicación pautada.

Se realiza el registro de todos y cada uno de ellos, así cómo fue la resolución de dicho eventos. Para cada uno de ellos se recogieron las siguientes características

- **Definición de gravedad:**

- a) Leve = no interfiere con las actividades rutinarias;
- b) Moderada = interfiere con las actividades rutinarias pero puede realizarlas;
- c) Grave = imposibilita la realización de sus actividades rutinarias;
- d) Potencialmente Mortal = amenaza la vida del paciente.

Cuando la intensidad de un mismo acontecimiento adverso varíe en el tiempo, debe consignarse la gravedad máxima del mismo.

- **Acciones sobre la medicación**

a) Suspensión Definitiva de la Medicación = el AA ha motivado la suspensión definitiva de una o más de las medicaciones empleadas para tratar la AR que se consignan en la página 2 de la hoja de resumen de datos, es decir FAME, AINEs y corticoides sistémicos o intrarticulares;

b) Suspensión Transitoria de la Medicación = el AA ha motivado la suspensión transitoria de una o más de las medicaciones empleadas para tratar la AR que se consignan en la página 2 de la hoja de resumen de datos;

c) Disminución de la Dosis = el AA ha motivado que la dosis de una o más de las medicaciones empleadas para tratar la AR que se consignan en la página 2 de la hoja de resumen de datos haya sido disminuida;

d) Aumento de la Dosis = el AA ha motivado que la dosis de una o más de las medicaciones empleadas para tratar la AR que se consignan en la página 2 de la hoja de resumen de datos haya sido aumentada;

e) Ninguna = el AA no ha tenido ninguna consecuencia sobre ninguna de las medicaciones para tratar la AR que se consignan en la página 2 de la hoja de resumen de datos.

Se considera como suspensión transitoria aquella suspensión de la medicación a estudio por un tiempo inferior a cuatro veces la periodicidad de dosis habitual (por ejemplo, para un fármaco con administración semanal, aquella suspensión menor o igual a cuatro semanas).

- **Otras acciones clínicas, diagnósticas o terapéuticas**

a) Otra Medicación ó Tratamiento No Farmacológico = el AA ha motivado la necesidad de iniciar otro tratamiento farmacológico o no farmacológico (excluyendo tratamiento quirúrgico);

b) Realización de Pruebas Diagnósticas = el AA ha motivado que se hayan realizado pruebas diagnósticas de cualquier tipo que no hubieran sido llevadas a cabo en su ausencia;

c) Ingreso Hospitalaria ó Prolongación del Ingreso = el AA ha motivado la hospitalización del paciente o ha prolongado su estancia en el hospital;

d) Cirugía = el AA ha motivado una cirugía, excluyendo cirugía ortopédica;

e) Cirugía Ortopédica = el AA ha motivado una cirugía ortopédica;

f) Ninguna = el AA no ha tenido ninguna de las consecuencias anteriores.

- **Relación con la medicación**

La relación de una medicación con el AA se registrará únicamente para las medicaciones utilizadas para tratar la AR y que se consignan en la página 2 de la hoja de resumen de datos, es decir FME, AINEs y corticoides sistémicos o intrarticulares. Para ello se seguirán las siguientes definiciones:

a) Segura = el AA sigue una respuesta esperada a la medicación, y esto se confirma por la mejoría al suspender la medicación y la reaparición de la reacción con la repetición de la exposición a la medicación;

b) Probable = el AA sigue una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco, es una respuesta esperada a la medicación, y no puede ser explicado razonablemente por las características conocidas del estado clínico del sujeto o el tratamiento concomitante;

c) Posible = el AA sigue una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco, puede ser una respuesta esperada a la medicación, pero puede haberse producido por las características conocidas del estado clínico del sujeto o el tratamiento concomitante;

d) Improbable = el AA no sigue una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco, puede atribuirse a un factor diferente a la medicación empleada para la AR, y es más probable que se haya producido por las características conocidas del estado clínico del sujeto o el tratamiento concomitante;

e) Ninguna = queda fuera de toda duda razonable que el AA haya sido causado por una de las medicaciones utilizadas para tratar la AR.

- **Relación con la AR**

La relación del AA con la AR (generalmente manifestaciones extrarticulares o consecuencias de la enfermedad) se basará en las siguientes definiciones:

a) Segura = el AA es una de las manifestaciones o consecuencias claramente descritas en la AR y no puede deberse a ninguna otra causa;

b) Probable = el AA es una de las manifestaciones o consecuencias claramente descritas en la AR, y aunque podría haberse producido por las características conocidas del estado clínico del sujeto o el tratamiento concomitante, es más probable que se deba a la propia AR;

c) Posible = el AA podría ser una de las manifestaciones o consecuencias claramente descritas en la AR, pero resulta igual de probable que se deba a otras características conocidas del estado clínico del sujeto o el tratamiento concomitante;

d) Improbable = el AA se debe más probablemente a otras características conocidas del estado clínico del sujeto o el tratamiento concomitante;

e) Ninguna = queda fuera de toda duda razonable que el AA haya sido causado o este relacionada con la AR.

- **Resultado**

a) Resuelto = el AA no continua y no ha dejado ningún tipo de secuela o discapacidad;

b) Resuelto con Secuelas = el AA no continua pero ha dejado algún tipo de secuela o discapacidad;

c) En Resolución = el AA continua en la última fecha de visita pero por su curso clínico es a la mejoría y es probable que no deje ningún tipo de secuela o discapacidad;

d) No Resuelto = el AA continua en la última fecha de visita, su curso clínico es impredecible y/o es probable que deje ningún tipo de secuela o discapacidad;

e) Fatal = el AA ha producido el fallecimiento del paciente

- **Clasificación de AA por órganos y sistemas**

1) Digestivos: Ulcus péptico, Colon irritable, Enfermedad Inflamatoria intestinal, Colitis, Nausea, Disgeusia, Hernia de hiato, Fístula, Vómitos, Diarrea, Rectorragia, Melena, Hematemesis, Hipertransaminasemia, Colestais, Fibrosis hepática, Enfermedad hepática leve, Enfermedad hepática moderada o grave, Ascitis, Pancreatitis, Gastropatía erosiva.

2) Muco-Cutáneos: Estomatitis: aftas, Dermatitis, Prurito, Urticaria, Vasculitis, Exantema fijo medicamentoso, Alopecia, Piel seca, Fragilidad capilar, Trastornos ungueales, Fotosensibilidad, Psoriasis, Reacción nitritoide, Criasis, Rash, Cambios en la pigmentación, Reacción infusional.

3) Hematológicos: Pancitopenia, Leucopenia, Linfopenia, Anemia hemolítica autoinmune, Anemia megaloblástica, Anemia aplásica, Anemia ferropénica, Trombopenia, Eosinofilia, Hipoglobulinemia, Hemólisis, Metahemoglobinemia, Coagulopatías, Mieloma múltiple.

4) Cáncer: Tumor sólido sin metástasis, Tumor sólido con metástasis, Leucemia (aguda o crónica), Linfoma.

5) Neurológicos: Cefalea, Mareos, Síncope, Encefalopatía, Neuropatía, Convulsiones, Movimientos involuntarios, Bajo nivel de conciencia, Confusión, Ataxia, Meningitis aséptica, Enfermedad cerebrovascular, Hemiplejía, Demencia, Parkinson.

6) Psiquiátricos: Alteración del humor, Depresión, Ansiedad, Insomnio, Nerviosismo-irritabilidad, Psicosis.

7) Endocrino-Metabólicos: Diabetes mellitus leve, Diabetes mellitas grave, Síndrome de Cushing, Ginecomastia, Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, Hipotiroidismo, Dislipemias, Obesidad.

8) Musculoesqueléticas: Osteoporosis, Necrosis avascular, Miopatía, Debilidad muscular, Síndrome tunel del carpo, Artritis, Hallus valgus, Bursitis, Aplastamiento vertebral, Trastorno ligamentoso-tendinitis, Subluxación atlantoaxoidea, Lumbociática, Fractura, Miosistis, Enfermedad del tejido conectivo, Manifestaciones extraarticulares.

9) Cardio-Vasculares: Cardiopatía isquémica, Infarto agudo de miocardio, Enfermedad vascular periférica, Trastornos del ritmo, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Aneurisma de aorta, Angina, Hipotension severa, Cardiopatía restrictiva, Hipertensión arterial.

10) Otorrinolaringológico: Disfunción vestibular, Vértigo, Tinnitus, Sordera, Sinusitis, Rinitis, Faringitis, Boca seca, Epistaxis.

11) Infecciones: VIH, SIDA, Tuberculosis, Infección de vías respiratorias altas, Infección cutánea: absceso, Infección respiratoria: neumonía, Micosis.

12) Pulmonar: Neumonitis, Pleuritis, Silicosis, Asma, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, Broncoespasmo, Derrame pleural, Neumotórax, Hemotórax, Fibrosis, Hemoptisis, Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad pulmonar restrictiva, Hipoxia.

13) Oftalmológico: Criasis corneal, Ojo seco, Conjuntivitis, Queratitis, Uveitis, Depósitos corneales, Diplopia, Defectos en la acomodación, Pérdida del reflejo corneal, Pérdida de visión, Retinopatía, Anormalidades pigmentarias, Escotomas, Cataratas, Glaucoma, Ceguera.

14) Renal-Urológico: Proteinuria, Hematuria, Disuria, Incontinencia urinaria, Retención urinaria, Síndrome nefrótico, Cistocele, Insuficiencia renal moderada-severa, Glomerulonefritis, Cistitis hemorrágica, Prostatismo, Litiasis renal, Cólico nefrítico.

15) Genital: Oligospermia, Azoospermia, Amenorrea, Insuficiencia ovárica, Impotencia reversible, Teratogénicos, Trastornos en fertilidad.

16) Alergia: reacción alérgica local o sistémica a la administración de algún fármaco bien FAME o bien anti-TNF.

17) Otras: Fiebre, Embarazo, Shock, Tabaco, Alcoholismo, Adicción a drogas por vía parenteral.

E) Variables genéticas:

E.1 PROCESO DE OBTENICIÓN DE MUESTRAS GENÉTICAS

Todos los pacientes que cumpliendo criterios de la ACR de AR y dieron su autorización por escrita permitiendo la extracción de suero para la obtención del DNA a partir de sangre periférica, se realizó el siguiente proceso para la obtención de DNA a partir de sangre periférica:

1. Extracción de sangre periférica: 10 ml de sangre periférica extraída con EDTA-anticoagulante quelante de Ca^{+2} .

2. Lisis de eritrocitos y lavado de células nucleadas: Lisis de eritrocitos con STMT 1:1 v:v agitando (1-2 s) en vortex. Centrifugación 3500 r.p.m. durante 30 minutos a 4°C, Eliminando el sobrenadante (restos de hemoglobina y otras proteína solubles). Se resuspendió el *pellet* o precipitado (núcleos) en 15 ml de STMT y se realizó una nueva Centrifugación 30 minutos a 3500 r.p.m. a 4°C .

3. Digestión con proteinasa K: Resuspender el *pellet* limpio en 4,5 ml de *buffer* y se realizó la digestión con proteinasa K a continuación se añadió 325 µl de H₂O, 50 µl de proteinasa K (20 mg/ml) y 125 µl de SDS (20%). Se incubó de 14 a 18h en un baño con una agitación constante a 37°C.

4. Se retiraron los restos proteicos de la muestra: Precipitación de los péptidos previamente liberados por aumento de la fuerza iónica de la solución. Se añadieron 2 ml de NaCl 6 M mezclando en el vortex durante 15 segundos. Y posteriormente se Centrifugó a 4°C. durante 30 minutos a 3500 r.p.m.

5. Eliminación de sales y acondicionamiento de las muestras de DNA: Precipitación del DNA al añadir isopropanol 1:1(v: v) y se realizó la mezcla por inversión. Se pasó el agregado a un eppendorf con 1 ml de etanol al 70%. Y se dejó secar el DNA y resuspender en 600 µl de *buffer* Tris-EDTA.

6. La disolución de DNA fue valorada por espectrofotometría midiendo la absorbancia a 260 nm [λ_{\max} (DNA)] y 280 nm [λ_{\max} (aminoácidos aromáticos)]. El cociente entre estas dos absorbancias permitiendo así determinar el rendimiento de cada extracción, de forma que un coeficiente de 1,8 corresponde a un rendimiento del 100%.

