

# **UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**Departamento de Medicina**

**Facultad de Medicina**



## **TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DE  
PPAR- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA**

**Noelia Cubino Bóveda**

Septiembre 2014

**El Dr. D. Rogelio González Sarmiento, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca**

**El Dr. D. Carlos Montilla Morales, Adjunto del Servicio de Reumatología del Complejo Asistencial de Salamanca**

**CERTIFICAN:**

**Que el trabajo titulado: “ Análisis de los polimorfismos genéticos del gen de PPAR- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en la artritis psoriásica”, que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía, Doña Noelia Cubino Bóveda, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina, y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al título de “Doctor” por la Universidad de Salamanca.**

**Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca a 26 de Septiembre del 2014.**

**Fdo: Dr. D. Rogelio González Sarmiento**

**Fdo: Dr. D. Carlos Montilla Morales**

*“A medida que transcurrían las estaciones, un solo detalle permaneció constante: la sensibilidad del sanador nunca le abandonó. Tanto si cabalgaba en solitario en medio de la noche para acercarse al lecho de un enfermo, como si por la mañana entraba deprisa en el atestado dispensario, siempre sentía el dolor del prójimo. Sin detenerse ante nada para combatirlo, nunca dejó de sentir una oleada de prodigiosa gratitud por haber sido elegido y porque le hubiese sido dada la oportunidad de ayudar y servir”.*

***El Médico, de Noah Gordon (1986)***

---

***A mi familia***

# AGRADECIMIENTOS

A los Dres. D. Rogelio González Sarmiento y D. Carlos Montilla Morales, por su inestimable ayuda, su paciencia y por compartir conmigo sus conocimientos. Por estar siempre dispuestos a resolver mis dudas e inquietudes, gracias.

A todo el Servicio de Reumatología del Complejo Asistencial de Salamanca, médicos, residentes y muy especialmente a sus enfermeras Nuria y Pilar, sin ellas no habría tesis.

A todo el personal del laboratorio de la Unidad de Genética y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca, y especialmente a Clara Cieza Borrella, por resolver todas mis dudas, por enseñarme y por hacer que la genética fuese divertida para un clínico.

A Agustín Díaz y a Carlos Montilla por su ardua tarea en el análisis estadístico, por aportarme sus brillantes ideas y sus conocimientos en el diseño estadístico de la tesis.

A mis maestros, que han sido muchos en estos años, por enseñarme no sólo medicina sino lo más importante a ser “médico”.

A mis compañeros y amigos del servicio de Medicina Interna, gracias por tantos momentos.

A mis amigos, por acompañarme siempre.

A mis abuelos por ser un ejemplo de humildad y esfuerzo y un espejo al que mirarse.

A mis padres, por vuestro amor incondicional, por creer en mí, por levantarme cuando caigo enseñándome a caminar de nuevo. Por vuestros consejos y vuestra educación. Todo esto es vuestro.

A mi hermana, porque siempre consigue mi mejor sonrisa, por hacerme tan feliz.

A Michel, por ser mi complemento perfecto, mi alegría diaria y mi compañero de vida. Sin ti, no habría nada.

**A TODOS, GRACIAS**

# **INDICE**

<b>Abreviaturas</b>	<b>6</b>
<b>Índice de tablas y figuras</b>	<b>12</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>16</b>
<b>2. Generalidades de la artritis psoriásica</b>	<b>21</b>
2.1 Definición, clasificación y epidemiología	22
2.2 Etiopatogenia	23
2.3 Manifestaciones clínicas	30
2.4 Comorbilidad y riesgo cardiovascular	35
2.5 Diagnóstico	36
2.6 Evaluación	39
2.7 Pronóstico	44
2.8 Tratamiento	47
<b>3. Genes objeto de estudio</b>	<b>53</b>
3.1 PPAR-gamma	54
3.2 Interleucina 1	58
3.3 Interleucina 6	60
<b>4. Polimorfismos, inflamación y artritis psoriásica</b>	<b>62</b>
<b>5. Justificación</b>	<b>69</b>
<b>6. Objetivos</b>	<b>71</b>
<b>7. Paciente y Métodos</b>	<b>73</b>
7.1 Pacientes	74
7.2 Extracción ADN	78
7.3 PCR	80
7.4 Método estadístico	87

<b>8. Resultados</b>	<b>88</b>
8.1 Descriptivo poblacional	<b>89</b>
8.2 Análisis de las variables clínicas y biológicas	<b>89</b>
8.3 Descriptivo de los polimorfismos	<b>95</b>
8.4 Relación del polimorfismo PPAR- $\gamma$ y las características clínicas, actividad inflamatoria y daño radiográfico	<b>97</b>
8.5 Relación del polimorfismo de IL-1 $\beta$ -511 y las características clínicas, actividad inflamatoria y daño radiográfico	<b>104</b>
8.6 Relación del polimorfismo de IL-6 -174 y las características clínicas, actividad inflamatoria y daño radiográfico	<b>116</b>
<b>9. Discusión</b>	<b>127</b>
<b>10. Conclusiones</b>	<b>139</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>141</b>
<b>12. Anexos</b>	<b>167</b>
Anexo 1: Criterios CASPAR	<b>168</b>
Anexo 2: DAS 28	<b>169</b>
Anexo 3: BASDAI	<b>170</b>
Anexo 4: BASRI	<b>171</b>
Anexo 5: PASI	<b>172</b>
Anexo 6: HAQ	<b>173</b>
Anexo 7: SF-12	<b>175</b>
Anexo 8: SVH modificado para APs	<b>177</b>
Anexo 9: SASSSm	<b>179</b>
Anexo 10: Consentimiento informado	<b>180</b>

## **ABREVIATURAS**

<b>A:</b>	Adenina
<b>Aa:</b>	aminoácido
<b>ACL:</b>	anticuerpos anticardiolipina
<b>ACVA:</b>	accidente cerebrovascular agudo
<b>ADA:</b>	adalimumab
<b>ADN:</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>AIT:</b>	accidente isquémico transitorio
<b>Ala:</b>	Alanina
<b>AME:</b>	actividad mínima de la enfermedad
<b>ANA:</b>	anticuerpos antinucleares
<b>APs:</b>	artritis psoriásica.
<b>AR:</b>	artritis reumatoide
<b>Arg:</b>	arginina
<b>ATP:</b>	Adult Treatment Panel
<b>BASDAI:</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>BASFI:</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
<b>BASMI:</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
<b>C:</b>	Citosina
<b>CCC:</b>	cociente entre perímetro de la cintura y perímetro de la cadera
<b>CCL:</b>	ciclosporina
<b>CE:</b>	corticoesteroides
<b>cHDL:</b>	colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad
<b>CI:</b>	cardiopatía isquémica
<b>cLDL:</b>	colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
<b>COX-2:</b>	ciclooxigenasa 2
<b>CPA:</b>	célula presentadora de antígenos
<b>CT:</b>	colesterol total
<b>DAS 28:</b>	Disease Activity Score
<b>DBD:</b>	dominio de unión de ADN
<b>DE:</b>	desviación estándar
<b>DH:</b>	dominio hidrófobo
<b>DLP:</b>	dislipemia
<b>DLQI:</b>	Dermatology Life Quality Index



<b>DM:</b>	diabetes mellitus
<b>DQ:</b>	dolquine
<b>EA:</b>	espondilitis anquilosante
<b>ECV:</b>	enfermedad cardiovascular
<b>EGIR:</b>	European Group for the Study of Insulin Resistance
<b>EII:</b>	enfermedad inflamatoria intestinal
<b>EsA:</b>	espondiloartropatías
<b>ETA:</b>	etanercept
<b>EVA:</b>	escala analógica visual
<b>EVN:</b>	escala visual numérica
<b>FACIT:</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
<b>FAME:</b>	fármacos modificadores de enfermedad
<b>FR:</b>	factor reumatoide
<b>FRCV:</b>	factores de riesgo cardiovascular
<b>FSS:</b>	The Fatigue Severity Scale
<b>G:</b>	Guanina
<b>GM-CSF:</b>	factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
<b>HAQ:</b>	Health Assessment Questionnaire
<b>HbA1c%:</b>	hemoglobina glicosilada
<b>HTA:</b>	hipertensión arterial
<b>IAM:</b>	infarto agudo de miocardio
<b>IC:</b>	intervalo de confianza
<b>IFD:</b>	interfalángicas distales
<b>IFP:</b>	interfalángicas proximales
<b>IL:</b>	interleucina
<b>IL1-<math>\beta</math>:</b>	interleucina 1 beta
<b>IL-6:</b>	interleucina 6
<b>IMC:</b>	índice de masa corporal
<b>INFX:</b>	infliximab
<b>iv:</b>	intravenoso
<b>LBD:</b>	dominio de unión a ligando
<b>LF:</b>	linfocitos T
<b>LFN:</b>	leflunomida
<b>LPS:</b>	lipopolisacárido

- MASES:** Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
- MCF:** metacarpofalángicas
- M-CSF:** factor estimulante de colonias de macrófagos
- MFI:** Multidimensional Fatigue Inventory
- mg:** miligramos
- MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad
- MTF:** metatarsofalángicas
- MTX:** metotrexate
- N.S:** no significativo
- NAD:** número de articulaciones dolorosas
- NAT:** número de articulaciones tumefactas
- OMERACT:** Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OR:** odd ratio
- p:** nivel de significación
- PASI:** Psoriasis Area and Severity index
- PC:** perímetro de la cadera
- PCR:** proteína C reactiva
- PCR:** reacción en cadena de la polimerasa
- PPAR:** receptores activadores de la proliferación de peroxisomas/Peroxisomes proliferator activating receptors
- PPAR- $\gamma$ :** receptor gamma activador de la proliferación de peroxisomas
- Pro:** Prolina
- Ps:** psoriasis
- PsAQoL:** Quality of Life Instrument specific to Psoriatic Arthritis
- PsARC:** Psoriatic Arthritis Response Criteria
- RCV:** riesgo cardiovascular
- RFA:** reactantes de fase aguda
- RMN/ RM:** resonancia magnética nuclear
- RX:** radiografía
- sc:** subcutáneo
- SZP:** salazopirina
- TA:** tensión arterial
- TG:** triglicéridos

- TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- VGM:** valoración global de el médico
- VGP:** valoración global de el paciente
- VSG:** velocidad de sedimentación globular
- ZnF:** dominios en dedos de zinc

# **TABLAS Y FIGURAS**

## **INDICE DE TABLAS**

**Tabla 1:** Instrumentos de evaluación de la APs

**Tabla 2:** Espectro de excitación y emisión de las sondas VIC/FAM

**Tabla 3:** Sondas de PPAR- $\gamma$  e IL-1 $\beta$

**Tabla 4:** Sondas de IL-6

**Tabla 5:** Tipos de APs

**Tabla 6:** Manifestaciones articulares

**Tabla 7:** Tipos de psoriasis

**Tabla 8:** Gravedad de la psoriasis

**Tabla 9:** Onicopatía

**Tabla 10:** Relación psoriasis-artritis

**Tabla 11:** HLAB27 y tipos de APs

**Tabla 12:** Polimorfismo de PPAR- $\gamma$

**Tabla 13:** Polimorfismo de IL-1 $\beta$

**Tabla 14:** Polimorfismo de IL-6

**Tabla 15.1:** Genotipos de PPAR- $\gamma$  y características clínicas de la enfermedad

**Tabla 15.2:** Genotipos de PPAR- $\gamma$  y características clínicas de la enfermedad

**Tabla 16:** Relación entre alelos y genotipos de PPAR- $\gamma$  e HTA

**Tabla 17.1:** PPAR- $\gamma$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

**Tabla 17.2:** Genotipos de PPAR- $\gamma$  y DAS28 en enfermedad periférica o mixta

**Tabla 18:** PPAR- $\gamma$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

**Tabla 19.1:** Modelo de codominancia de IL-1 $\beta$  y características clínicas.

**Tabla 19.2:** Modelo de codominancia de IL-1 $\beta$  y características clínicas.

**Tabla 20.1:** Modelo de dominancia de IL-1 $\beta$  y características clínicas de la enfermedad

**Tabla 20.2:** Modelo de dominancia de IL-1 $\beta$  y características clínicas de la enfermedad

**Tabla 21:** Modelo de codominancia de IL-1 $\beta$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

**Tabla 22:** Relación entre genotipos de IL-1 $\beta$  y DAS28

**Tabla 23:** Regresión logística de DAS y NAT

**Tabla 24:** Modelo de dominancia de IL-1 $\beta$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

**Tabla 25:** Relación entre alelos y genotipos de IL-1 $\beta$  y DAS28

**Tabla 26:** Regresión logística DAS/NAD/NAT

**Tabla 27:** Modelo de codominancia de IL-1 $\beta$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

**Tabla 28:** Modelo de dominancia de IL-1 $\beta$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

**Tabla 29.1:** Modelo de codominancia de IL-6 y características clínicas

**Tabla 29.2:** Modelo de codominancia de IL-6 y características clínicas

**Tabla 30.1:** Modelo de dominancia de IL-6 y características clínicas de la enfermedad.

**Tabla 30.2:** Modelo de dominancia de IL-6 y características clínicas de la enfermedad.

**Tabla 31:** Relación entre alelos y genotipos de IL-6 en dominancia con los tipos de APs

**Tabla 32:** Relación entre alelos y genotipos de IL-6 en dominancia con el HLAB27

**Tabla 33:** Relación entre tipos de APs y HLAB27

**Tabla 34:** Modelo de codominancia de IL-6, actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta.

**Tabla 35:** Modelo de dominancia de IL-6, actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta.

**Tabla 36:** Modelo de codominancia de IL-6, actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta.

**Tabla 37:** Modelo de dominancia de IL-6, actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta.

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

- Figura 1:** Etiopatogenia de la APs
- Figura 2:** Tipos de respuestas inmunes adaptativas
- Figura 3:** Diferenciación de Th17
- Figura 4:** PPAR- $\gamma$ , inhibidor de Th17
- Figura 5:** Estructura de PPAR- $\gamma$
- Figura 6:** Imagen en dedos de Zinc
- Figura 7:** Receptor de IL-6
- Figura 8:** Cascada de señalización de IL-6
- Figura 9:** Mecanismo de PCR con sondas TaqMan
- Figura 10:** Esquema representativo del programa de termociclador
- Figura 11:** Placa de genotipado
- Figura 12:** Distribución del HLAB27 y los tipos de APs
- Figura 13:** Comorbilidades
- Figura 14:** Tratamientos
- Figura 15:** Porcentajes de biológicos
- Figura 16:** Genotipos de IL1- $\beta$  y DAS28
- Figura 17:** Codominancia de IL6 y los tipos APs

# 1. INTRODUCCIÓN



La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a psoriasis que afecta a articulaciones periféricas, raquis y entesis, caracterizada por un curso clínico variable.

Es difícil estimar su prevalencia exacta debido a la falta de uniformidad de los criterios de diagnóstico y clasificación utilizados. La prevalencia de psoriasis en la población general oscila entre el 0,1% y el 2,8%, por otro lado entre el 6% y el 42% de los pacientes con psoriasis presentan APs (1). La enfermedad tiene un curso crónico y recidivante evolucionando en forma de brotes. Su expresión clínica es heterogénea pudiendo manifestarse como afectación articular periférica, axial, dactilitis o entesitis (2). Muchos pacientes presentan una combinación de síntomas de las diferentes formas clínicas con un espectro clínico es muy variado.

La forma más frecuente de presentación es la artritis oligoarticular asimétrica, aunque también es habitual la forma poliarticular simétrica con un curso similar al de la artritis reumatoide (AR), o la forma axial similar a la espondilitis anquilosante (EA). Por otra parte, formas de inicio oligoarticular pueden transformarse en poliarticulares durante la evolución de la enfermedad.

Inicialmente la APs se consideró de un curso más benigno que la artritis reumatoide, por lo que un diagnóstico y un tratamiento precoz no era considerado como una prioridad; sin embargo, a posteriori, se ha evidenciado que la APs tiene un curso progresivo que ocasiona erosiones articulares y pérdida de la función articular con impacto sobre la calidad de vida (1). Así, se ha encontrado que un 67% de los pacientes con APs desarrolla manifestaciones radiográficas (aumento de partes blandas, disminución del espacio articular, erosiones u osteoporosis yuxta-articular) a lo largo de la evolución de la enfermedad (3). Estos cambios pueden ser muy precoces. En pacientes con APs de reciente comienzo, se ha demostrado que tras un año de evolución de la enfermedad entre un 22% y un 27% de los pacientes presentaron erosiones en manos o pies, aumentando la proporción a un 47% a los dos años (4). Recientemente se ha publicado que pacientes diagnosticados en los dos primeros años, tuvieron en la evolución un menor número de articulaciones afectadas con una limitación menor de la movilidad (5). Por todos esos motivos, el diagnóstico temprano de la APs es un reto importante, ya que hay evidencia que el tratamiento precoz puede frenar la progresión del daño articular y el número de articulaciones afectadas.

Otro de los motivos por los cuales es necesario el diagnóstico precoz de la APs en pacientes con psoriasis es que la presencia de artropatía se ha asociado a una mayor comorbilidad. Aunque la psoriasis induce indirectamente disfunción endotelial acelerando el proceso de la aterosclerosis y con ello el incrementando los eventos cardiovasculares, un reciente estudio, ha puesto de manifiesto que los pacientes con APs presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con enfermedad de la piel exclusiva. También se ha encontrado un aumento significativo de la placa de ateroma carotídea en los pacientes con APs en relación a los pacientes que solo presentaban psoriasis (6-9).

La etiopatogenia de la APs es multifactorial estando implicados factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Se han propuesto microorganismos virales como componentes ambientales desencadenantes de la enfermedad. Actualmente se piensa en la importancia de las alteraciones en la microbiota intestinal y de la piel como activadoras de una respuesta inmunológica anómala en individuos genéticamente predispuestos (10,11) **Figura 1.**

La susceptibilidad genética de la APs es evidente ya que existe una importante agregación familiar. Es una enfermedad poligénica, en la que existen numerosos polimorfismos genéticos asociados a la susceptibilidad a padecer la enfermedad. Estos polimorfismos suelen estar implicados en respuestas inmunitarias excesivas o inadecuadas. Por ello, la caracterización de los genes de susceptibilidad y de las respuestas implicadas tiene una gran importancia para conocer la patogenia de esta enfermedad.

Dentro de los factores genéticos, tanto la psoriasis como la APs se encuentran asociadas a genes de la región HLA de clase I.

Entre los factores inmunológicos, se ha constatado que intervienen las células T helper 17 (Th17), cuya citoquina más relevante es la interleucina 17 (IL-17). Se pensaba que la combinación de factor de crecimiento tumoral beta (TGF- $\beta$ ) y la interleucina 6 (IL-6), era necesaria para inducir la producción de IL-17 sobre células T nativas a través del factor de transcripción ROR $\gamma$ . Y así mismo, que el TGF- $\beta$  regula y bloquea la expresión del receptor que induce la transcripción de IL17 y por lo tanto mantiene una autorregulación. Sin embargo se ha observado que otras

combinaciones, como IL-1 $\beta$  más IL-6, con IL-23 son factores inductores de Th-17 de forma autónoma sin TGF- $\beta$ . En este caso IL-6 ejerce sus acciones a través del factor de transcripción STAT3. Esta vía alternativa es la que se considera patológica y responsable de la patogénesis de enfermedades articulares y autoinmunes mediadas por la vía Th17; de ahí la importancia del estudio no sólo de IL-17 e IL-23, sino de las citocinas responsables de su activación, fundamentalmente IL-6 e IL-1 $\beta$  (12).

Las células Th17 estimulan la producción de la IL-17, que tienen importantes efectos en la inflamación, en la degradación de la matriz celular y en la resorción ósea; además, estimula al osteoblasto a expresar el ligando receptor del factor activador  $\kappa$ B (RANK-L) que a su vez, activa a los osteoclastos, lográndose un aumento de la expresión de la proteína RANK, que se une a su receptor y produce la destrucción ósea (13).

En pacientes con espondiloartropatías se ha comprobado un aumento de IL-17 en líquido sinovial en relación a la encontrada en pacientes con artrosis y una correlación entre las concentraciones de IL-17 con las de IL-1 $\beta$  e IL-6 (14).