7. A partir de entonces los datos obtenidos por espectrofotometría se prepararon diluciones de trabajo ajustadas a 10ng/μl en agua destilada. El resto del DNA extraído se conservó a su concentración original congelado a -80° pasando a formar parte del banco de DNA, del servicio de Reumatología del HCSC.

Basándose en la reacción de PCR-SSOP (PCR-Sequence Specific Oligonucleotide Probe) para el tipaje de los genes de clase II (controles).

8. Para estudiar los loci de clase II DRB1, DQA1 y DQB1 se empleó el método PCR-SSOP (*Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Oligonucleotid Probe*) que constó de las siguientes etapas:

- a) Amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa del segundo exón de cada uno de estos genes por ser en ellos donde se concentran los polimorfismos que distinguen uno de otro alelo.
- b) Transferencia del producto amplificado a una membrana de nylon mediante la técnica de Dot-Blot.
- c) Hibridación con sondas oligonucleotídicas específicas de alelo marcadas con digoxigenina.
- d) Revelado en placa fotográfica e interpretación de los resultados.

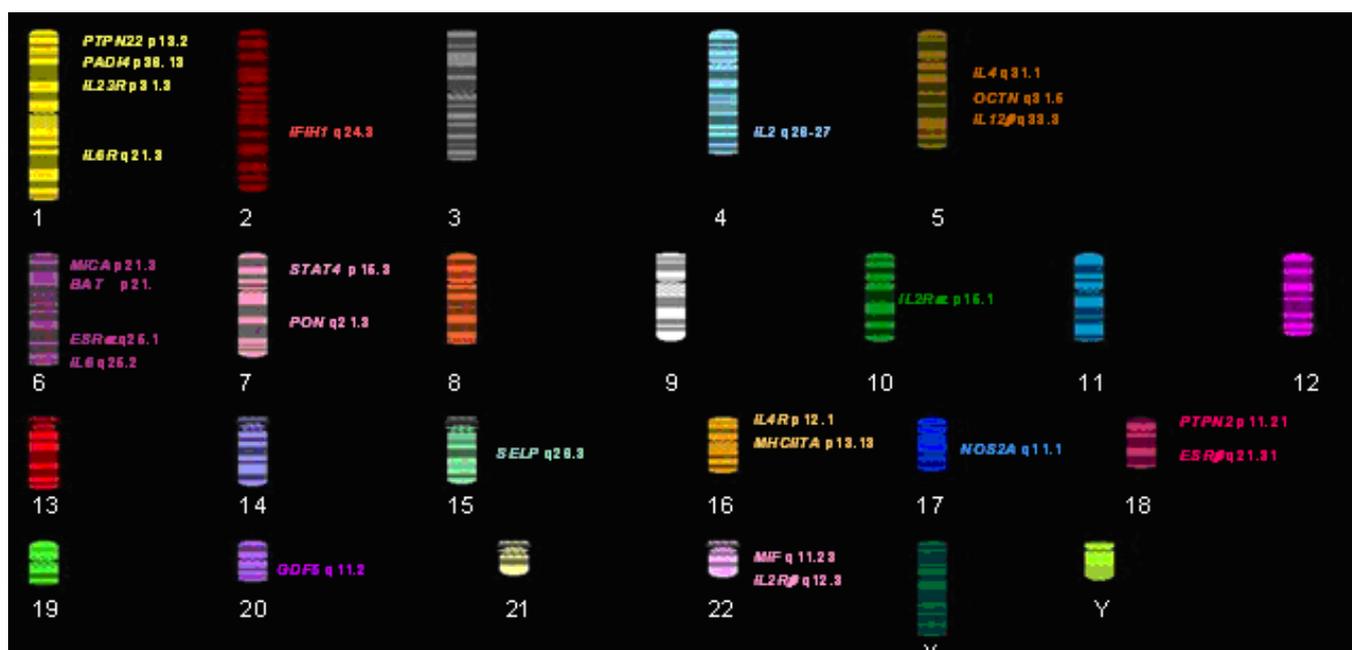
E. 2. SELECCIÓN DE GENES A ANALIZAR

La selección de los genes determinados previamente analizar en este estudio fue realizada basándose en los estudios previos publicados con importante relevancia en su implicación en el proceso inflamatorio inmune de la AR.

Se realizó en genotipado de 4 regiones genéticas con una función relevante y diferente en la implicación fisiopatológica de la AR: **Epítipo compartido** relacionado tanto con la iniciación o propagación de la AR; el **gen *PADI*** relacionado el riesgo de desarrollo de la enfermedad; el **péptido intestinal vasoactivo (VIP)** y el **gen *MIF*** que actúan en la función reguladora de los fibroblastos, estimulando por tanto el ciclo de activación de los sinoviocitos, hiperplasia de la sinovial que participan en el daño articular de la AR

Su localización se objetiva en la Figura 2: Ideograma.

Figura 2: Ideograma.



V3. ANÁLISIS DE DATOS

Se hizo un estudio descriptivo de cada una de las variables analizadas, se utilizó el programa Stata 9.0 .

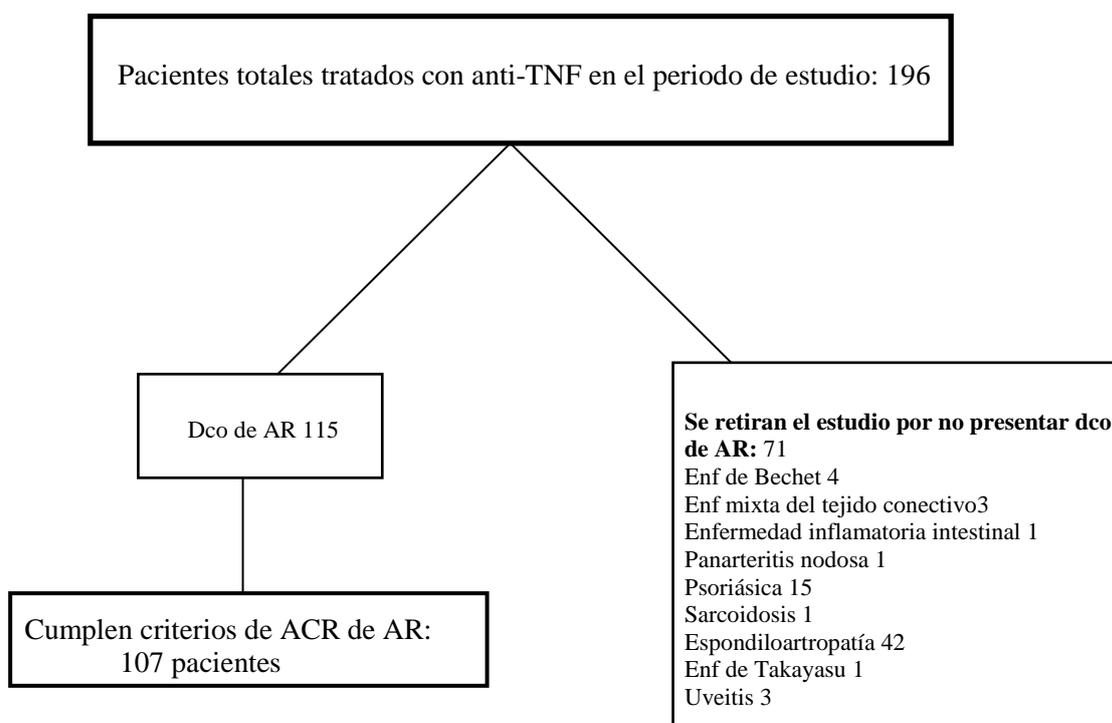
Las frecuencias alélicas y genotípicas entre los respondedores y no respondedores a los fármacos anti-TNF se realizó mediante el test exacto de Fisher o Chi cuadrado cuando fuera oportuno.

Se realizó estudio bivariado para examinar la posible asociación entre la presencia del epítipo compartido, gen *MIF*, gen *VIP* y gen *PADI* con una mejor respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes diagnosticados de AR y de ésta forma poder predecir aquellos pacientes candidatos a realizar una intervención terapéutica más precisa y adecuada.

VI. RESULTADOS

En el análisis inicial se incluyeron a los pacientes que habían recibido tratamiento con fármacos anti-TNF en el periodo del estudio, entre el 1 de Enero de 1999 y el 31 de Diciembre de 2005, 196 pacientes; todos ellos habían presentado un seguimiento clínico y analítico de al menos durante 3 meses; sobre este total de 196 fueron excluidos aquellos pacientes que no estaban diagnosticados de AR, obteniendo un total de 115; por ende de este grupo de pacientes fueron excluidos 8 que aún siendo diagnosticados de AR y tratados con fármacos anti-TNF no cumplían los criterios de la ACR, por tanto la muestra total de sujetos del estudio fue de 107 pacientes. La Figura 3 incluye el flujo de pacientes incluidos.

Figura 3: Flujo de pacientes



Respecto a los criterios de inclusión del subgrupo de estudio genético fueron los siguientes: pacientes diagnosticados de AR cumpliendo criterios de la ACR que fueron tratados con fármacos anti-TNF en el periodo del estudio, habían dado su consentimiento informado por escrito para la extracción de una muestra de sangre viable, para la posterior extracción una de buena muestra de material de DNA para realizar los posteriores estudios, total de pacientes 71.

1. Características sociodemográficas de la población a estudio

El perfil sociodemográfico básico presentado por los pacientes de nuestra población se caracterizaba por un predominio de género femenino, con un 79,4% de mujeres; y una edad media de inicio de la enfermedad de 44,4 años con una desviación estándar de $\pm 19,05$ años.

Atendiendo a su situación laboral en el momento del diagnóstico de la enfermedad el 46,7 % eran trabajadores activos y el 37,38 % amas de casa. En relación con el nivel de estudios de la población analizada el 54,21% sólo había cursado estudios primarios, alcanzando un 18,69 % y 13,08% los estudios secundarios y superiores respectivamente.

La distribución respecto a la actividad de la enfermedad el 75,2 % de la población estudiada presentaba grado funcional III con una media años de evolución de 9,7 años con una desviación estándar de $\pm 7,68$ años.

Por tanto estamos ante un grupo de pacientes con una AR agresiva (un 84,5% del total de los pacientes en grado funcional III y IV); de largo tiempo de evolución, dado que es una población muy seleccionada, dados los selectivos criterios de prescripción de uso de fármacos biológicos en pacientes con AR durante el periodo de estudio. La Tabla 1 se puede observar la distribución de dichas variables sociodemográficas, en la población total estudiada (n=107)

Tabla 1: Variables sociodemográficas de la población total a estudio (n = 107)

Variables sociodemográficas	Población total (n=107)
Género	n (%)
Mujeres	85 (79,4%)
Varones	22 (20,6%)
Edad de inicio AR	Media 44,4 años DS± 19,05 años
Situación laboral	n (%)
Activo	50 (46,7%)
Jubilado	13 (12,1%)
Ama de casa	40 (37,4%)
Estudiante	1 (0,9%)
Incapacidad permanente	3 (2,8%)
Estudios	n (%)
No estudios	8 (7,5%)
Primarios	58 (54,2%)
Secundarios	20 (18,7%)
Superiores	14 (13,1%)
No consta	7 (6,5%)
Grado Funcional de la AR	n (%)
I	0 (0%)
II	18 (16,8%)
III	79 (75,2 %)
IV	10 (9,3%)
Duración de la enfermedad	Media 9,7 años DS± 7,68 años

DS: desviación estandar

2. Características clínicas de la población a estudio

De los 107 pacientes incluidos en el estudio se realizó una descripción de todos y cada uno de los criterios de la ACR, para establecer el grado de cumplimiento de cada uno de ellos en los pacientes de la muestra en el momento del diagnóstico. Destacar que el 100% de los pacientes presentaban tumefacción articular con afectación de articulaciones metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP). El 94,39% y el 93,46% presentaron rigidez matutina y tumefacción articular simétrica respectivamente. Que fueron los 4 criterios de la ACR más prevalentes en nuestra muestra estudiada.