Se ha encontrado en el líquido y tejido sinovial de pacientes con APs un aumento de la expresión del m-RNA de ambas citoquinas y una disminución de la expresión de TGF- $\beta$ . Además se ha confirmado que los niveles de IL-23 en tejido sinovial y de IL-6 en suero se correlacionan con actividad de la enfermedad medida por PCR y DAS 28 (15).

Los niveles de IL-17 en sangre periférica y en líquido sinovial, también se han correlacionado con la actividad de la enfermedad (medida por PCR y NAT) en pacientes con APs (16). Estos datos apoyan la importancia de las citocinas de la vía de la Th17 y de la IL-6 e IL-1 $\beta$  como activadoras de esta vía patogénica autónoma.

Por último, PPAR gamma es un receptor nuclear que ejerce sus efectos anti-inflamatorios por la supresión directa del factor de transcripción ROR $\gamma$ t y que participa de forma indirecta en la inhibición de la vía Th17.

Las características clínicas heterogéneas y cambiantes de esta enfermedad hacen difícil su diagnóstico y clasificación, teniendo esto vital importancia, ya que tanto los criterios de evaluación como los fármacos a utilizar son diferentes según las formas clínicas. El pronóstico funcional, radiográfico y la calidad de vida así como la respuesta al tratamiento van a variar en función del tipo de enfermedad. Sin embargo,

no contamos con una clasificación de las formas de enfermedad totalmente definida y tampoco está claro lo que debemos evaluar y cómo hacerlo.

En la actualidad pocos son los estudios que asocien marcadores genéticos al patrón de enfermedad (axial, periférica, mixta), al daño radiográfico, o a la actividad inflamatoria de la APs, que puedan ayudarnos en la práctica clínica a discernir entre las formas más agresivas que precisen un tratamiento precoz.

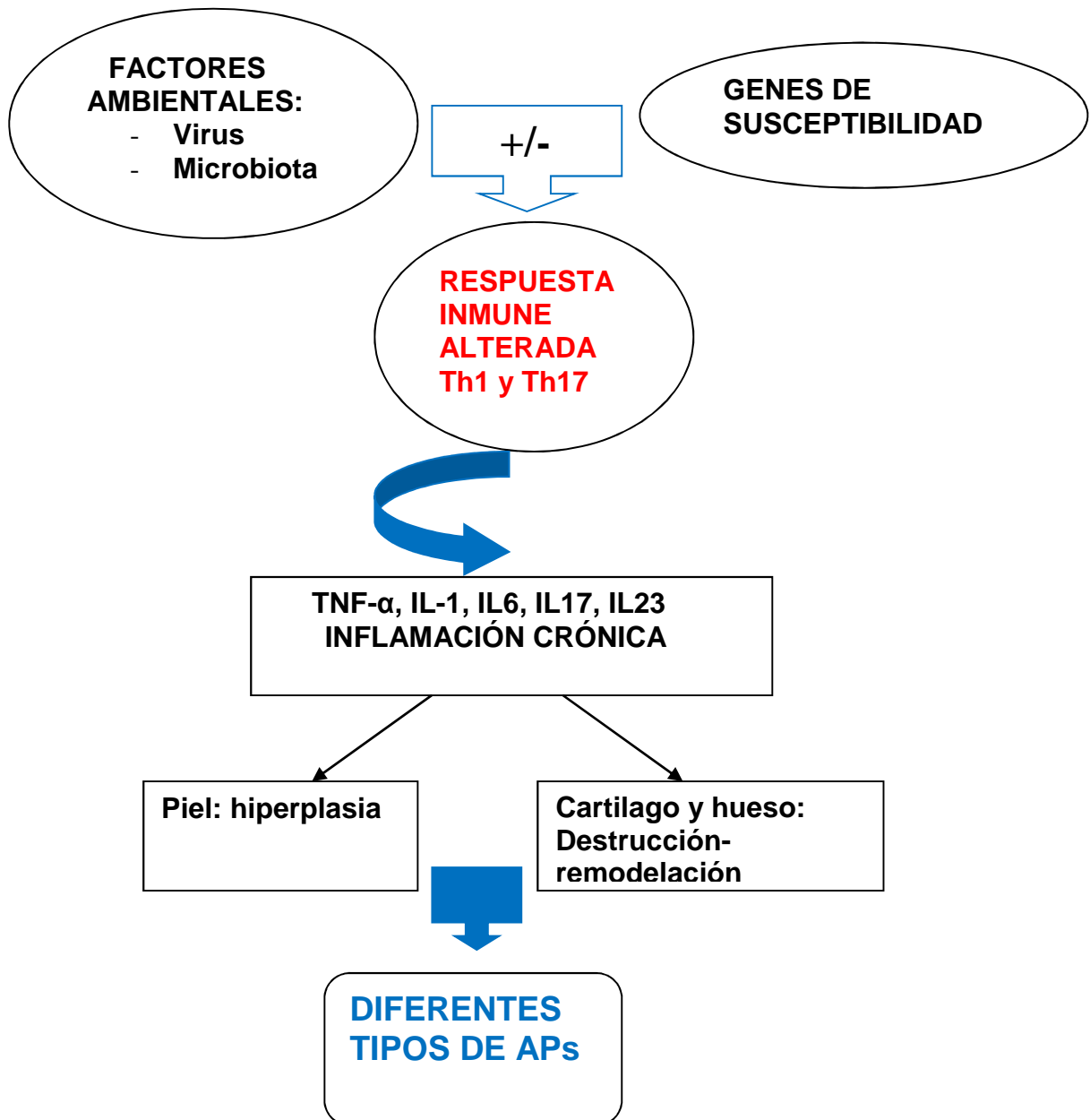


Figura 1: Etiopatogenia de la APs

## **2. GENERALIDADES DE LA APs**

## **2.1 DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

La APs es una enfermedad musculoesquelética inflamatoria crónica que se asocia a psoriasis.

En 1973, Moll y Wright (17), fueron los primeros que consideraron la APs como una entidad clínica diferente a otras enfermedades reumáticas, definiéndola como una artropatía inflamatoria asociada a psoriasis (Ps) con factor reumatoide frecuentemente negativo.

En 2006, el grupo GRAPPA (Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis) desarrolló los criterios CASPAR -Classification of Psoriatic Arthritis- (18) para clasificar de forma correcta a los pacientes con Aps, **Anexo1**. Estos criterios fueron desarrollados en un estudio realizado sobre 588 casos y 536 controles. De una alta especificidad (98%) han sido posteriormente validados en poblaciones caucásicas (19) y asiáticas (20). También han demostrado utilidad en pacientes con APs de reciente comienzo (21).

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad se desconoce, aunque se estima una prevalencia de 0,1% y una incidencia alrededor de 6,6 por 100.000 habitantes y año (3,22-28).

En 2008 se publicó una revisión sistemática en la cual se encontró una gran variabilidad, posiblemente relacionada con las diferentes definiciones de la enfermedad y criterios de clasificación utilizados (29). Usando los criterios CASPAR se estima una prevalencia de APs entre los pacientes con Ps del 13,8% (30,31). En un estudio prospectivo de 1018 pacientes con "sinovitis precoz" el diagnóstico de APs resultó finalmente en 129 pacientes (13%), de los cuales una minoría del 6% no presentó psoriasis (32).

La enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres. Lo más frecuente es que la psoriasis preceda a la artritis en un 85% de los casos, en un 5-10% aparecen de forma simultánea, y en otro 5-10% la artritis antecede a la psoriasis. Existen evidencias de la importancia de los factores genéticos ya que la APs puede aparecer hasta en un 5% en los familiares de primer grado (23).

## **2.2 ETIOPATOGENIA**

La Ps y la APs son enfermedades de etiología desconocida, aunque se postula que se producen por la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Los mecanismos patogénicos que se desarrollan en la piel tienen mucha similitud a los que se producen en la articulación.

### **Factores genéticos**

La APs es una enfermedad con agregación familiar lo que sugiere la influencia de factores genéticos en su patogenia. Aproximadamente el 40% de los pacientes con Ps o APs tienen antecedentes de dichas enfermedades en los familiares de primer grado (33,34). Los estudios en familiares de APs han demostrado que la enfermedad es 55 veces más probable que se produzca entre parientes de primer grado. Por otro lado, existe una mayor concordancia para la Ps entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos (34-37).

Aunque el mecanismo genético es desconocido, en diversos estudios se ha mostrado la influencia de diferentes antígenos HLA en la susceptibilidad y expresión clínica de la enfermedad. El mecanismo exacto de la asociación entre los antígenos HLA y la APs no está claro. Se cree que un gen de susceptibilidad a la enfermedad puede residir cerca o en el locus del HLA.

El descubrimiento del **complejo mayor de histocompatibilidad** en el cromosoma 6 ha permitido estudiar más a fondo los factores genéticos en la APs:

- La principal asociación genética de la psoriasis y la APs es con el alelo del gen del MHC de clase I, HLA Cw\*0602 (34,38,39).
- Los antígenos HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57, HLA-Cw6 y HLA-Cw7 están presentes con mayor frecuencia en los pacientes con psoriasis y APs en comparación con la población general.
- El HLA B-7 y el HLA B-27 son más frecuentes en APs que en la Ps, mientras que en pacientes con Ps predomina el HLA DR7 y el HLA- Cw7(38). No obstante, la frecuencia de HLA-B27 en APs es menor que en la encontrada en EA.

- Los pacientes con APs con afectación poliarticular se asocian con la presencia de HLA-DR4 (38).
- El conjunto de alelos HLA-DRB1 (“Epitopo compartido”) se relaciona en la APs con enfermedad erosiva.(40). El HLA-DRB1 \* 04 está presente en los pacientes con APs y AR. El HLA-DRB1 \* 0401 está presente con menos frecuencia en los pacientes con APs que con AR, mientras que el HLA-DRB1 \* 0402 es más frecuente en APs (41).
- Se consideran predictores de progresión de la enfermedad la presencia del HLA-B39 y del HLA-B27 junto con el HLA-DR7 y del HLA-DQw3 en ausencia de HLA-DR7 (42).
- El HLA B-22 parece que es protector de desarrollar APs (42).