El tiempo medio transcurrido desde inicio de los síntomas hasta el momento de cumplimiento de criterios de la ACR de la enfermedad fue de 1,71 años con una desviación estándar de $\pm 3,86$ años

Tabla 2: Características clínicas de la población total a estudio (n = 107)

Criterios de la ACR	Números totales (%)
Rigidez Matutina	
Si	6 (5,6%)
No	
Tumefacción articular	
Si	107 (100%)
No	0 (0 %)
Tumefacción articular MCF o IFP	
Si	107 (100%)
No	0 (0 %)
Tumefacción articular simétrica	
Si	100 (93,4%)
No	7 (6,6 %)
Nódulos subcutáneos	
Si	96 (89,7%)
No	11 (10,3%)
Factor reumatoide	
Si	53 (49,5%)
No	54 (50,5%)
Evidencia radiográfica	
Si	7 (6,6%)
No	100 (93,4%)
Tiempo desde inicio hasta cumplimiento de criterios	Media 1,71 años DS \pm 3,86 años

DS: Desviación estandar

De los 71 pacientes incluidos en el estudio para describir la variabilidad genética, los cuatro criterios clínicos que de la ACR más prevalentes en el momento del diagnóstico coinciden con los de la muestra total: tumefacción articular (98,59%), tumefacción articular de MCF o IFP (98,59%), rigidez matutina (97,18%) y tumefacción articular simétrica (93,06%); la relación aparece reflejada en la Tabla 3.

Tabla 3: Características clínicas de la población en el subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Criterios de la ACR	Números totales (%)
Rigidez Matutina	
Si	69 (97,2%)
No	2 (2,8%)
Tumefacción articular	
Si	70 (98,6%)
No	1 (1,4%)
Tumefacción articular MCF o IFP	
Si	70 (98,6%)
No	1 (1,4%)
Tumefacción articular simétrica	
Si	70 (98,6%)
No	1 (1,4%)
Nódulos subcutáneos	
Si	67 (89,7%)
No	5 (10,3%)
Factor reumatoide	
Si	57 (73,1%)
No	21 (26,9%)
Evidencia radiográfica	
Si	1 (1,4%)
No	70 (98,6%)

En los pacientes que participaron en el subestudio genético se analizaron la presencia de Factor Reumatoide, anti-péptido citrulinado y el epítipo compartido, que fueron positivos en el 73,08 %, el 64,79% y el 61,19% de los pacientes respectivamente. En la tabla 4 se muestra dicha distribución, que será usada como guía en posteriores análisis de este trabajo.

Tabla 4: Distribución del Factor reumatoide, péptido citrulinado y epítipo compartido en la población que participó en el subestudio genético y que habían sido tratados con fármacos anti-TNF (n=71)

Criterios actividad	Números totales(%)	
Factor reumatoide		3.
Si	57 (73,1%)	
No	21 (26,9%)	
Anti-péptido citrulinado positivo		
Si	46 (64,8%)	
No	25 (35,2%)	
Epítipo compartido presente		
Si	41 (61,2%)	
No	26 (38,8%)	

Descripción de las características del manejo terapéutico de la población

Respecto a la prescripción farmacológica realizada en los pacientes estudiados, en relación con los diferentes grupos farmacológicos los resultados objetivados fueron: a) grupo FAME: el metotrexate alcanzó un 27,7% del total de las prescripciones y en segundo lugar las sales de oro intramuscular alcanzando un 12,5% de las recetas; b) AINE y glucocorticoides: los fármacos que con más frecuencia se prescribieron fueron la prednisona y el naproxeno con un 10,1% y un 3,6% respectivamente; c) anti-TNF: infliximab 7,5%, adalimumab 4,8% y etanercept 1,2%.

Estos números están obtenidos en relación con el número total de prescripciones realizadas en la población de AR de estudio.

Tabla 5: Descripción de pauta de Fármacos prescritos durante el periodo de seguimiento, Pacientes totales tratados con anti-TNF (n=107)

Fármaco	n de prescripción(%)
FAMEs	
Auranofina	12 (0,6%)
Azatioprina	90 (4,8%)
Ciclofosfamida	8 (0,4%)
Ciclosporina	20 (1,1%)
Cloroquina	49 (2,6%)
D-penicilamina	20 (0,7%)
Hidroxicloroquina	9 (0,5%)
Leflunomida	97 (5,3%)
Metotrexate	513 (27,7%)
Oro intramuscular	231 (12,5%)
Salazopirina	93 (5,1%)
CORTICOSTEROIDES	
Betametasona im	121 (6,5%)
Prednisona	187 (10,1%)
Trigon depot	8 (0,4%)
Urbason	10 (0,5%)
AINEs	
Diclofenaco	24 (1,3%)
Fenilbutazona	2 (0,1%)
Ibuprofeno	6 (0,3%)
Indometacina	76 (4,1%)
Naproxeno	66 (3,6%)
ANTI_TNF	
Adalimumab	51 (2,7%)
Etanercept	23 (1,2%)
Infliximab	139 (7,5%)

Durante el periodo de estudio se produjeron cambios en la prescripción de los fármacos anti-TNF basados en una respuesta ineficaz al primer fármaco prescrito o bien a la presencia de algún tipo de comorbilidad desarrollada a lo largo del seguimiento, la siguiente tabla muestra dicha pauta de prescripción , en relación con los anti-TNF, cuál fue su primera, segunda o tercera elección.

Tabla 6: Descripción de pauta de anti-TNF realizada, Pacientes totales tratados con anti-TNF (n=107)

Tipo	n Infliximab (%)	n Adalimumab (%)	n Etanercept (%)
1era elección	76 (71,03%)	21 (19,63%)	10 (9,35%)
2nda elección		17 (62,96%)	10 (37,04%)
3era elección			3 (100%)

La distribución de este grupo farmacológico no es al azar. El tiempo de introducción de los diferentes anti-TNF condicionan la mayor frecuencia de prescripción del infliximab dado que su aprobación hospitalaria y por tanto su introducción como opción terapéutica fue en el año 1999, siendo el año 2002 y 2003 para etanercept y adalimumab respectivamente.

Respecto al motivo que originó la suspensión de los fármacos preescritos para el tratamiento de la AR fue la ineficacia en la respuesta esperada tras la administración de dicho fármaco (35,61%) la causa más prevalente. En segundo lugar, el desarrollo de una reacción adversa al fármaco (30,85%). La suspensión de los fármacos debido a la presencia de comorbilidad bien sea provocada por la AR u otras entidades sólo ocurrió

en el 10,92% de las ocasiones. Tabla 7 refleja el estudio descriptivo realizado del motivo de suspensión de los fármacos pautados.

Tabla 7: Motivo de suspensión más frecuente de los fármacos prescritos, del total de 107 pacientes, tanto de FME, como AINE y corticoterapia así como anti-TNF

Motivo de suspensión	n (%)
Ineficacia	277 (35,61%)
Reacción adversa a Fármacos	240 (30,85%)
Mejoría enfermedad o respuesta adecuada al fármaco preescrito	86 (11,05%)
Comorbilidad asociada	85 (10,92%)
Decisión del médico	45 (5,79%)
Decisión del paciente	32 (4,12%)
Pérdida de seguimiento	2 (0,26%)
Fallecimiento	1 (0,13%)

A continuación se muestra un análisis descriptivo por grupos farmacológicos:

a) FAME: (Tabla 8) El motivo de suspensión más frecuente fue la ineficacia seguido por el desarrollo de una reacción adversa; hay que destacar los porcentajes de los fármacos con uso más frecuente: metotrexate 32,89% y 28,89%; sales de oro intramuscular 36,55% y 30,35; azatioprina 48,15% y 37,04% de los casos respectivamente.

Tabla 8: Motivo de suspensión de los FAME prescritos del total de 107 pacientes

Fármaco	Reacción adversa n (%)	Comorbilidad Asociada n (%)	Ineficacia n (%)	Decisión Paciente n (%)	Decisión Médico n (%)	Mejoría de enfermedad n (%)
Metotrexate	65 (28,89%)	31 (14,21%)	75(32,89%)	11(4,89%)	15 (8%)	22 (9,78%)
Azatioprina	20(37,04%)	6 (11,11%)	26(48,15%)	1(1,85%)	2 (3,7%)	0 (0%)
Ciclofosfamida	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)
Ciclosporina	0 (0%)	0 (0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)
D-penicilamina	4 (44,4%)	0 (0%)	3(33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22,2%)
Hidroxicloroquina	2 (28,57%)	0 (0%)	4 (57,14%)	0 (0%)	1(14,29%)	0 (0%)
Leflunomida	26 (44,06%)	8 (13,55%)	17 (28,81%)	4 (6,72%)	1 (1,69%)	2 (3,39%)
Oro intramuscular	44 (30,35%)	9 (6,21%)	51 (36,55%)	3 (2,07%)	9 (6,21%)	23(15,9%)
Dolquine	15 (34,8%)	2(4,65%)	19(48,84%)	4 (9,31%)	0 (0%)	0 (0%)
Oro oral	1(10%)	0 (0%)	9 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Salazopirina	20(34,48%)	3(5,17%)	28(48,2%)	3(5,17%)	1(1,72%)	2 (3,45%)

* No se introdujo en la tabla la variable suspensión por fallecimiento o pérdida por que en todos los FAME utilizados su valor era 0

b) AINE y glucocorticoides (Tabla 9): En relación con los corticoides o AINE pautados para el control del proceso inflamatorio de la enfermedad cabe destacar dos cosas: 1). el número de los fármacos suspendidos es muy bajo en relación con los pautados; 2) el principal y casi único motivo de suspensión fue al desarrollar una reacción adversa, por regla general motivos gastrointestinales.

Tabla 9: Motivo de suspensión de AINE y glucocorticoides prescritos en total de 107 pacientes

Fármaco	Reacción adversa n (%)	Comorbilidad Asociada n (%)	Ineficacia n (%)	Decisión Paciente n (%)	Decisión Médico n (%)	Mejoría de enfermedad N (%)
Betametasona intramuscular	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	0 (0%)
Prednisona	2 (22,2%)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0%)	0 (0%)	5 (55,5%)
Fenilbutazona	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Indometacina	2 (40%)	0 (0%)	2 (40)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Naproxeno	3 (42,86)	0 (0%)	4 (57,14)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trigon depot	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Urbason	1(25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)

* No se introdujo en la tabla la variable suspensión por fallecimiento o pérdida de seguimiento por que en todos los FAME utilizados su valor era 0

c) Fármacos anti-TNF (Tabla 10): Los motivos de la suspensión de los tres anti-TNF en conjunto, fue muy similar a lo observado con los FAME clásicos,. El análisis descriptivo relacionando los AA y el manejo de este grupo farmacológico con más profundidad se muestra más adelante

Tabla 10: Motivo de suspensión de los anti-TNF prescritos del total de 107 pacientes

Fármaco	Reacción adversa n (%)	Comorbilidad Asociada n (%)	Ineficacia n (%)	Decisión Paciente n (%)	Decisión Médico n (%)	Mejoría n (%)	Fallecimiento / Pérdida de seguimiento n (%)
INF	20(34,05%)	18 (24,32%)	14(18,9%)	3 (4,05%)	3 (4,05%)	13 (17,57%)	3 (4,05%)
ADA	5 (33,34%)	2 (13,33%)	6 (40%)	1 (6,67%)	0 (0%)	1 (6,67%)	0 (0%)
ETN	1 (14,29%)	3 (42,86%)	4 (57,14%)	0 (0%)	1(14,29%)	0 (0%)	0 (0%)

INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN etanercept.

El tipo de AA presentados han sido clasificados por órganos y sistemas, así como respecto a su gravedad y se muestra en la Tabla 11, el orden de aparición de la tabla se basa en la frecuencia de eventos descritos en el periodo de estudio.

Por orden de frecuencia se encuentran en primer lugar los procesos musculoesqueléticos propios de la actividad de la enfermedad alcanzando un 30,9% de los procesos registrados en el periodo de estudio, siendo de estos un 50,3% de carácter leve y el 44,1% de carácter moderado; en segundo lugar de frecuencia fueron los AA digestivos con 16,8% distribuidos en un 70,9% de carácter leve y un 27,8% de carácter moderado; en tercer lugar las infecciones con un 12,3% siendo un 27,2% leves y un 59,2% moderados.