**El análisis del genoma completo (GWAS)** ha permitido el estudio de numerosos genes candidatos asociados a la APs:

HLA-B/C, HLA-B, IL12B, IL23R, MICA, TNIP1, TRAF3IP2, FBXL19 y REL (43-48).

Otros datos obtenidos de diferentes estudios han mostrado:

- El gen CARD15, situado en el cromosoma 16, presenta una prevalencia mayor en pacientes americanos, resultados que no se confirmaron posteriormente en estudios realizados en pacientes de cohortes europeas. Este gen está también implicado en la patogénesis de la enfermedad de Crohn (49-51).
- Se ha identificado una asociación del polimorfismo del promotor del TNF $\alpha$  con un mayor riesgo de padecer APs (52,53), con una mayor progresión de la enfermedad hacia una forma erosiva y con una aparición precoz (54).
- Se ha relacionado el gen Seek1(en el cromosoma 6p) con una mayor susceptibilidad de padecer Ps y APs (55).
- Se ha descrito la asociación entre los genes de la familia de la IL1 (situados en el cromosoma 2), los polimorfismos del receptor de IL23 e IL12 $\beta$  con la APs (56-59).



### **Mecanismos inmunológicos**

Existen evidencias de la importancia de la implicación de la autoinmunidad en la patogenia de la APs.

La inmunidad adaptativa genera diferentes tipos de respuesta en función de la localización del patógeno:

- Si el patógeno es intracelular y citoplasmático, es presentado por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y activa linfocitos T CD8 citotóxicos produciendo muerte celular. El ejemplo más característico ocurre en la diabetes mellitus tipo 1, en la cual los linfocitos CD8 destruyen las células  $\beta$  del páncreas.
- Si el patógeno es intracelular, pero está situado en el lisosoma de los macrófagos, es presentado por moléculas MHC de clase II a los linfocitos TCD4 Th1 que a su vez estimulan al macrófago para que elimine al patógeno y libere gran cantidad de TNF- $\alpha$ , que produce una inflamación intensa (sería el ejemplo de mecanismo patogénico en la AR).

La diferenciación de los linfocitos Th1 comienza por la activación de las células T en presencia de la IL-12, o la IL-18 y el IFN- $\gamma$ . Éste último permite la activación de la proteína citosólica STAT-1 y del factor de transcripción T-bet, que induce la producción de mayor cantidad INF y permite la expresión del receptor de IL-12 (IL-12R). El desequilibrio en la producción de INF se relaciona con el desarrollo de enfermedades autoinmunes órgano-específica.

- Si el patógeno es extracelular, es reconocido por los linfocitos T CD4Th2, los cuales activan y colaboran con los linfocitos B para la síntesis de anticuerpos contra el patógeno (proceso característico en el LES). La diferenciación del linfocito Th2 es inducida por la citocina IL-4, que produce a su vez la expresión del factor de transcripción GATA-3, lo cual conduce a un aumento en la expresión del receptor de IL-4 (IL-4R). Este proceso permite la fosforilación de la proteína STAT-6, que potencia la producción de mayor cantidad IL-4.
- En el 2005, se descubrió una nueva subclase de células T efectoras, Th17, cuya citocina representativa es la IL-17. La función principal de las células Th17 es la eliminación de parásitos extracelulares y hongos. Estas células son potentes

inductoras de la inflamación relacionándose a enfermedades autoinmunes como la AR, la psoriasis, la APs o la enfermedad de Crohn. **Figura 2**

En el 2006 tres estudios encontraron que la combinación de TGF- $\beta$  e IL-6 es necesaria para inducir la producción de IL-17 en células T nativas a través del factor nuclear ROR $\gamma$  que induce la transcripción de IL-17 y la expresión del receptor de IL-23 (IL-23R). TGF- $\beta$  regula y bloquea la expresión del receptor de IL-23 y del factor de transcripción Tbet controlando de esta forma la producción patológica de IL-23 e IL-17. Sin embargo, se ha observado que no sólo la combinación de IL-6 y TGF- $\beta$  es crucial para la diferenciación de Th17, otras combinaciones como IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-23 son factores inductores de Th17 de forma autónoma. En este caso IL-6 ejerce sus acciones a través del factor STAT3, induciendo la transcripción de IL-23R e IL-23; ésta junto con IL-1 $\beta$  son capaces de inducir la diferenciación de IL-17. Esta vía alternativa es la que se considera patológica y responsable de la patogénesis de enfermedades articulares y autoinmunes mediadas por la vía Th17; de ahí la importancia de IL-6 e IL-1 $\beta$  como activadoras de esta vía (12).

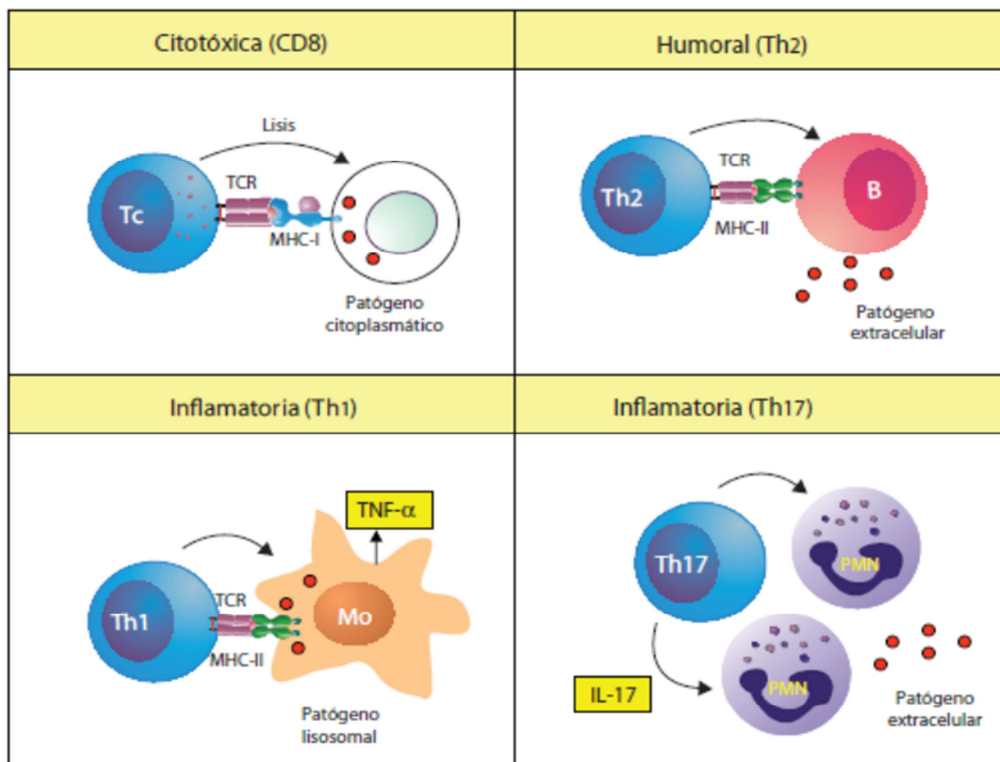


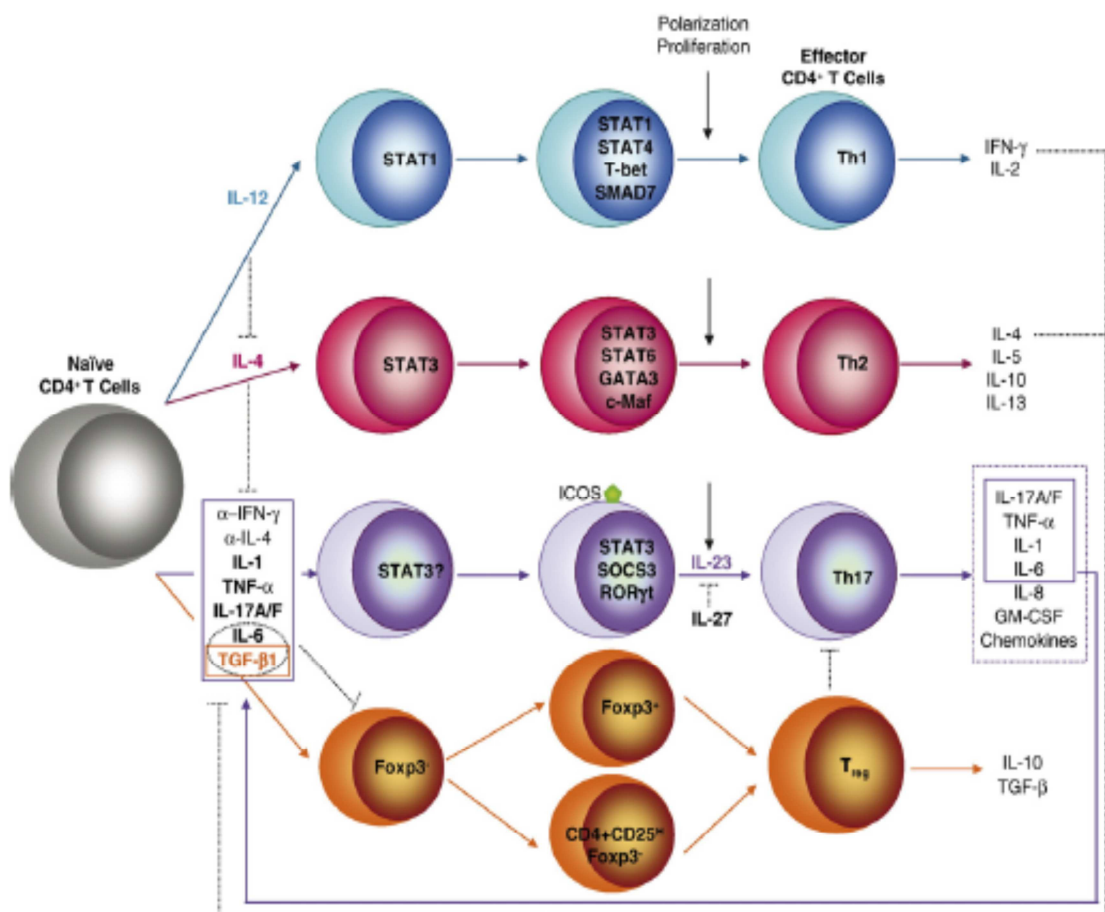
Figura 2: Tipos de respuestas inmunes adaptativas. (MHC I: MHC de clase I, MHC II: MCH de clase II, Mo: macrófagos, PMN: neutrófilo polimorfonuclear, Tc: linfocito T citotóxico, TCR; receptor de linfocitos T)(60)

En la APs, tanto la respuesta citotóxica como la vehiculada por Th1 y Th17 intervienen en la patogenia de la enfermedad aunque se desconoce cómo se desencadenan cada uno de estos procesos.

Se especula que los linfocitos T CD8 son estimulados en respuesta a un antígeno (propio o extraño) presentado a moléculas HLA-Cw6, desencadenando así la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. La respuesta de los Linfocitos T-CD8 autorreactivos produciría daño en las células sinoviales y la liberación de citocinas que favorecen el reclutamiento y la expansión de Linfocitos T-CD4, y esto a su vez activaría respuestas Th1 y Th17. Se ha demostrado que las citocinas inflamatorias de las respuestas Th1 y Th17 son de vital importancia en la patogénesis de la APs; así el TNF- $\alpha$  favorece la hiperplasia sinovial, la degradación del cartílago y la osteoclastogénesis (60).

Las células Th17 estimulan la producción de la IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y GM-CSF, que tienen importantes efectos en la inflamación, en la degradación de la matriz celular y la resorción ósea. La IL-17 promueve la osteoclastogénesis y la destrucción ósea, estimula al osteoblasto a expresar el ligando receptor del factor activador  $\kappa$ B (RANK-L) que a su vez activa a los osteoclastos, lográndose un aumento de la expresión de la proteína RANK, que se une a su receptor y produciendo pérdida de la matriz ósea. **Figura 3**

En la APs además de osteodestrucción y neoformación ósea, hay osteoclastogénesis y erosión ósea.



**Figura 3: Diferenciación de la vía Th-17 (61)**

- PPAR-gamma es un subtipo de receptor activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR). Son receptores nucleares dependientes de ligando similares a ROR $\gamma$ t y ROR $\alpha$ . La unión de este receptor a su ligando determina la expresión de genes de la adiponectina y la proteína de unión a los ácidos grasos (FABP) involucrados en el metabolismo lipídico, la homeostasis de la glucosa y la inflamación. La función antiinflamatoria e inmunomoduladora de PPAR- $\gamma$  se produce por inhibición de la vía de la Th17, ya que bloquea IL-2 y suprime a ROR- $\gamma$ t que es el factor de transcripción de la IL17. **Figura 4**

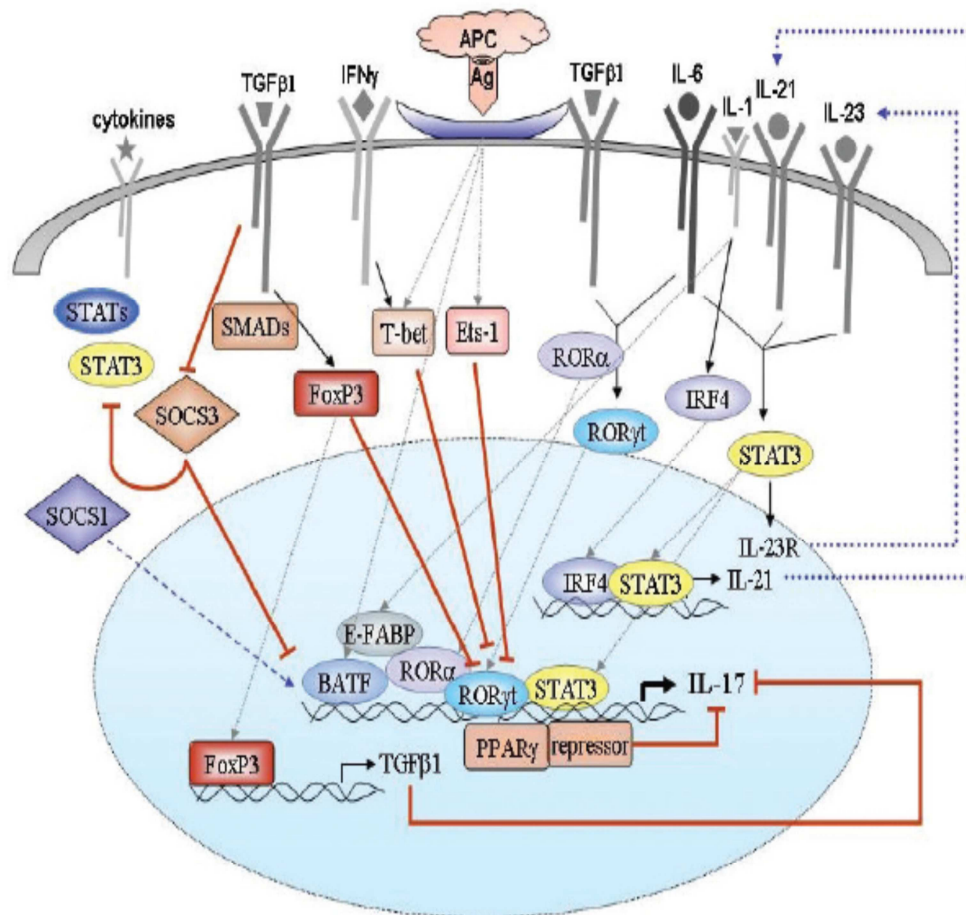


Figura 4: PPAR-gamma, inhibidor de la vía Th-17 (62)

**Otros factores:**

- Infecciosos: es conocida la relación de algunos agentes infecciosos y la psoriasis. Clásicamente se ha relacionado la aparición de psoriasis guttata tras una infección estreptocócica. También se ha descrito la aparición de Ps o APs con el VIH y el empeoramiento de la enfermedad cutánea tras la infección por el VIH (63-66).
- Microtraumatismos y estrés: Moll y Wright fueron los primeros en describir la aparición de APs en un paciente tras un traumatismo previo. Muchos años después aún se desconoce el mecanismo por el cual los traumatismos y el estrés favorecen la aparición de Ps y /o APs. También se sabe que las distrofias ungueales son más frecuentes en el primer dedo de la mano dominante.

**2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La APs es una enfermedad inflamatoria sistémica que presenta manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares.

**Manifestaciones osteoarticulares**

Es una enfermedad muy heterogénea pudiendo afectar articulaciones periféricas, axiales, tendones y entesis.

Las manifestaciones articulares suelen comenzar de forma insidiosa con dolor y rigidez matutina. En menor proporción puede aparecer de forma aguda simulando una crisis de gota.

Inicialmente, Moll y Wright describieron cinco patrones diferentes de enfermedad: a) Afectación aislada de interfalángicas distales (IFD), b) Forma oligoarticular asimétrica (menos de cuatro articulaciones afectas), c) Forma poliarticular (similar a la AR), d) Artritis mutilante o destructiva; y f) Espondiloartritis. Actualmente se considera que la

forma mutilante puede ser la consecuencia del proceso evolutivo y la afectación en la interfalángica distal no suele producirse de forma aislada. Por este motivo, actualmente se clasifica a la APs en tres patrones de afectación articular: afectación periférica, axial y mixta.

Estas formas clínicas no son permanentes en el tiempo ya que en más del 60% de los casos se produce un cambio en el patrón de afectación articular.

El patrón periférico es más frecuente en mujeres mientras que la forma raquídea predomina en varones.

- *Artritis periférica*: es la forma más asidua de APs. Puede afectar a cualquier articulación aunque las más frecuentes son la carpometacarpiana, la metacarpofalángica (MCP), metatarsofalángica (MTF), interfalángica proximal (IFP) y rodilla. La forma mutilante se produce por una osteolisis epifisaria que da lugar al “dedo en telescopio o catalejo”.
- *Espondilitis psoriásica*: la afectación axial de la APs suele aparecer en un 20-40% de los pacientes, en la mayoría de las ocasiones se acompaña de artritis periférica. Es infrecuente las manifestaciones axiales exclusivas como forma de debut. Se asocia con mayor frecuencia al HLA-B27 que las formas periféricas.

La forma axial de APs aparece más en varones y cuando se asocia al HLA-B27 suele acompañarse de sacroilitis radiográfica. Se diferencia de la afectación axial de la EA, en que aparece en estadios más evolucionados, es menos sintomática y no condiciona tanto la movilidad de la columna vertebral. Los sindesmofitos suelen ser asimétricos e irregulares.

Para clasificar a un paciente dentro del grupo de afectación axial debe padecer dolor raquídeo de características inflamatorias y un hallazgo radiográfico como sacroilitis grado II y/o presencia de sindesmofitos (67-71).

- *Dactilitis*: es una manifestación típica de la APs ya que puede aparecer hasta en la mitad de los pacientes. La forma aguda además de la tumefacción se caracteriza por el dolor. La tumefacción en la forma subaguda o crónica es indolora y su presencia puede prolongarse en el tiempo. Clínicamente es una tumefacción difusa de todo el dedo. Se asocia a formas clínicas de peor pronóstico funcional y radiográfico. La lesión subyacente es una tendosinovitis del flexor de los dedos generalmente acompañado de artritis y edema de tejido celular subcutáneo. La ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN) confirman el diagnóstico. Suele ser más frecuente en los dedos de los pies.
- *Entesitis*: es muy frecuente en los pacientes con APs. Clásicamente se ha descrito que hasta en un 4% de los pacientes la AP se inicia con una entesitis, habitualmente aquilea y, con posterioridad, pueden aparecer la sinovitis o las manifestaciones axiales. Aunque se manifiesta en mayor medida en las formas axiales puede aparecer también en las formas periféricas. La localización más común es la aquilioplantar. Se utilizan diferentes índices validados, como el de MANDER o el de MASES (éste último más sencillo y reproducible) para cuantificar las entesis dolorosas. La ecografía es la técnica de imagen más usada en el diagnóstico de las entesitis (72).

### **Manifestaciones Cutáneas:**

La psoriasis es una dermatosis caracterizada por placas eritematodescamativas, de bordes bien definidos que afecta a un 1-2% de la población.

Teniendo en cuenta la forma de afectación de la Ps (73), se puede clasificar en:

- Psoriasis en placas/psoriasis vulgar: es la forma más frecuente, presente en el 70-80% de los casos. Son lesiones eritematosas con una descamación plateada periférica. La localización de estas lesiones se sitúa preferentemente en las zonas de presión.