Tabla 11: Descripción del tipo de Acontecimiento Adverso en relación con su gravedad presentada en el periodo de estudio.

Tipo de acontecimiento adverso	Totales n (%)	Leve n (%)	Moderado n (%)	Grave n (%)	Mortal n (%)
Musculoesqueléticas	304 (30,9%)	153 (50,3%)	134 (44,1%)	15 (4,9%)	2 (0,6%)
Digestivos	165 (16,8%)	117 (70,9%)	46 (27,8%)	2 (1,2%)	0 (0%)
Infecciones	121 (12,3%)	34 (27,2%)	74 (59,2%)	14(11,2%)	3 (2,4%)
Muco-cutáneos	78 (7,94%)	62 (79,5%)	12 (15,4%)	4 (5,1%)	0 (0%)
Cardiovasculares	70 (7,13%)	36 (51,4%)	17 (24,3%)	8(11,4%)	9 (12,9%)
Endocrino-metabólicos	48 (4,89%)	37 (77,1%)	10 (20,8%)	0 (0%)	1 (2,1%)
Psiquiátricos	30 (3,05%)	22 (73,3%)	8 (26,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Pulmonar	25 (2,55%)	9 (36%)	15 (60%)	1 (4,0%)	0 (0%)
Hematológicos	24 (2,44%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	24 (2,44%)	15 (62,5%)	8 (33,3%)	1 (4,17%)	0 (0%)

Oftalmológico	17 (1,73%)	13 (76,5)	3 (17,7)	1 (5,9%)	0 (0%)
Renal-Urológico	17 (1,73%)	14 (82,3%)	2 (11,7%)	1 (5,8%)	0 (0%)
Genital	4 (0,41%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Alergia	5 (0,51%)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	5 (0,51%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Otras	23 (2,34%)	14 (60,9%)	7 (30,4%)	2 (8,7%)	0 (0%)
Cáncer	1 (0,10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Cuadro constitucional	1 (0,10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)

Distribución por aparatos: en las tablas 12, 13, 14, 15,16 se adjunta la descripción y la frecuencia de los AA en relación con cada uno de los órganos y sistemas por orden de frecuencia: músculo-esqueléticos, digestivos, infecciosos, muco-cutáneo, cardiovascular. Hay que destacar que el AA más frecuente fue la presencia de artritis, signo propio de la patología sobre la que base este estudio y en segundo lugar sensación nauseosa.

En el anexo 1 se incluyen la descripción de los AA de los órganos o sistemas menos prevalentes.

Tabla 12: Descripción de los AA músculo-esqueléticos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Artritis	115 (38,1%)	Trastorno ligamentosos	61 (20,2%)
Osteoporosis	32 (10,6%)	Hallus valgus	24 (7,9%)
Fractura	17 (5,7%)	Síndrome del túnel del carpo	19 (6,3%)
Aplastamiento vertebral	8 (2,6%)	Manifestaciones extraarticulares	4 (1,32%)
Bursitis	8 (2,6%)	Subluxación atlantoaxoidea	3 (0,9%)
Lumbociática	11 (0,03%)		

Tabla 13: Descripción de los AA Digestivos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Nauseas	75 (45,4%)	Hipertransaminasemia	23 (13,9%)
Diarrea	19 (11,5%)	Melenas	4 (2,4%)
Úlcus péptico	11(6,7%)	Colestasis	4 (2,4%)
Hernia de hiato	6 (3,6%)	Colitis	3 (1,8%)
Vómitos	4 (2,4%)	Disgeusia	3 (1,8%)
Gastropatía erosiva	4 (2,4%)	Enf. Hepática leve	3 (1,8%)
Rectorragia	2 (1,2%)	Pancreatitis	2 (1,2%)
Hematemesis	1 (0,6%)	Enf. Hepática moderada-grave	1 (0,6%)

Tabla 14: Descripción de los AA infecciosos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Infección de vías respiratorias altas	47 (42,3%)	Infección respiratoria: neumonía	35 (31,5%)
Abceso	14 (12,6%)	Tuberculosis	9 (8,1%)
Micosis	6 (5,4%)		

Tabla 15: Descripción de los AA muco-cutáneo presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Aftas	22 (28,2%)	Rash	23(29,5%)
Prurito	8 (10,2%)	Reacción nitritoide	8 (10,26%)
Reacción infusional	5 (6,4%)	Piel Seca	2 (2,56%)
Alopecia	3 (3,8%)	Fotosensibilidad	1 (1,28%)
Criasis	1 (1,28%)	Urticaria	1 (1,28%)
Dermatitis	1 (1,28%)		

Tabla 16: Descripción de los AA cardiovasculares presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
HTA	33 (47,1%)	Trastornos del ritmo	9 (12,8%)
Enf. vascular periférica	9 (12,8%)	Angina	5 (7,1%)
Cardiopatía isquémica	4 (5,7%)	Infarto agudo de miocardio	4 (5,7%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	2 (2,8%)	Hipotensión severa	1 (1,4%)
Aneurisma de Aorta	1 (1,4%)		

3. Relación de los Acontecimientos Adversos con los anti-TNF en la población del estudio

La actitud terapéutica objetivada en nuestra población a estudio fue: todos y cada uno de los pacientes estudiados recibieron una media de 2 FAME previos a la pauta del fármaco anti-TNF independientemente de cómo los usaran, bien en combinación o bien de forma consecutiva. Estadísticamente se obtuvo una media de $2,2 \pm 1,5$ de FAME prescritos previa al inicio de la pauta de fármaco anti-TNF.

Tras la inclusión de fármaco anti-TNF en el grupo de pacientes estudiados se obtiene una media de $1,3 \pm 0,6$ de FAME prescritos en asociación con el grupo farmacológico anti-TNF.

El número total de prescripciones de FAME fueron un total de 1619 (88,71%) y de anti-TNF un total de 206 (11,29%).

La tabla 17 muestra la presencia de efectos adversos presentados durante el periodo de estudio, categorizados por sistemas y su relación con la gravedad. El resultado se muestra ajustado según el grupo farmacológico, bien sea los presentados por la prescripción de un FAME o del un fármaco anti-TNF. Se ha de señalar que el porcentaje más alto de AA en ambos grupos fue el de eventos musculoesqueléticos, objetivando una clara reducción tras la pauta de fármacos anti-TNF pasando de un 31,33% a un 18,42%; el porcentaje de eventos digestivos y cardiovasculares permanió en similar proporción antes y después de la prescripción de los fármacos anti-TNF.

Cabe destacar tres categorías que presentaron ascensos de AA que se presentaron tras la prescripción de fármacos anti-TNF: procesos infecciosos, de 12,23% a 18,42%; alteraciones hematológicas, de 2,25% a 7,89% y manifestaciones mucocutáneas de 7,83% a 13,1% respectivamente.

**Tabla 17: Descripción de AA presentados clasificados por órganos y sistemas en
 amos periodos antes y después de la pauta del anti-TNF**

Tipo de acontecimiento adverso	Totales n (%)	FAME n (%)	Anti-TNF n(%)
Musculoesqueléticas	304(30,9%)	292 (31,33%)	7 (18,42%)
Digestivos	165 (16,8%)	158 (16,95%)	6 (15,79%)
Infecciones	121 (12,3%)	114(12,23%)	7 (18,42%)
Muco-cutáneos	78 (7,94%)	73 (7,83%)	5 (13,1%)
Cardiovasculares	70 (7,13%)	67 (7,19%)	3 (7,89%)
Endocrino-metabólicos	48 (4,89%)	44 (4,72%)	3 (7,89%)
Psiquiátricos	30 (3,05%)	30 (3,22%)	0 (0%)
Pulmonar	25 (2,55%)	25 (2,68%)	0 (0%)
Hematológicos	24 (2,44%)	21 (2,25%)	3 (7,89%)
Neurológicos	24 (2,44%)	23 (2,47%)	1 (2,63%)

Oftalmológico	17 (1,73%)	17 (1,82%)	0 (0%)
Renal-Urológico	17 (1,73%)	16 (1,72%)	1 (2,63%)
Otorrinolaringológico	14 (1,43%)	14 (1,5%)	0 (0%)
Genital	4 (0,41%)	4 (0,43%)	0 (0%)
Alergia	5 (0,51%)	5 (0,54%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	5 (0,51%)	5 (0,54%)	0 (0%)
Procesos neoplásicos	1 (0,10%)	1 (0,11%)	0 (0%)
Cuadro constitucional	1 (0,10%)	1 (0,11%)	0 (0%)
Otras	23 (2,34%)	20 (2,15%)	2 (5,26%)

Además de realizar un estudio de los AA y valorar su descripción en base a órganos y sistemas afectados, se completó el estudio realizando una descripción del rango de relación de los AA presentados respecto al grupo farmacológico prescrito. Cabe destacar que el porcentaje de la presencia de AA en rango de probable y seguro respecto a los FAME es superior dicho grado de asociación de los AA cuando se prescribe un fármaco anti-TNF, la tabla 18 como señala dicha relación.

Tabla 18: Relación de de los AA presentados según el grupo farmacológicos prescrito.

Relación de AR con la presencia de AA	Ninguna n (%)	Improbable n (%)	Posible n (%)	Probable n (%)	Segura n (%)
Totales	286 (29,21%)	278 (28,39%)	254 (25,94%)	127 (12,97%)	34 (3,47%)
FAME	272 (28,96%)	268 (28,51%)	244 (25,96%)	122 (12,98%)	34 (3,62%)
Anti-TNF	14 (35,90%)	10 (25,64%)	10 (25,64%)	5 (12,82%)	0 (0%)

Referente a la evolución de los AA presentados, si presentaban resolución o no del AA en relación al grupo farmacológico prescrito destaca que el porcentaje de procesos recogidos como AA que un altísimo porcentaje habían sido resueltos o se encontraban en proceso de resolución.

Destacar que el porcentaje de secuelas residuales desarrolladas en el periodo de prescripción de solo fármacos del grupo FAME prescritos alcanza un valor de casi tres veces mayor que las provocadas en el periodo el grupo farmacológico anti-TNF, la Tabla 19 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 19: Evolución de los AA presentados en el estudio.

Tipo de resolución del AA	Resuelto n (%)	En resolución n (%)	Secuelas n (%)	No resuelto n (%)
Totales n	620 (64,18%)	10 (1,03%)	70 (7,24%)	266 (27,53%)
FAME	593 (63,09%)	10 (1,06%)	69 (7,34%)	256 (27,23%)
Anti-TNF	27 (69,23%)	0 (0%)	1 (2,56%)	10 (25,64%)

En la tabla 20, a continuación, refleja la relación de la gravedad de los efectos AA presentados durante el estudio respecto al grupo farmacológico prescrito bien sea en la prescripción de FAME o de los fármacos anti-TNF en la población estudiada. Se objetiva un comportamiento muy similar en ambos durante la prescripción de ambos grupos farmacológicos.

Tabla 20: Relación de gravedad del AA presentado en relación con el grupo farmacológico prescrito.

Gravedad del Acontecimiento Adverso	Leve n (%)	Moderado n (%)	Grave n (%)
Totales	561 (58,92%)	344 (36,13%)	47 (4,93%)
FAME	538 (59,81%)	332 (35,39%)	45 (4,80%)
Anti-TNF	23 (64,10%)	12 (30,77%)	2 (5,13%)

Por último teniendo en cuenta solamente el subgrupo de los AA graves, presentados en relación con el grupo farmacológico prescrito, es importante señalar que al realizar este análisis obtuvimos un resultado estadísticamente significativo $p= 0,035$, respecto a una mayor prevalencia de AA graves en el periodo de tratamiento con FAME, datos recogidos en la Tabla 21

Tabla 21: Características de los AA graves presentados respecto al grupo farmacológico prescrito.

AA graves Presentados respecto a la medicación prescrita	Presentes n (%)	Ausentes n (%)
Totales	49 (5,05%)	921 (94,95%)
FAME	48 (5,11%)	884 (94,04%)
Anti-TNF	1 (2,56%)	37 (94,87%)

5. Relación de los marcadores genéticos en relación respuesta a los anti-TNF en la población a estudio

1) Epítipo compartido: la tabla 22, 23 y 24 que se adjuntan a continuación, presentan la distribución y la relación estadística del epítipo compartido en los pacientes tratados con infliximab (n= 46) y su distribución en los pacientes que presenta una respuesta adecuada al tratamiento o aquellos que son suspendidos por ineficacia.

Se realizó el estudio y la descripción en el grupo de pacientes con los datos del genotipado tratados con adalimumab o etanercept pero al ser una muestra pequeña, no es útil la realización de estudios descriptivos y menos aún estadísticos, para poder obtener algún resultado significativo porque carece de potencia estadística.

Tabla 22: Distribución en el grupo de pacientes tratados con infliximab en relación con la presencia de epítipo compartido y CCP, y su acción sobre la AR.

	Infliximab Buena respuesta n (%)	Infliximab Suspensión por ineficacia n (%)	P	Odds Ratio
Epítipo positivo	34 (74%)	7 (41%)	0,015	4,05 (1,09-15,46)
Epítipo negativo	12 (26%)	10 (59%)		
CCP positivo	25 (66%)	11 (69%)	0,83	0,87 (0,20-3,51)
CCP negativo	13 (34%)	5 (31%)		

CCP: anti-péptido citrulinado

Se completó el estudio estadístico con la descripción de las diferentes subpoblaciones de pacientes con anti-CCP positivo/negativo con la presencia o ausencia del epítipo compartido en relación con la respuesta o no al tratamiento con infliximab, presente en la Tabla 23,

Tabla 23: Distribución de las distintas sub-poblaciones en el grupo de pacientes tratados con infliximab en relación con la presencia de epítipo compartido y CCP, y su acción sobre la AR.

	Infliximab Buena respuesta n (%)	Infliximab Suspensión por ineficacia n (%)	Odds Ratio		p corregida
			P		
Epítipo +/- CCP +	20 (56%)	4 (25%)	0,04	3,75 (0,89-18,63)	0,36
Epítipo +/- CCP -	6 (17%)	3 (19%)	0,67	0,60 (0,10-4,50)	
Epítipo -/ CCP +	4 (11%)	7 (44%)	0,02	0,16 (0,03-0,83)	0,12
Epítipo -/ CCP -	6 (17%)	2 (13%)	1	1,40 (0,21-15,79)	

CCP: anti-péptido citrulinado

Y por último para poder establecer la relación entre la respuesta al infliximab de las distintas subpoblaciones de pacientes con anti-CCP positivo y con epítipo compartido el estudio estadístico que se obtiene es el siguiente, Tabla 24.

Tabla 24: Distribución de las distintas sub-poblaciones en el grupo de pacientes tratados con infliximab igualando en relación con la presencia de epítipo compartido y CCP.

	Odds Ratio		p corregida
	p		
Igualando por epítipo positivo	0,35	2,50 (0,28-19,43)	
Igualando por CCP positivo	0,009	8,75 (1,34-60,90)	0,054

2). El péptido intestinal vasoactivo (VIP): La Tabla 25 muestra la distribución de genotipado de estos polimorfismos fue realizado utilizando el método químico de

Taíman del gen que codifica dicho péptido. Se intenta determinar si existe un polimorfismo de un solo nucleótido del gen *VIP* analizado se asocia a una mejor respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes de AR y de esta forma poder predecir aquellos pacientes candidatos a recibir una intervención terapéutica más precisa y adecuada.

Tabla 25: Distribución del gen *VIP* rs688136 en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

	INF Buena respuesta n (%)	INF Suspensión por ineficacia n (%)	ADA Buena Respuesta n (%)	ADA Suspensión por ineficacia n (%)	ETN Buena Respuesta n (%)	ETN Suspensión por ineficacia n (%)
TT	22 (46%)	1 (14%)	5 (42%)	2 (100%)	3 (60%)	1 (100%)
CT	23 (48%)	4 (57%)	5 (42%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
CC	3 (6%)	2 (29%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
T	67 (70%)	6 (43%)	15 (63%)	4 (100%)	7 (70%)	2 (100%)
C	29 (30%)	8 (57%)	9 (38%)	0 (0%)	3 (30%)	0 (0%)

Abreviaturas: C: citosina, T: timina, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept.

El análisis realizado en nuestra población de estudio, Tabla 26, presenta datos que evidencian una leve asociación del polimorfismo del gen *VIP* estudiado a una respuesta adecuada al fármaco en los pacientes tratados con Infliximab p: 0,048 OR: 3,08 (0,84-11,69), en pacientes con AR.

Tabla 26: Estudio estadístico del gen *VIP* rs688136 en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

Pacientes tratados	TT	CT	CC	T	C
INF	p= 0,11 OR: 5,08 (0,54-243,93)	p= 0,47 OR: 0,69 (0,09-4,59)	Fisher: 0,11 χ^2 : 0,05 OR: 0,17 (0,02-2,57)	p=0,048 OR: 3,08 (0,84-11,69)	NS
ADA	0,46	0,5	NS	0,27	
ETN	NS	NS	NS	NS	NS

Abreviaturas: NS: No significativo, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept.

3). gen *MIF*: Este análisis, como previamente se ha señalado, pretende determinar si el polimorfismo de un solo nucleótido del gen *MIF* analizado se asocia a una mejor respuesta a un tratamiento específico o no en pacientes de AR, dato que sería de gran ayuda en la toma de decisiones en nuestra prescripción clínica diaria.

La tabla 27 muestra la distribución genotípica y alélica del polimorfismo *MIF* realizado utilizando el método químico de TaqMan, en nuestra muestra de pacientes y su respuesta o no a cada uno de los fármacos anti-TNF prescritos.

Tabla 27: Estudio estadístico del gen *MIF* en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

gen <i>MIF</i>	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Total	49 (62,03%)	28 (35,44%)	2 (2,53%)
Trat con IFX	39 (79,59%)	20 (62,03%)	1 (50%)
Trat con IFX suspendidos por ineficacia	8 (16,32%)	1 (3,57%)	0 (0%)
<i>Test Fisher=0,455</i>			
Trat con ADA	9 (18,37%)	4 (14,28%)	0 (0%)
Trat con ADA suspendidos por ineficacia	2 (4,08%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Test Fisher=1,000</i>			
Trat con ETN	1 (6,04%)	4 (14,28%)	1 (50%)
Trat con ETN suspendidos por ineficacia	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
<i>Test Fisher=0,167</i>			

Abreviaturas: NS: No significativo, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept, C: citosina, T: timina.

4). **gen *PADI***: La tabla 28 y 29 muestra la distribución genotípica y alélica del polimorfismo *PADI* rs2240340 y *PADI4* rs1748033, realizado utilizando el método químico de TaqMan, en nuestra muestra de pacientes.

Tras realizar el análisis estadístico (Tabla 30 y 31), los resultados sugieren que el efecto de los polimorfismos estudiados del gen *PADI4* es, en el mejor de los casos, moderado.

Por tanto con el resultados de los datos obtenidos no se puede describir una asociación con el gen *PADI* rs2240340 y *PADI4* rs1748033 con una respuesta óptima o no a los diferentes tipos de fármacos anti-TNF en pacientes con Artritis Reumatoide.

Tabla 28: Distribución genotípica y alélica del gen *PADI* rs2240340 en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

	INF Buena respuesta n (%)	INF Suspensión por ineficacia n (%)	ADA Buena Respuesta n (%)	ADA Suspensión por ineficacia n (%)	ETN Buena Respuesta n (%)	ETN Suspensión por ineficacia n (%)
TT	9 (19%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
CT	20 (43%)	5 (83%)	5 (50%)	1 (50%)	1 (20%)	0 (0%)
CC	18 (38%)	0 (0%)	5 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	1 (100%)
T	38 (40%)	7 (58%)	5 (25%)	1 (25%)	3 (30%)	0 (0%)
C	56 (60%)	5 (42%)	15 (75%)	3 (75%)	7 (70%)	2 (100%)

Abreviaturas: C: citosina, T: timina, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept.

Tabla 29: Estudio estadístico del gen *PADI* rs2240340 en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

Pacientes tratados	TT	CT	CC	T	C
INF	p= 0,68 OR: 1,18 (0,11-62,15)	P= 0,06 OR: 0,15 (0,00-1,52)	p= 0,07 indefinido	p= 0,23 OR: 0,48 (0,11-1,94)	NS
ADA	NS	NS	NS	NS	
ETN	NS	NS	NS	NS	

Abreviaturas: NS: No significativo, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept.

Tabla 30: Distribución del gen *PADI4* rs1748033 en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

	INF Buena respuesta n (%)	INF Suspensión por ineficacia n (%)	ADA Buena Respuesta n (%)	ADA Suspensión por ineficacia n (%)	ETN Buena Respuesta n (%)	ETN Suspensión por ineficacia n (%)
TT	5 (16%)	0 (0%)	8 (73%)	1 (50%)	3 (75%)	1 (100%)
CT	18 (56%)	5 (83%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CC	9 (28%)	1 (17%)	3 (27%)	1 (50%)	1 (25%)	0 (0%)
T	28 (44%)	5 (42%)	16 (73%)	2 (50%)	6 (75%)	2 (100%)
C	36 (56%)	7 (58%)	6 (27%)	2 (50%)	2 (25%)	0 (0%)

Abreviaturas: C: citosina, T: timina, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept.

Tabla 31: Estudio estadístico del gen *PADI4* rs1748033 en los pacientes en relación con el fármaco utilizado y su respuesta o no al dicho anti-TNF

Pacientes tratados	TT	CT	CC	T	C
INF	p= 0,57 indefinido	P= 0,21 OR: 0,26 (0,01-2,78)	p= 0,49 OR: 1,96 (0,18-102,67)	NS	p= 0,52 OR: 0,66 (0,15-2,80)
ADA	NS	NS	NS	p= 0,56	
ETN	NS	NS	NS	NS	

Abreviaturas: NS: No significativo, INF: infliximab, ADA: adalimumab, ETN: etanercept.

6. Relación de los marcadores genéticos y los diferentes anti-TNF en relación con la presencia de AA en la población a estudio

El estudio que muestra la distribución de cada uno de los polimorfismos estudiados del gen *VIP*, *PADI*, *MIF* y de la distribución de la presencia del epítipo compartido o no en relación de los AA presentados organizados por órganos y sistemas, y estratificados por la gravedad y resolución, así como el grado de relación de desarrollar dichos AA en función del grupo farmacológico prescrito, se adjunta en el Anexo 2.

En relación con los resultados obtenidos en el estudio estadístico realizado: dado el pequeño tamaño muestral y la presencia de un importante número de AA hace que el estudio no tenga potencia suficiente para obtener resultados significativos ni concluyentes.

VII. DISCUSIÓN

En este estudio se presenta una muestra de 107 pacientes con AR y que han recibido tratamiento con algún fármaco anti-TNF durante el periodo de estudio (Enero 1999 y Diciembre 2005). La muestra recoge el periodo, los cinco primeros años, de introducción en el manejo habitual, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, de este nuevo grupo farmacológico: los fármacos modificadores de la enfermedad de tipo biológico: los anti-TNF para el tratamiento de pacientes diagnosticados de AR que no presentan buena respuesta a FAMEs aislados o en combinación para el manejo de la actividad de la enfermedad y evitar el desarrollo de limitaciones e incapacidades.

1. Perfil sociodemográfico básico de los pacientes.

Corresponde a una población típica de pacientes con AR de largo tiempo de evolución, predominio de mujeres (79,4%) con una edad media de inicio de 44,4 años con una desviación estándar de $\pm 19,05$ años. En el aspecto laboral el 46,73% eran trabajadores activos y el 37,38% eran amas de casa.

Esta población estudiada presenta una AR muy agresiva casi el 72% presentaba una clase funcional de la AR grado III y presentaban una media de $9,7 \pm 7,8$ años de evolución de la enfermedad.

El cumplimiento de los criterios de la ACR en el momento del diagnóstico fue muy homogéneo con la presencia de una artritis simétrica de más de 3 meses de evolución de predominio de articulaciones pequeñas y simétricas con rigidez matutina asociada, el

tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el cumplimiento de los criterios de la ACR fue de 1,71 años con una desviación estándar de $\pm 3,8$ años.