- Psoriasis en gotas o guttata: aparece en el 10%, afectando generalmente a pacientes jóvenes. Se caracteriza por numerosas lesiones de pequeño tamaño y de rápida aparición localizadas preferentemente en la parte proximal de las extremidades. Este tipo de psoriasis, puede relacionarse con la infección estreptocócica del tracto respiratorio superior. Se han descrito casos de niños con psoriasis en gotas y glomerulonefritis postestreptocócica.
- Psoriasis folicular: las lesiones afectan al folículo piloso y generalmente se localizan en el tronco.
- Psoriasis invertida: aparece en los pliegues. En este tipo de Ps destaca por su gran componente eritematoso acompañado de escasa descamación.
- Psoriasis pustulosa: es una forma grave de psoriasis. Representa entre el 2 y el 5% de los casos. La lesiones predominantes son pústulas con contenido purulento. Hay varios tipos:
  - Ps pustulosa generalizada o de von Zumbusch: cursa con la aparición brusca de un eritema generalizado, fiebre, artralgias y afectación del estado general que progresa hasta la formación de múltiples pústulas sobre una base eritematosa. Puede acompañarse de alteraciones en la termorregulación, infecciones y alteraciones renales. En ocasiones, comienza en el segundo trimestre de embarazo dando lugar a un cuadro conocido como *Impétigo herpetiforme*, que puede asociarse a complicaciones fetales.
  - Pustulosis palmo plantar: hiperqueratosis y pústulas en palmas y plantas. Suele precisar tratamientos agresivos.
  - Acrodermatitis continua de Hallopeau: pústulas en zonas distales de los dedos de manos y pies, pudiendo llegar a provocar osteolisis. Es una forma infrecuente.
- Psoriasis eritrodérmica: representa la forma de mayor gravedad. Es un tipo de psoriasis generalizada, que afecta a más del 90% de la superficie corporal. Puede ser una forma de presentación de la enfermedad. Los pacientes con

este tipo de psoriasis en ocasiones desarrollan alteraciones de termorregulación y malabsorción, con síntomas sistémicos provocados por la pérdida de la homeostasis cutánea.

- Psoriasis ungueal: este tipo de lesión está claramente relacionada con la APs. Se manifiesta de distintas formas, según el lugar de la matriz ungueal donde se desarrolle el proceso inflamatorio. Así, se han descrito lesiones puntiformes, leuconiquia distal, onicoliosis, hiperqueratosis ungueal distal y distrofia ungueal. Suele ser bastante resistente al tratamiento.

Aunque puede aparecer en cualquier parte de la superficie corporal, las localizaciones más frecuentes de la psoriasis son los codos, rodillas, zona lumbar y cuero cabelludo.

Para la valoración clínica y cuantitativa, se suele utilizar el PASI (*Psoriasis Area and Severity index*), que es un índice compuesto que valora los parámetros siguientes: eritema, induración, descamación y el área de superficie corporal afectada, y permite clasificar la Ps en función de la gravedad: leve (inferior a 2), moderada (entre 3 y 10) y grave (superior a 10). **Anexo 5.**

### **Manifestaciones extraarticulares**

- Oftalmológicas: la uveítis es la manifestación más frecuente. Según la serie aparece entre un 7 y un 16% de los pacientes con APs. Suelen tener características diferenciales de las que aparecen en los pacientes con EA. Pueden afectar la cámara posterior, aparecen a edades más tardías y no suelen asociarse al HLA-B27(74). La frecuencia aumenta en las formas axiales que presentan HLA-B27 positivo (1). Otras manifestaciones oftalmológicas asociadas son la conjuntivitis y el síndrome seco.

- Digestivas: la manifestación clínica más frecuente es la diarrea inespecífica. En los pacientes con APs se ha evidenciado una afectación subclínica del intestino caracterizada por cambios microscópicos inflamatorios en la mucosa intestinal. En la actualidad se desconoce la importancia de estas alteraciones inflamatorias subclínicas en la patogenia de la APs.

## **2.4 COMORBILIDAD RIESGO CARDIOVASCULAR.**

Los pacientes con APs tienen una mayor mortalidad cardiovascular (75-77) derivada de una mayor incidencia de aterosclerosis (8,9).

Se ha observado también un aumento significativo de la placa de ateroma carotídea en relación a los pacientes que solo presentaban psoriasis (6,7,78).

Mok y colaboradores publicaron una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con APs respecto a la población general (79). Además se ha observado que diferentes factores de riesgo cardiovascular (obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, niveles bajo de HDL e HTA) analizados por separado también muestran una mayor prevalencia en los pacientes con APs. (80-82).

Por todos estos motivos, es recomendable detectar los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con APs utilizando tablas de riesgo adaptadas de la población general (83,84) De este modo, la estratificación de los pacientes según su riesgo cardiovascular permite actuar sobre ellos para disminuir el impacto de la mortalidad cardiovascular.

La inflamación y el daño endotelial comparten una patogenia común mediada por citocinas inflamatorias resultantes de la activación de las vías Th1 y Th17.

## **2.5 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la APs es clínico. La aparición de los criterios CASPAR ha ayudado a la hora de catalogar a los pacientes en los que no coexistían manifestaciones dérmicas o articulares o los que presentaban factor reumatoide positivo. El análisis de laboratorio no clarifica el diagnóstico aunque sirve para evaluar de forma indirecta la actividad inflamatoria de la enfermedad. Las pruebas de imagen son necesarias en la evaluación de la enfermedad.

### **Laboratorio**

No existe ninguna prueba de laboratorio para el diagnóstico de APs

Puede observarse un incremento de los reactantes de fase aguda ( RFA):

- VSG: el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) está estrechamente ligado a la presencia de procesos inflamatorios. Se ha demostrado que este incremento de la VSG en pacientes con APs está ligado a las manifestaciones articulares con independencia de las manifestaciones dérmicas (85). Generalmente se encuentra más elevada en las formas poliarticulares (86). Diferentes estudios han mostrado que la elevación de la VSG, en el comienzo de la enfermedad, puede actuar como factor de mal pronóstico (86). De todas formas, su valor debe individualizarse en cada paciente.
  
- PCR: en la APs la PCR, a diferencia de la VSG, parece estar más relacionada con el daño articular (87). En algún estudio, el aumento de la PCR se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento con anti-TNF.

Hemograma: en la APs, como en cualquier enfermedad articular crónica de origen inflamatorio, puede haber anemia normocítica y normocrómica. Es más frecuente en las formas poliarticulares. Se han descrito casos de leucocitosis (a expensas de polinucleares) sin un sustrato infeccioso.

Autoanticuerpos: de forma aislada, se han detectado anticuerpos antinucleares (ANAs) en el suero de pacientes con APs. Son ANAs con patrón homogéneo y relacionados con las formas poliarticulares de la enfermedad. El factor reumatoide (FR) suele ser negativo al igual que en el resto de EAs. Los anticuerpos anticardiolipina (ACL) detectados en pacientes con APs tienen un significado incierto (88).

Inmunoglobulinas: el aumento de la reactividad de los linfocitos T produce una hiperproducción de los linfocitos B y el consiguiente incremento de la secreción de inmunoglobulinas. También se ha encontrado un aumento de las concentraciones de IgA e IgG en la espondilitis anquilopoyética.

### **Pruebas de imagen:**

Las diferentes técnicas que ofrecen información en la valoración de los pacientes con APs son la radiografía (RX), la ecografía y la resonancia magnética (RMN). La gammagrafía ósea y la tomografía axial computerizada (TAC) han sido relegadas en los últimos años.

Radiografía simple: es el pilar fundamental de las pruebas de imagen de la APs. Existen pocos estudios que revelen la prevalencia de las alteraciones radiográficas en pacientes con APs. Sin embargo, hay una serie de características específicas de esta enfermedad:

- Afectación de la articulaciones sinoviales o cartilaginosas y de las entesis
- Distribución asimétrica
- Afectación de las interfalángicas de manos y pies
- Sacroilitis y espondilitis con osificación paravertebral
- Erosión ósea con proliferación acompañante
- Anquilosis ósea interarticular
- Destrucción de los penachos de las interfalángicas

*Formas periféricas:* Cualquier articulación puede afectarse, pero las más frecuentes son las MCFs y las IFPs en las manos y las IFPs de los pies. En las fases iniciales de la enfermedad el estudio radiográfico suele ser normal. El primer signo de afectación radiográfica es la tumefacción de tejidos blandos. A diferencia de los pacientes con AR la osteopenia yuxtaarticular suele estar ausente. En la progresión de la enfermedad, se produce una disminución del espacio articular. En las articulaciones grandes como la rodilla, la cadera, el tobillo o el codo existe una pérdida uniforme del espacio articular muy similar a la encontrada en la AR.

Las erosiones son una de las características diferenciales de la APs. Inicialmente, predominan en las zonas marginales progresando hacia la zona central. El afilamiento de la carilla articular, junto con el ensanchamiento de la base de la falange distal contigua da lugar a la típica imagen en “lápiz en copa”.

En la práctica clínica habitual la evaluación del daño estructural se realiza de forma cualitativa, para los ensayos clínicos se usan unos índices radiográficos que evalúan el daño de forma semicuantitativa. El más utilizado es el índice de Sharp-Van der Heijde modificado para la APs (**anexo 8**), en él se valoran la existencia de erosiones y la disminución del espacio articular, dando una puntuación de 0-5 para las erosiones y de 0-4 para la disminución del espacio, a diferencia del usado en la AR se añade además la valoración de las IFDs.

*Formas axiales:* la radiografía permite valorar tanto la afectación de las sacroiliacas como la del raquis. En la columna vertebral aparecen signos de neoformación ósea en forma de sindesmofitos, que son más grandes, asimétricos y menos frecuentes en comparación con los que aparecen en la EA. La sacroilitis suele ser unilateral o asimétrica y aparece entre un 25-78% de los pacientes con APs.

Los índices radiológicos que se usan para valorar el daño radiográfico axial tanto en columna como en sacroiliacas son los mismos que en la EA, aunque no están validados específicamente en una cohorte de población con APs, sino en una cohorte de espondiloartropatías donde si estaban incluidos pacientes con APs con afectación axial. Estos índices son el BASRI y el mSASSS en columna cervical y lumbar.