La duración media de la enfermedad fue de $12 \pm 7,3$ años, por tanto es una población de pacientes con AR que ha recibido múltiples tratamientos con FAMEs y presenta signos de ser una entidad de carácter agresivo dado que el FR es positivo en un 49,53%, presentan anti-CCP positivo un 42,9% y epítipo compartido alcanza un 38,3% de la población, valores asociados a un proceso articular de pronóstico agresivo. Este fue el primer grupo de pacientes, en el servicio de Reumatología del hospital, en el que se introdujo la pauta de ese nuevo grupo farmacológico que estaba indicado, en su debut, para su utilización en pacientes con AR de carácter agresiva que había recibido múltiples fármacos modificadores de la enfermedad obteniendo a pesar de ello discreta o mínima respuesta y mejoría funcional,

De la mano de la eficacia de este grupo farmacológico va una limitación fundamental ha sido cuestionado por su elevado coste; y más allá respecto a los FAMEs clásicos se han publicados numerosos estudios que describen la presencia y el desarrollo de una mayor incidencia de AA asociados a su prescripción. Dichos datos han sido descrito en ensayos clínicos randomizados, con una serie de limitaciones para la aplicación en la práctica clínica diaria como son la corta duración de dichos estudios, el número de pacientes insuficiente para obtener una potencia estadística adecuada debido a la poca frecuencia de AA presentes y por otro lado los estudios observacionales realizados sobre grandes registros de pacientes tratados con anti-TNF⁵⁶⁻⁶⁰, salvan la limitación de la potencia estadística pero incluyen determinados factores de confusión en los resultados de dichos estudios dado que: la definición de los AA no es homogénea, la correcta recogida de dichos AA no es precisa y la situación clínica previa del paciente y

las comorbilidades asociadas confieren una pérdida de potencia estadística que nos limita a la extrapolación de dichos resultados en la toma de decisiones en nuestra práctica clínica diaria.

Por eso en este trabajo, intentando minimizar dichas limitaciones, se realiza una definición estricta de AA, se cuantifica, se valora su relación o no con la AR u otras patologías, y a su vez se cuantifica el comportamiento de los AA desarrollados antes y después de la introducción del fármaco anti-TNF. La mayor limitación de nuestro es el número de pacientes tratados con anti-TNF: 107 pacientes, su mayor fortaleza es la revisión sistemática exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes por un único médico reumatólogo, la sistematización en la recogida de datos, el manejo homogéneo de los pacientes en un mismo grupo hospitalario. Por tanto un estudio basado en la práctica clínica habitual, permitiendo así comparar el perfil de seguridad de forma transversal de los FAMEs antes y después de la introducción de los fármacos anti-TNF.

2. Manejo terapéutico de la población a estudio

La distribución de la pauta posológica de cada grupo farmacológico no es al azar: grupo de FAME, presenta una prescripción mas frecuente de metotrexate, seguido por oro intramuscular y en tercer lugar con lefunomida; las guías de práctica clínica en aquel momento, de recogida de datos del estudio, presentaban al metotrexate, al igual que hoy en día, como FAME gold estándar, por tanto es el que debe utilizarse de inicio para el manejo y control de la AR si no existe contraindicación o intolerancia para ello. El uso del oro intramuscular es una pauta clásica de un fármaco que presenta una adecuada tolerancia y permitía un buen control de la actividad de la enfermedad. La asociación de

dos o más FAME era una práctica clínica habitual para el control de la actividad articular y sistémica de la enfermedad, y más aun en este el grupo de AR agresiva de estudio.

En relación con el grupo farmacológico anti-TNF, la introducción en el mercado de dicho fármacos condicionan la mayor frecuencia de prescripción del infliximab dado que su aprobación hospitalaria y por tanto su introducción como opción terapéutica fue en el año 1999, siendo el año 2002 y 2003 para etanercept y adalimumab respectivamente.

Respecto a la prescripción y los motivos de suspensión de un determinado grupo farmacológico en los de pacientes estudiados, se ha objetivado que la causa que alcanza un porcentaje mayor es la debida a la ineficacia en primer lugar y en segundo lugar por la presencia de alguna reacción adversa recogida en la ficha técnica del fármaco, tanto para el grupo los FAMEs más clásicos, los AINEs y los fármacos biológicos.

Destacar en este punto que la administración de oro intramuscular, que constituye el segundo FAMEs en orden de prescripción en esta muestra de pacientes, por detrás de metotrexate. Dicho FAME, muy utilizado en la década de los 1980, desde la introducción de las nuevas terapias ha sido desplazado a un lugar que tal vez no del todo correcto, dado que su eficacia como fármaco FAMEs ha sido descrito en múltiples ocasiones sobretodo pautado en asociación con metotrexate ^{61,62}.

En nuestro estudio se cabe destacar que se objetiva que la administración de oro intramuscular fue el fármaco prescrito que fue suspendido de forma más prevalente

debido a la presencia de una mejoría de la enfermedad y buena respuesta al manejo de la AR.

Es un hecho que en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid existe una larga experiencia de prescripción de este fármaco con óptimos resultados para el manejo de la actividad de la enfermedad, en este trabajo se objetiva que en un 15,9% de los casos este fármaco es suspendido por buena respuesta o mejoría clínica de la enfermedad, la más alta respecto al resto de FAMEs utilizados, sin presentar una elevada tasa de suspensión por ineficacia o por la presencia de reacción adversa al fármaco comportamiento que es similar a la de otros FAMEs de su grupo utilizados regularmente.

Señalar que en nuestra muestra la corticoterapia preescritos rara vez fueron suspendidos por efectos adversos o ineficacia, manejándose a demanda según la situación clínica del paciente y el grado de actividad a lo largo del curso de la enfermedad.

3. Acontecimientos Adversos presentes en la población a estudio.

Destacar en primer lugar que aunque los problemas cardio-vasculares, las infecciones y la posibilidad de desarrollar un proceso de neoplásico son los AA que por su gravedad y pronóstico más alarman al paciente con AR y así mismo al médico responsable de los pacientes tratados con fármacos biológicos, pero en este estudio se objetiva que son, en cambio, los problemas músculo-esqueléticos: artritis, osteoporosis o trastornos ligamentosos los AA presentados por un grupo de pacientes con AR agresiva en la práctica clínica diaria. Por tanto es la propia enfermedad en sí, lo que origina una alto porcentaje de consultas, ingresos y limitación funcional a corto y largo en el curso de la enfermedad en este grupo de pacientes.

En segundo lugar, en orden de frecuencia, son las manifestaciones digestivas con la presencia de náuseas y desarrollo de hipertransaminasemia, efectos secundarios más frecuentes de los FAME prescritos metotrexate, oro intramuscular y leflunomida.

Respecto al porcentaje de eventos cardiovasculares e infecciosos presentados en ambos grupos aproximadamente el 80% de total eran de carácter leve-moderado, presentando una buena resolución sin secuelas.

4. Relación de los Acontecimientos Adversos con los anti-TNF en la población a estudio.

En un altísimo porcentaje de la población estudiada ha recibido varios FAMES previamente antes de la prescripción del fármaco anti-TNF y por regla general en asociación; y en parte es porque los tiempos de exposición son radicalmente diferentes y la actitud de manejo de la AR ha variado en el periodo de estudio, desde 1980 cuando un alto porcentaje de los pacientes de la cohorte empezaron a tratarse, la estrategia aceptada era: si el FAME prescrito fallaba bien por efectos adversos, intolerancia o ineficacia este era sustituido por otro FAME diferente de mecanismo de acción. A partir de 1985 se extendió el uso de la terapia combinada. Y como previamente se ha señalado desde 1999, se produjo la introducción de los fármacos biológicos, anti-TNF. Nuestra población estudiada presentaba una media de $2,2 \pm 1,5$ FAME previa la introducción de biológico, que es normal dada las características de la población: AR de largo tiempo de evolución, agresiva, clase funcional media II-III.

Respecto a la frecuencia de los AA que aumentaron tras la administración de anti- TNF señalar los procesos infecciosos en la población de estudio con la prescripción de anti-TNF alcanza un 18,42% Vs 12,23% respecto del periodo de uso exclusivamente de FAME; dichos procesos descritos y concordantes con la inmunosupresión provocada por este grupo farmacológico y descrita en un amplio número de trabajos publicados.

La presencia de mayor porcentaje de afectación muco-cutáneos secundario a reacciones urticariales, eritema o edema secundaria a la vía de administración de los anti-TNF, bien intravenosa o bien subcutánea, 13,16% Vs 7,83% respecto al tratamiento previo con FAME, de administración oral todos excepto el oro oral y en un pequeño porcentaje de pacientes con metotrexate subcutáneo, dado que esta pauta posológica era de reciente introducción en el momento en el que el estudio ha sido llevado a cabo.

Los procesos hematológicos también alcanzan mayor frecuencia tras la administración de los anti-TNF 7,89% Vs 2,25% fundamentalmente basado en alteraciones analíticas (anemia, leucopenia, leucocitosis) respecto al periodo tratado sólo con FAME.

No se objetivaron diferencias entre ambos periodos de prescripción respecto a los AA de carácter cardiovascular objetivados 7,19% Vs 7,89% el primer respecto al segundo periodo.

Como dato positivo de clase de los anti-TNF señalar de forma significativa la presencia de mayores procesos musculoesqueléticos secundarios a actividad de la enfermedad en el periodo de tratamiento sólo con FAME, 31,33% respecto al periodo de tratamiento con anti-TNF sólo alcanza un 18,42%, lo que nos permite deducir que el control de los procesos y manifestaciones musculoesqueléticas de la AR es más adecuado al introducir los fármacos anti-TNF en este grupo de población.

Por último destacar que durante el periodo de seguimiento ninguno de los pacientes tratados con anti-TNF presentó un proceso neoplásico en el periodo de estudio.

Respecto al desarrollo de un AA y su relación con el grupo farmacológico prescrito los resultados obtenidos en este trabajo, permite deducir que en la población estudiada se el porcentaje de la presencia de AA en rango de probable y seguro respecto a los FAME es superior dicho grado de asociación de los AA cuando se prescribe un fármaco anti-TNF; la justificación de este resultado, tal vez sea, que aunque en la práctica hospitalaria los controles tanto clínico como analítico, así como la monitorización estrecha del paciente con AR desde la introducción de los anti-TNF son mayores, los FAME se conocen mejor y la posibilidad de poder deducir si se puede describir una asociación o no es más alta, del mismo modo que al ser un grupo farmacológico relevante hace que los reumatólogos presten especial atención a los AA presentados⁶³⁻⁶⁶.

En relación a la resolución de los AA en relación con los fármacos prescritos, cabe destacar que el porcentaje de secuelas residuales provocadas por los FAME prescritos alcanza un valor de casi tres veces mayor que las provocadas por el grupo farmacológico anti-TNF, la explicación de esta situación es similar a la previa descrita: dado que ante la prescripción de fármacos anti-TNF se permite un control estricto de la actividad de la AR y de los AA evitando así el desarrollo de secuelas o limitaciones clínicas o funcionales.

Acerca de las características de la gravedad de los AA provocados durante la administración de FAME respecto a los anti-TNF, así como el resultado

estadísticamente significativo obtenido $p=0,035$, respecto a una mayor prevalencia de AA graves en el periodo de tratamiento con FAME, nos indica que el control de la enfermedad obtenido con la prescripción de anti-TNF es más seguro y adecuado para los pacientes con AR.

5. Relación de los marcadores genéticos en relación respuesta a los anti-TNF en la población a estudio.

Hoy por hoy son múltiples los estudios publicados en relación con marcadores genéticos que condicionan, determinan o intentan predecir la respuesta de los pacientes con AR a los determinados fármacos anti-TNF⁶⁷⁻⁷⁷. A pesar de eso no existen resultado con la suficiente potencia estadística que nos permitan posicionar un fármaco u otro a un determinado perfil de paciente.