**Anexos 4 y 9.**

**Ecografía:** es una técnica no invasiva y de bajo coste que permite diferenciar entre lesiones agudas y crónicas. Las limitaciones son que no permite valorar el hueso subcondral y que en raquis aporta poca información.

A nivel periférico permite evaluar articulación, entesis, tendón, piel y uña. Mc Gonagle definió entesopatía, como la afectación de la zona de unión entre el tendón y la cortical, además de la alteración de la bursa y estructuras adyacentes. Uno de los instrumentos más usados para la valoración de la entesis es el índice MASEI, que valora seis entesis de forma bilateral (epicóndilo, cuadrípital, rotuliano proximal y distal, fascia plantar y Aquiles) distinguiendo entre lesiones agudas y crónicas. Este índice está validado en una población heterogénea de EAs en la que se incluyeron pacientes con APs. Actualmente existe suficiente evidencia que demuestra el rol de la ecografía y su alta sensibilidad en el diagnóstico y la evaluación de sinovitis, entesitis y tenosinovitis en APs

**Resonancia magnética:** permite valorar el raquis y las articulaciones periféricas de la APs. Además, ofrece información sobre el hueso subcondral y el edema asociado a éste. Hallazgos que no se reflejan en la ecografía.

En el 2009, OMERACT, propuso un índice en el que incluían las lesiones características de la APs (*Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Score*). Este índice es muy poco aplicable en la práctica clínica habitual.

## **2. 6 EVALUACIÓN**

Hacer una evaluación clínica completa de los pacientes con APs resulta una tarea difícil debido a que es una enfermedad que incluye afectación articular muy diversa (formas periféricas, axiales, entesitis, dactilitis) y manifestaciones cutáneas. La mayoría de los índices de actividad usados en las formas periféricas derivan de la AR y de la EA en las formas axiales. En algunos casos estos índices no están validados para la APs (**Tabla 1**).

El grupo GRAPPA y OMERACT están desarrollando medidas específicas de evaluación que recopilen los aspectos fundamentales de esta enfermedad (89).

Tabla 1: Instrumentos de evaluación de la APs

<b>DOMINIO</b>	<b>INSTRUMENTO</b>
- Dolor	Escala horizontal con descriptivos numéricos/ <b>EVA</b> (global, piel y articular)
- Evaluación por el paciente	Escala horizontal con descriptivos numéricos/ <b>EVA</b> (global, piel y articular)
- Evaluación por el médico	Escala horizontal con descriptivos numéricos / <b>EVA</b> (global, piel y articular)
- Fatiga	Escala horizontal con descriptivos numéricos / <b>EVA</b> , FACIT, FSS
- Articular	<b>Recuentos</b> ( 78/76, 68/66)
- Axial	<b>BASDAI, BASFI, BASMI</b>
- Piel	<b>PASI</b>
- Función	<b>HAQ</b>
- Calidad de vida	SF-12, <b>SF-36</b> , PsAQOL, DLQI
- Entesitis	<b>MASES</b>
- Dactilitis	Presente/ ausente, Aguda/crónica
- Pruebas de imagen	<b>Sharp- Van der Heijde</b> modificado, eco y RM
- Reactantes de fase aguda	<b>VSG, PCR</b>
- Respuesta al tratamiento	DAS, <b>DAS28</b> , PsARC

### **Evaluación de la actividad de la enfermedad**

- **Dolor**: en los pacientes con APs se recomienda evaluar el dolor y recoger la VGP y VGM referentes a la última semana. (Preferiblemente con escalas horizontales y descriptores numéricos de 0 a 10).



- Fatiga: para evaluarla no se recomienda ningún instrumento específico, una escala horizontal con descriptores numéricos (0-10) sería aceptable. Existen varios instrumentos desarrollados para medir los distintos componentes de la fatiga entre ellos destacan el MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)(90), el FSS (The Fatigue Severity Scale) (91), el FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)(92), y el MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue) (93). El FACIT se puede adaptar a una gran variedad de enfermedades crónicas, con lo que permitiría hacer comparaciones. Actualmente es el instrumento que recomienda el grupo GRAPPA (94).
- Formas periféricas: en la valoración de la actividad se suele emplear el recuento de las articulaciones dolorosas y tumefactas. Hay varias escalas homologadas, pero la más utilizada es el DAS28 (disease activity index). Este índice comprende el número de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre veintiocho articulaciones (hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas) junto con la evaluación global del paciente y los valores de VSG o la PCR. Mediante una fórmula se genera un valor numérico que permite identificar los niveles de actividad y la respuesta al tratamiento. **Anexo 2**. Aunque no está exento de limitaciones, el HAQ (Health Assessment Questionnaire) es el cuestionario que se recomienda en la actualidad para medir la funcionalidad de los pacientes con APs y manifestaciones articulares periféricas. **Anexo 6**
- En las formas axiales se utiliza el índice de actividad BASDAI, el índice de funcionalidad BASFI, y los índices de movilidad raquídea (Schober modificado, flexión lateral de columna lumbar, distancia dedo-suelo, expansión torácica, distancia occipucio-pared/trago-pared, y la rotación cervical). Clínicamente, la afectación axial en los pacientes con APs es más variable y heterogénea que en los pacientes con EA (95). Además, no es infrecuente la relativa ausencia de síntomas en pacientes con daño radiológico avanzado (96). El uso del BASDAI como medida de actividad en los pacientes con APs y afectación axial es controvertida. Por un lado, Taylor et al no hallaron diferencias en el resultado del BASDAI entre sujetos con y sin afectación axial (97). Sin embargo, en otros estudios más recientes, esta medida si discriminó la actividad inflamatoria axial en pacientes con APs y afectación raquídea (67,98). Se acepta que las siguientes medidas de la EA son apropiadas para la APs: EVA para el dolor axial, VGP, duración de rigidez matutina, BASDAI y BASFI (99). **Anexos 3 y 4**

- Las entesitis son manifestaciones típicas de la APs. Las más frecuentemente afectadas son la entesis aquilea, la fascia plantar en su inserción calcánea, las entesis de la pelvis, y las de la caja torácica(1,67). El índice MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), examina trece entesis. El uso de técnicas de imagen como la ecografía y la RMN mejora la valoración, extensión y daño de la entesopatía psoriásica (72).
- La dactilitis es una de las manifestaciones clínicas más características de la APs. En varios estudios su presencia se ha asociado con mal pronóstico (1,67). La forma más fácil de cuantificar este hallazgo es evaluando clínicamente su presencia o ausencia y su carácter agudo o crónico (100,101).
- Piel: El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) fue definido en 1978 por Fredriksson y Pettersson. El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. Para ello se usa una fórmula en la que se asigna a cada área un porcentaje de la superficie corporal total ( también se puede expresar en forma decimal con respecto a la unidad): a la cabeza, un 10%; a las extremidades superiores, un 20%; al tronco, un 30%, y a las extremidades inferiores, un 40%. Además valora el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, siendo 0 la ausencia; 1 <10%; 2, 10 a <30%; 3, 30 a <50%; 4, 50 a 70%,5,70a<90%,y6,90a100%. El PASI tiene una serie de ventajas que lo han convertido en el “patrón oro”, como son la comparabilidad de las determinaciones, la buena correlación con otras medidas, el haber sido validado en múltiples ocasiones y la buena correlación entre observadores. El principal inconveniente radica en el excesivo tiempo utilizado en su realización, que lo hace inviable en la práctica clínica diaria. Por otro lado, se recomienda anotar la presencia o ausencia de onicopatía (89,95,100,101) **Anexo 8.**

### **Evaluación de la calidad de vida**

La calidad de vida se puede medir con instrumentos genéricos como el SF-36 o específicos como el PsAQoI (Quality of Life Instrument Specific to Psoriatic Arthritis). El SF-36, aunque ha sido validado en la APs (102,103), resulta demasiado extenso para la práctica clínica habitual, por ello sería preferible su versión reducida(SF-12) (95) **Anexo 7**. El PsAQoI ha sido el primer instrumento específico para evaluar la calidad de vida en sujetos con APs (104) y aunque ha demostrado fiabilidad y validez, tampoco se emplea en la práctica diaria (95).

### **Daño radiográfico**

La APs produce un daño estructural visible en la radiología convencional (105,106). Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son las de las manos y muñecas, seguidas por pies, tobillos, rodillas y hombros. El daño de IFD y el carácter asimétrico son rasgos típicos de la enfermedad (105-108). En general, los hallazgos radiográficos se pueden agrupar en proliferativos y erosivos. Lo más típico es la coexistencia de ambos, dando lugar a los clásicos cambios de erosión-proliferación en IFD e IFP, que en sus grados extremos llevan a la imagen “lápiz y copa”. Las lesiones osteolíticas pueden llevar a la forma más agresiva de APs, la artritis mutilante. Otra lesión típica es la periostitis en las diáfisis falángicas, metacarpianas y metatarsianas. No es raro hallar en enfermedades evolucionadas cambios erosivos en una articulación y anquilosis en la articulación adyacente. La osteopenia yuxtaarticular no es un rasgo propio de la enfermedad (107).El método de valoración del daño estructural para la valoración articular periférica más utilizado en la actualidad es el índice de Sharp-van der Heijde. modificado para la APs (**anexo 8**).

La afectación radiográfica axial se caracteriza por la presencia de sacroilitis asimétrica, sindesmofitos gruesos y asimétricos, osificaciones para-vertebrales, afectación y anquilosis zigoapofisaria. En estos pacientes es frecuente la afectación cervical (108). Aunque no disponemos de métodos radiológicos validados para el estudio del esqueleto axial en pacientes con APs se suele utilizar el BASRI o el mSASSS (89). En un trabajo, se combinaron rasgos de ambos métodos, generando una nueva medida

de la afectación radiográfica axial en la Aps, el PASRI, que requiere más estudios para su validación y uso en la práctica diaria.

Se está investigando biomarcadores solubles que puedan ser una herramienta para predecir la progresión radiográfica (109-111).