En relación con los 4 polimorfismos estudiados en este grupo poblacional de pacientes con AR, que dieron su autorización para realizar el estudio y procesamiento cabe destacar:

a) Epítipo compartido: Los datos evidencian una clara tendencia a la asociación de la presencia del Epítipo compartido en los pacientes con AR estudiados con una adecuada respuesta al fármaco Infliximab, estudios adicionales serán necesarios para tratar de confirmar nuestros resultados.

b) Péptido intestinal vasoactivo: Los datos evidencian una leve asociación del polimorfismo del gen *VIP* rs688136 estudiado a una respuesta adecuada al fármaco

Infliximab en los pacientes con AR tratados, dado que sólo se encontró una asociación estadística en el alelo T, del mismo modo estudios adicionales serán necesarios para tratar de confirmar nuestros resultados.

c) gen *MIF*: los resultados obtenidos no permiten describir una asociación con el gen *MIF* con una respuesta óptima o no a los diferentes tipos de fármacos anti-TNF en pacientes con AR estudiados. Por tanto, estudios adicionales, con mayor tamaño muestral, serán necesarios para tratar de confirmar nuestros resultados.

d) gen *PADI*: Los datos de este trabajo sugieren que el efecto de los polimorfismos estudiados del gen *PADI* rs2240340 es, en el mejor de los casos, moderado.

6. Relación de los marcadores genéticos y los diferentes anti-TNF en relación con la presencia de AA en la población a estudio.

Con los datos obtenidos en este estudio no se puede obtener ningún tipo de asociación genética dado el elevado número de AA estudiados, descritos y presentados, y la baja número de pacientes con cada uno de los polimorfismos, dicha distribución hace que la potencia estadística sea muy baja y no se puedan obtener resultados estadísticamente significativos ni siquiera poder describir tendencias de asociación que puedan servirnos de base para posteriores estudios.

7. Debilidades y fortalezas de este trabajo.

La principal limitación de este trabajo es el tamaño muestral que no permite sacar conclusiones con mayor potencia estadística para la toma de decisiones en determinadas cuestiones planteadas por este trabajo.

La realidad es que este tipo de trabajos nos pone en la base de la necesidad de crear grupos de colaboración entre las diferentes hospitales e instituciones, para poder realizar una pauta más precisa de este grupo farmacológico, los anti-TNF, en nuestra práctica clínica diaria; porque asociado a su elevado coste, limitación cada vez más relevante en la toma de decisiones, se encuentra la necesidad de eficacia, dada que el número de AA o comorbilidades que desarrollan este grupo de pacientes es muy relevante y conlleva a un importante número de incapacidad o limitación funcional a los pacientes con AR.

La mayor fortaleza de este estudio es que refleja, a diferencia de los ensayos publicados, la práctica clínica diaria en los pacientes con AR en un periodo de 5 años objetivando que los AA presentados son en su mayoría derivados por un mal control de la propia enfermedad de base y que debemos de llevar a cabo una exploración clínica y analítica regular en nuestra práctica clínica diaria para poder minimizar el riesgo de estos.

VIII. CONCLUSIONES

1.- El uso de fármacos biológicos bloqueantes del TNF en pacientes con AR disminuyen la actividad propia de la enfermedad pero se acompaña de un aumento de algunos AA en relación con los FAME clásicos. De dichos AA los más frecuentes fueron las infecciones y las alteraciones hematológicas, pero en el 95% de los pacientes estos estuvieron en el rango de leves a moderados.

2.- Se ha observado una asociación entre algunos de los marcadores genéticos y polimorfismos estudiados y una adecuada respuesta terapéutica a Infliximab. La presencia del epítipo compartido en los pacientes se asoció a mejor respuesta a dicho fármaco. Los polimorfismos del gen *VIP* rs688136 y *PADI* rs2240340 estudiados tuvieron una asociación moderada, aunque no estadísticamente significativa, en relación con el uso de Infliximab. Sin embargo, no encontramos asociación entre el polimorfismo del gen *MIF* y la respuesta a Infliximab.

3.- Los abandonos del tratamiento anti-TNF fueron principalmente por falta de eficacia, seguidos del desarrollo de AA, pero respecto al periodo del tratamiento con FAME la frecuencia de desarrollo de secuelas residuales y los Agravos se redujeron de forma significativa.

4.- No encontrado asociación entre la presencia o no del epítipo compartido, ni de la presencia de los polimorfismos del gen *VIP* rs688136, *PADI* rs2240340, gen *MIF* y la aparición de acontecimientos adversos tras la administración de fármacos anti-TNF.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. L Carmona, FJ Ballina, R Gabriel, A Laffon, EPISER Study Group. The burden of musculo-skeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):1040-5
2. Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1963;6: 138-58.
3. Jawaheer, D, Seldin, MF, Amos, CI, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet* 2001; 68:927.
4. de Vries, N, Tijssen, H, van Riel, PL, et al. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* 2002; 46:921.
5. Kang, CP, Lee, KW, Yoo, DH, et al. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44: 547.
6. Harris E.D., Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990, 322: 1277-1289.
7. Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11(3):210-7
8. Aho K., Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol.* 1986;13(5):899-902.
9. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, et al A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature.* 19;371(6493):130-6.
10. Criswell, LA, Saag, KG, Mikuls, TR, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1163.

11. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
12. Burgner D, Rockett K, Ackerman H, Hull J, Usen S, Pinder M, Kwiatkowski DP.. Haplotypic relationship between SNP and microsatellite markers at the NOS2A locus in two populations. *Genes Immun.* 2003; 4 (7):506-14.
13. Nishimura, K, Sugiyama, D, Kogata, Y, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797.
14. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature* 1999; 401, 921-923.
15. Gruen, J. R., Weissman, S. M. Evolving views of the major histocompatibility complex. *Blood* 1997; 90, 4252-65.
16. Lopez de Castro, J. A. The pathogenetic role of HLA-B27 in chronic arthritis. *Curr Opin Immunol* 1998; 10, 59-66.
17. Price, P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, French M, Mallal S, Christiansen F. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167, 257-74.
18. Wilner A, Steinman L, Lavie P, Peled R, Friedmann A, Brautbar C. Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level. *Hum Immunol* 1988; 21(1), 15-22.
19. Gregersen, P. K., Silver, J. & Winchester, R. J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30, 1205-13.
20. Del Rincón I, Battafarano DF, Arroyo RA, Murphy FT, Fischbach M, Escalante A. Ethnic variation in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis: role of HLA-DRB1 alleles. *Arthritis Rheum* 2003; 49(2), 200-8.
21. Marotte H, Tournoud M, Cazalis MA, Mougín B, Roy P, Miossec P. et al. Extensive multiallelic analysis of the relationship between HLA-DRB1 and rheumatoid arthritis using a Bayesian partition model. *Genes Immun* 2006; 7(6), 487-93.

22. Pascual M, Mataran L, Jones G, Shing D, van der Slik AR, Giphart MJ, Schreuder GM, de Vries RR, Breedveld FC, Roovers E, Zanelli E, Martin J.. HLA haplotypes and susceptibility to rheumatoid arthritis. More than class II genes. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(5), 275-8.
23. Delgado M, Abad C, Martinez C, Leceta J, Gomariz RP. Vasoactive intestinal peptide prevents experimental arthritis by downregulating both autoimmune and inflammatory components of the disease. *Nat Med.* 2001;7(5):563-8.
24. Dreher R. Origin of synovial type A cells during inflammation. An experimental approach. *Immunobiology.* 1982; 161(3-4):232-45.
25. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9): 2886-95.
26. Avalos I, Chung CP, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Kurnik D, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein CM. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12): 2388-94.
27. Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M, Weedon H, Holdsworth SR, Bucala R, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 1999;42 (8):1601-8.
28. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem.* 2000 7;275(1):444-50
29. Morand EF, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis *Front Biosci.* 2005;10:12-22.
30. Lacey D, Sampey A, Mitchell R, Bucala R, Santos L, Leech M, Morand E. Control of fibroblast-like synoviocyte proliferation by macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(1):103-9
31. Leech M, Lacey D, Xue JR, Santos L, Hutchinson P, Wolvetang E, David JR, Bucala R, Morand EF. Regulation of p53 by macrophage migration inhibitory factor in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(7):1881-9.

32. Milterski B, Drynda S, Böschow G, Klein W, Oppermann J, Kekow J, Epplen JT. Complex genetic predisposition in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *BMC Genet.* 2004 4;5:2
33. Vossenaar, ER, Radstake, TR, van der, HA, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:373.
34. Chang, X, Yamada, R, Suzuki, A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, Yamamoto K. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44:40.
35. Bas, S, Genevay, S, Meyer, O, Gabay, C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:677.
36. Lindqvist, E, Eberhardt, K, Bendtzen, K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:196.
37. Nishimura, K, Sugiyama, D, Kogata, Y, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797.
38. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-24.
39. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BA, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJ, van der Heijde DM, Boonen A, van der Linden S.I: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350(9074): 309-318.
40. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, van Denderen JC, Westedt ML, Peeters AJ, Dijkmans BA, Jacobs P, Boonen A, van der Heijde DM, van der Linden S.: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (2): 347-356.

41. Yelin E, Wanke LA: An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 2002; 42 (6): 283-285.
42. O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 42 (2): 283-285.
43. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229
44. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-259.
45. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999 4;354 (9194):1932-9.
46. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. 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 30; 343(22):1594-602.
47. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, Ettliger RE, Cohen S, Koopman WJ, Mohler K, Widmer MB, Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1997 17;337(3):141-7.
48. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM,

- Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 16;130(6): 478-86.
49. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999 28;340(4):253-9.
50. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2003;48(3): 855.
51. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2896-904.
52. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9): 2886-95.
53. Avalos I, Chung CP, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Kurnik D, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein CM. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12): 2388-94.
54. Matthey DL, Glossop JR, Nixon NB, Dawes PT. Circulating levels of tumor necrosis factor receptors are highly predictive of mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(12):3940-8.
55. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:42-3.
56. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3403-12.

57. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA [review]. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 707–12.
58. Kremer J. The CORRONA database. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv37.
59. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2368–76.
60. Wolfe, F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30 (1): 36-40.
61. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol.* 1998; 25(8):1485-92.
62. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J; METGO Study Group. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(5):1360-70.

63. Mikuls T.R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003; 17(5):729-752.
64. Kalden JR. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 2:S34-40
65. Shanahan JC, St Clair W. Tumor necrosis factor-alpha blockade: a novel therapy for rheumatic disease. *Clin Immunol.* 2002 Jun;103(3 Pt 1):231-42.
66. Hamilton K, Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2000 Jul;1(5):1041-52

67. Huizinga, T. W., Pisetsky, D. S. & Kimberly, R. P. Associations, populations, and the truth: recommendations for genetic association studies in Arthritis & Rheumatism. *Arthritis Rheum* 50, 2066-71 (2004).
68. Buckner JH, Nepom GT. Genetics of rheumatoid arthritis: is there a scientific explanation for the human leukocyte antigen association? *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14(3):254-9.
69. Roudier J. Association of MHC and rheumatoid arthritis. Association of RA with HLA-DR4: the role of repertoire selection. *Arthritis Res*. 2000; 2(3):217-20.
70. Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M, Weedon H, Holdsworth SR, Bucala R, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis Rheum*. 1999;42 (8):1601-8.
71. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem*. 2000 7;275(1):444-50
72. Morand EF, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis *Front Biosci*. 2005;10:12-22.
73. Lacey D, Sampey A, Mitchell R, Bucala R, Santos L, Leech M, Morand E. Control of fibroblast-like synoviocyte proliferation by macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(1):103-9
74. Leech M, Lacey D, Xue JR, Santos L, Hutchinson P, Wolvetang E, David JR, Bucala R, Morand EF. Regulation of p53 by macrophage migration inhibitory factor in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7):1881-9.
75. Mitterski B, Drynda S, Böschow G, Klein W, Oppermann J, Kekow J, Epplen JT. Complex genetic predisposition in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *BMC Genet*. 2004 4;5:2
76. Vossenaar, ER, Radstake, TR, van der, HA, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:373.
77. Chang X, Yamada, R, Suzuki, A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, Yamamoto K. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and

citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44:40.

X. ANEXOS

ANEXO 1:

Tabla 32: Descripción de los AA endocrino-metabólicos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>N (%)</i>
Obesidad	15(31,5%)	Dislipemia	15 (31,2%)
Diabetes mellitus leve	9 (18,7%)	Hipotiroidismo	6 (12,5%)
Diabetes mellitus grave	1 (2,1%)		

Tabla 33: Descripción de los AA otorrinolaringológicos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Boca seca	7 (50%)	Faringitis	3(21,4%)
Sinusitis	1 (7,1%)	Sordera	1 (7,1%)
Vértigo	1 (7,1%)		

Tabla 34: Descripción de los AA pulmonares presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Asma	5 (20%)	Neumonitis	4 (16%)
Enf.Pulmonar obstructiva crónica	5 (20%)	Síndrome de apnea obstructiva del sueño	3 (12%)
Fibrosis	1 (4%)	Silicosis	1 (4%)
Pleuritis	1 (4%)	Broncoespasmo	1 (4%)

Tabla 35: Descripción de los AA oftalmológicos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Ojo seco	6(33,3%)	Cataratas	4 (22,2%)
Anormalidades pigmentarias	2 (11,1%)	Glaucoma	2 (11,1%)
Conjuntivitis	1 (5,5%)	Escotomas	1 (5,5%)
Pérdida de visión	1 (5,5%)	Queratitis	1 (5,5%)

Tabla 36: Descripción de los AA renal-urológico presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Proteinuria	7(41,1%)	Litiasis renal	3(17,6%)
Incontinencia urinaria	2 (11,7%)	Insuficiencia renal moderada-severa	1 (5,9%)
Hematuria	1 (5,9%)	Prostatismo	1 (5,9%)
Disuria	1 (5,9%)	Cólico nefrítico	1 (5,9%)

Tabla 37: Descripción de los AA genital presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Impotencia funcional	3 (75%)	Trastornos de fertilidad	1 (25%)

Tabla 38: Descripción de los AA denominados como “Otros” presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Tabaco	11 (55%)	Fiebre de origen desconocido	4 (20%)
Alcoholismo	3 (15%)	Embarazo	4 (20%)

Tabla 39: Descripción de los AA neurológicos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Cefalea	10 (41,6%)	Neuropatía	2 (8,3%)
Enf. Cerebrovascular	2 (8,3%)	Parkinson	1 (4,2%)
Convulsiones	1 (4,2%)	Síncope	1 (4,2%)
Mareos	1 (4,2%)		

Tabla 40: Descripción de los AA hematológico presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Anemia ferropénica	17 (70,8%)	Hipoglobulinemia	2 (8,3%)
Anemia aplásica	1 (4,2%)	Anemia megalobástica	1 (4,2%)
Anemia hemolítica Autoinmune	1 (4,2%)	Leucopenia	1 (4,2%)
Trombopenia	1 (4,2%)		

Tabla 41: Descripción de los AA psiquiátricos presentados en el total de pacientes tratados con anti-TNF

<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>	<i>Manifestación</i>	<i>n (%)</i>
Depresión	24 (80%)	Ansiedad	3 (10%)
Nerviosismo-irritabilidad	1 (3,3%)	Psicosis	1 (3,3%)
Insomnio	1 (3,3%)		

ANEXO 2

Tabla 42: Relación de AA con la presencia o no del epítipo compartido en la población pertenecientes a la subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	Epítipo positivo n (%)	Epítipo negativo n (%)
Digestivos	9 (64,3%)	5 (35,7%)
Cardiovasculares	3 (33,3%)	6 (66,6%)
Otorrinolaringológicas	1 (50%)	1 (50%)
Infecciones	4 (80%)	1 (20%)
Pulmonar	2 (100%)	0 (0%)
Oftalmológico	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	3 (75%)	1 (25%)
Genital	1 (50%)	1 (50%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	3 (75%)	1 (25%)
Otras	2 (66,6%)	1 (33,3%)
Hematológicos	1 (50%)	1 (50%)
Cáncer	9 (64,3%)	5 (35,7%)
Neurológicos	9 (64,3%)	5 (35,7%)
Psiquiátricos	0 (0%)	4 (100%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	4 (80%)	1 (20%)
Musculoesqueléticas	6 (66,6%)	3 (33,3%)

Fisher's exact = No significativo

Tabla 43: Relación de AA con los diferentes genotipos del rs del gen VIP en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	0 n (%)	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Digestivos	2 (12,5%)	6 (37,5%)	7 (43,7%)	1 (6,25%)
Cardiovasculares	2 (18,2%)	2 (18,2%)	7 (63,6%)	0 (0%)
Otorrinolaringológicas	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Infecciones	0 (0%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Pulmonar	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Oftalmológico	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Genital	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)	0 (0%)
Otras	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)
Hematológicos	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	3 (42,8%)	3 (42,8%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Musculoesqueléticas	1 (10%)	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

Tabla 44: Tabla 3: relación de AA con adversos con los diferentes polimorfismos del vip_44 compartido en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	0 n (%)	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Digestivos	3 (17,6%)	8 (47,1%)	6 (35,3%)	0 (0%)
Cardiovasculares	2 (18,2%)	7 (63,6%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Otorrinolaringológicas	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Infecciones	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)
Pulmonar	1 (33,3%)	2 (66,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Oftalmológico	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	0 (0%)	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)
Genital	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)
Otras	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)
Hematológicos	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	4 (50%)	1 (12,5%)	3 (37,5)	0 (0%)
Musculoesqueléticas	2 (18,2%)	6 (54,5%)	3 (27,3)	0 (0%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

Tabla 45: relación de AA con adversos con los diferentes polimorfismos del mif_1compartido en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Digestivos	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0 (0%)
Cardiovasculares	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0 (0%)
Otorrinolaringológicas	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Infecciones	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Pulmonar	1 (33,3%)	2 (66,6%)	0 (0%)
Oftalmológico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
Genital	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)
Otras	2 (66,6%)	1 (33,3%)	0 (0%)
Hematológicos	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)
Musculoesqueléticas	4 (50%)	4 (50%)	0 (0%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

Tabla 46: Relación de AA con adversos con los diferentes polimorfismos del mif₂ compartido en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Digestivos	1 (6,2%)	13 (81,2%)	2 (12,5%)
Cardiovasculares	0 (0%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Otorrinolaringológicas	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Infecciones	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
Pulmonar	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Oftalmológico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
Genital	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
Otras	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
Hematológicos	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)
Musculoesqueléticas	0 (0%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

Tabla 47: Relación de AA con los diferentes polimorfismos del mifsnp compartido en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Digestivos	13 (76,5%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)
Cardiovasculares	6 (54,5%)	5 (45,4%)	0 (0%)
Otorrinolaringológicas	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Infecciones	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
Pulmonar	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Oftalmológico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)
Genital	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	2 (40%)	3 (60%)	0 (0%)
Otras	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
Hematológicos	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0 (0%)
Musculoesqueléticas	7 (70%)	3 (30%)	0 (0%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

Tabla 48: Relación de AA con adversos con los diferentes polimorfismos del *padi4_94* compartido en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)
Digestivos	3 (21,4%)	5 (35,7%)	6 (42,8%)
Cardiovasculares	2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)
Otorrinolaringológicas	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Infecciones	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Pulmonar	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Oftalmológico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	3 (60%)	2 (50%)	2 (50%)
Genital	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
Otras	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
Hematológicos	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)
Musculoesqueléticas	2 (22,2%)	5 (55,5%)	2 (22,2%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

Tabla 49: Relación de AA con adversos con los diferentes polimorfismos del padi4_104 compartido en la población pertenecientes al subestudio genético tratados con anti-TNF (n=71)

Tipo de Acontecimientos Adversos	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)	0 n (%)
Digestivos	3 (20%)	6 (40%)	6 (40%)	0 (0%)
Cardiovasculares	2 (20%)	2 (20%)	5 (50%)	1 (10%)
Otorrinolaringológicas	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Infecciones	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)
Pulmonar	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Oftalmológico	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Renal-Urológico	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)
Genital	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Alergia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones analíticas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Muco-cutáneos	0 (0%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
Otras	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
Hematológicos	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cáncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neurológicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Psiquiátricos	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)
Cuadro constitucional	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Endocrino-metabólicos	0 (0%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
Musculoesqueléticas	2 (18,2%)	5 (45,4%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)

Abreviaturas: T: timina, C:citosina. Fisher's exact = No significativo

XI. ABREVIATURAS

AA: Acontecimientos Adversos

ADA: adalimumab

AR: Artritis Reumatoide

ACR: American Collage of Rheumatology

AINE: antiinflamatorios no esteroides

Anti-CCP: anticuerpo péptido citrulinado.

Anti-TNF: Fármacos Anti- Factor de Necrosis Tumoral

C: Citosina

EC: Epítipo Compartido.

ETN: Etanercept

FAME: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

FR: Factor Reumatoide

HCSC: Hospital Clínico San Carlos Madrid

IFP: interfalángicas proximales

IL-1, IL-6: interleuquina 1 y 6

INF: infliximab

MCF: metacarpofalángicas

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad

MIF: gen Macrophage migration inhibitory factor.

NS: No Significativo.

PADI: gen peptidylarginine deiminase

PCR: Proteína C Reactiva

T:Timina

VIP: péptido intestinal vasoactivo

VSG: velocidad de sedimentación globular

PUBLICACIONES PRESENTADAS EN BASE ESTE TRABAJO

- **R. López-González¹**, J Varadé², E. Loza¹, L. Abásolo¹, C. Martínez-Prada¹, N. Perdigones², A. Martínez², E Urcelay², B Fernández-Gutiérrez¹, C. Hernández-García¹. "Possible Association of the Vasoactive Intestinal Peptide Expression Gene with response to the Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors Drugs in Rheumatoid Arthritis patients" ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Inmunología Reumatología Hospital Clínico San Carlos, Madrid. EULAR Paris 2008.

- **R. López-González¹**, J Varadé², E. Loza¹, L. Abásolo¹, C. Martínez-Prada¹, N. Perdigones², A. Martínez², E Urcelay², B Fernández-Gutiérrez¹, C. Hernández-García¹. "Study of the Gen *PADI* with the different response to the Tumour Necrosis Factor-Alpha Inhibitors Drugs in Rheumatoid Arthritis patients" ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Inmunología Reumatología Hospital Clínico San Carlos, Madrid. EULAR Paris 2008.

- **López-González R**, Loza E., Abásolo L., Rodríguez- Rodríguez L, Martínez-de Prada C, Vadillo C, Lajas C., Jóver JA., Hernández-García C. "Estudio descriptivo de los acontecimientos adversos en una población de pacientes con artritis reumatoide" .Hospital Clínico San Carlos. Póster. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Granada 2007.

- **López-González R**, Loza E., Abásolo L., Rodríguez- Rodríguez L, Martínez-de Prada C, Vadillo C, Lajas C., Jóver JA., Hernández-García C. "Estudio descriptivo de los acontecimientos adversos en una población de pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF." .Hospital Clínico San Carlos. Póster. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Granada 2007.

- **R. López-González¹**, J Varadé², E. Loza¹, L. Abásolo¹, C. Martínez-Prada¹, N. Perdigones², A. Martínez², E Urcelay², B Fernández-Gutiérrez¹, C. Hernández-García¹. "Estudio de la Respuesta a los Fármacos Anti- Factor de Necrosis Tumoral en Pacientes con Artritis Reumatoide en relación con la expresión del gen *PADI*". ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Coruña 2008.

- **R. López-González¹**, J Varadé², E. Loza¹, L. Abásolo¹, C. Martínez-Prada¹, N. Perdigones², A. Martínez², E Urcelay², B Fernández-Gutiérrez¹, C. Hernández-García¹. "Estudio de Asociación del Péptido Intestinal Vasoactivo con la respuesta a los Fármacos Anti- Factor de Necrosis Tumoral en pacientes con Artritis Reumatoide" ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Inmunología.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Coruña 2008. *Elegido como Comunicación Oral*

- **R. López-González**, E. Loza, L. Abásolo, L. Rodríguez, C. Martínez-Prada, P. López-Viejo, C. Vadillo, C. Lajas, J.A. Jóver, C. Hernández-García. “Descripción de motivos de suspensión de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad utilizados en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con anti-TNF; ¿es tan nociva la utilización del oro?” Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Coruña 2008.

- **R. López-González**¹, J Varadé², E. Loza¹, C. Martínez-Prada¹, N. Perdignes², A. Martínez², E Urcelay², B Fernández-Gutiérrez¹, C. Hernández-García¹. ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. “Estudio de asociación del gen *mif* (macrophage migration inhibitory factor) con la respuesta a los fármacos anti- factor de necrosis tumoral en pacientes con Artritis Reumatoide” Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. XXXV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Murcia 2009.