## **2.7 PRONÓSTICO**

Inicialmente la APs se consideró de un curso más benigno que la AR por lo que un diagnóstico y un tratamiento precoz no era considerado como una prioridad. Sin embargo, posteriormente se ha evidenciado que la APs tiene un curso progresivo que ocasiona erosiones articulares y pérdida de la función articular con impacto sobre la calidad de vida (1). Así, se ha evaluado que un 67% de estos pacientes desarrolla manifestaciones radiográficas (aumento de partes blandas, disminución del espacio articular, erosiones u osteoporosis yuxta-articular) a lo largo de la evolución de la enfermedad (3). Estos cambios pueden ser muy precoces demostrándose que tras un año de evolución de la enfermedad entre un 22% y un 27% de los pacientes presentaron erosiones en manos o pies, aumentando la proporción a un 47% a los dos años (4). Recientemente se ha publicado que pacientes diagnosticados en los dos primeros años tuvieron en la evolución un menor número de articulaciones afectadas con una limitación menor de la movilidad(5). Por todos esos motivos, el diagnóstico temprano de la APs es un reto importante, ya que hay evidencia de que el manejo precoz puede frenar la progresión del daño articular y el número de articulaciones afectadas.

La APs, a pesar de un tratamiento efectivo para la disminución de la inflamación articular es una enfermedad que provoca un daño radiográfico progresivo.

Existen pocos estudios relacionados con los factores pronóstico en la APs. Gladman et al ,en la década de los noventa, demostraron que un número de articulaciones tumefactas mayor de cinco se asoció a daño articular, por el contrario la VSG en rangos de normalidad era un factor de buen pronóstico (112,113). Posteriormente,

otro grupo de investigadores también relacionó el número de articulaciones tumefactas con la progresión del daño radiográfico (114).

Otros autores, encuentran que un inicio poliarticular o la presencia de poliartritis en la evolución de la enfermedad, implica un peor pronóstico y un mayor riesgo para desarrollar una enfermedad erosiva (106,115).

También se ha investigado la relevancia de los genes HLA y de distintos biomarcadores a nivel serológico, sinovial o genético en el pronóstico de la APs (116). La tipificación del HLA ha permitido observar que la presencia del HLA B-39, HLA B-27 y HLA DQw3 en ausencia de HLA DR7 son predictores de progresión de la enfermedad, mientras que HLA B-22 se comporta como protector (42).

#### **Objetivo terapéutico y remisión.**

En las formas de predominio periférico se considera remisión cuando el paciente presenta un DAS28 menor de 2,6 y baja actividad cuando tiene un DAS28 por debajo de 3,2. Sin embargo, teniendo en cuenta que la remisión es un objetivo difícil, se considera como objetivo aceptable, la consecución de una actividad mínima de la enfermedad (AME), definiéndose como “aquel estado de actividad de la enfermedad considerado un blanco alcanzable mediante tratamiento tanto para el paciente y el médico, teniendo en cuenta las posibilidades y las limitaciones de los tratamientos actuales”. Se considera **AME** (117): (al menos 5 de los 7 criterios siguientes):

##### **AME: (5/7)**

- $NAD \leq 1$ ,
- $NAT \leq 1$ ,
- $PAS \leq 1$  o *área de superficie corporal*  $\leq 3\%$ ,
- *Valoración del dolor por el paciente en una escala visual numérica (EVN)*  $\leq 1,5$
- *Valoración general de la enfermedad por el pacientes en EVN (0-10)*  $\leq 2,5$
- *Puntuación HAQ*  $\leq 0,5$
- *Número de entesis dolorosas*  $\leq 1$ .

En las formas de predominio axial el objetivo terapéutico es el de conseguir la menor actividad clínica posible, medida por un índice BASDAI y VGM  $\leq 2$ , una valoración global de la enfermedad por el paciente  $\leq 2$  y dolor axial nocturno  $\leq 2$ . Valores menores a 4 se consideran aceptables (117).

La persistencia de la actividad después de un tratamiento convencional correcto (al menos 3 meses, de los cuáles al menos 2 deben ser a dosis plenas) se considera fracaso terapéutico.

La terapia biológica está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINES, GC, FAME), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs puedan indicar los biológicos sin necesidad de agotar la terapia convencional (118).

### **Morbilidad y Mortalidad**

Otro de los motivos por los cuales es necesario el diagnóstico precoz de la APs, es que la presencia de artropatía se ha asociado a una mayor comorbilidad en relación a la psoriasis aislada. Aunque la psoriasis induce indirectamente disfunción endotelial acelerando el proceso de la aterosclerosis y con ello el incrementando los eventos cardiovasculares. Un reciente estudio ha puesto de manifiesto que los pacientes con APs presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con enfermedad de la piel exclusiva (7). También se ha encontrado un aumento significativo de la placa de ateroma carotídea en los pacientes con APs en relación a los pacientes que solo presentaban psoriasis (6). En la actualidad pocos son los estudios que asocien marcadores genéticos a una mala evolución de la enfermedad.

La supervivencia parece haber mejorado en las últimas décadas por los enfoques terapéuticos más eficaces.

## **2.8 TRATAMIENTO**

Los objetivos en el tratamiento de la APs están encaminados a prevenir el dolor, la incapacidad y preservar la calidad de vida del paciente (119).

El tratamiento de la APs está condicionado por las manifestaciones articulares y dermatológicas y debe ser consensuado entre el reumatólogo y el dermatólogo (120).

El arsenal terapéutico de la APs puede dividirse en tres grandes grupos: sintomático, el convencional con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) y la terapia biológica. La elección de uno u otro dependerá del tipo de manifestaciones, de la gravedad de la enfermedad medida por actividad y extensión y el impacto sobre la funcionalidad y calidad de vida del paciente (121,122). Actualmente los tratamientos aceptados en sus diferentes presentaciones son:

- En las formas periféricas: AINE, esteroides intraarticulares, FAME y anti-TNF.
- En las formas axiales: se utilizan AINE, fisioterapia y anti-TNF. Los FAME no han demostrado eficacia (123,124).
- En la afectación cutánea y ungueal: tratamientos tópicos, psoralenos, FAME, anti-TNF y Anticuerpos anti p-40(Ustekinumab).
- En la dactilitis y entesitis: esteroides locales, anti-TNF y anticuerpos anti p-40(Ustekinumab) (125).

### **TRATAMIENTO SINTOMÁTICO**

**AINES:** Eficaces en el control de los síntomas en las formas axiales y en las oligoarticulares. La entesitis, dactilitis y formas poliarticulares suelen precisar otras opciones terapéuticas para su control.

Se incluye en este grupo los AINE no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2. Los inhibidores de la COX-2 son más seguros en pacientes con problemas gastrointestinales pero deben usarse con cautela en pacientes con antecedentes cardiológicos ya que parece que aumenta el riesgo de IAM e ictus. En algunos casos los AINEs pueden exacerbar la clínica cutánea.

CORTICOESTEROIDES (CE): útiles por vía oral en el control de los brotes o en formas de poliartritis agresiva con mala respuesta a AINE. Es el fármaco de elección, mediante infiltración, en las entesitis, dactilitis y monoartritis refractarias al tratamiento oral.

### **TRATAMIENTO CONVENCIONAL (FAME)**

Los FAME con eficacia documentada son la SSZ, el MTX, la LFN o la ciclosporina.

SULFASALAZINA: en dosis de hasta 3 g/día, ha demostrado mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y en la dactilitis. No presenta eficacia en la afectación axial. Presenta buena tolerancia.

METOTREXATO (MTX): es el fármaco más comúnmente utilizado en la práctica clínica.

MTX en monoterapia frente a placebo es más eficaz en las manifestaciones articulares y cutáneas, aunque no está claro que evite la progresión radiográfica de la enfermedad.(126) Los efectos secundarios del MTX incluyen toxicidad hepática, enfermedad pulmonar intersticial y depresión medular.

LEFLUNOMIDA: En el año 2004 se publicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, de placebo frente a LFN en 186 pacientes con APs. Se observó la mejoría de los parámetros articulares medidos por PsARC y ACR20, la clínica cutánea cuantificada por PASI y la calidad de vida.(127) El estudio OSPAL es un ensayo clínico observacional, de la práctica clínica diaria, que investigó la eficacia de la LFN en 330 pacientes con APs, la tasa de respuesta al tratamiento fue del 78% mediada por PsARC, con una respuesta cutánea del 75%.

El resultado de estos estudios indica que la LFN constituye una opción terapéutica de primera línea en el tratamiento de la APs (127,128). No se dispone de evidencia en las manifestaciones axiales ni en la entesitis.

La toxicidad de la leflunomida incluye diarrea y elevación de los niveles séricos de enzimas hepáticas.



**CICLOSPORINA:** Se utilizó inicialmente en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad. No existen estudios controlados que demuestren el perfil de eficacia del fármaco en monoterapia en las manifestaciones articulares. Un estudio, doble ciego realizado en pacientes con una respuesta incompleta a MTX, asignaba a los pacientes a añadir placebo versus añadir ciclosporina al metotrexate. En el grupo de MTX más ciclosporina se observó a las 48 semanas una mejoría en el número de articulaciones tumefactas, mejoría cutánea medida por PASI y una menor progresión radiográfica frente al grupo de MTX con placebo (129).

Los efectos secundarios son la posible exacerbación de las manifestaciones cutáneas y articulares una vez suspendido su uso y la toxicidad renal que es dosis-dependiente. La dosis habitual es de 5mg/Kg/día.

### **TRATAMIENTO BIOLÓGICO:**

#### **✓ Anti-TNF- $\alpha$**

El TNF-  $\alpha$  es una citosina producida por los macrófagos, sinoviocitos y queratocitos, que interviene decisivamente en la cascada de la inflamación tanto a nivel articular como cutáneo. De esta manera, la inhibición de esta citosina reduce de forma directa el proceso inflamatorio.

**ETANERCEPT:** es una proteína dimérica constituida genéticamente por la fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 del factor de necrosis tumoral humano (TNF2/p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana.

Mease et al, publicaron el primer estudio para evaluar la eficacia y seguridad de etanercept (ETN) en APs refractaria a FAME. ETN fue bien tolerado ,con escasos efectos adversos y con una mejoría cutánea y articular. Además disminuye la progresión del daño radiológico.

ETN, en estudios realizados en pacientes con Ps cutánea, presenta una eficacia dosis dependiente, siendo la dosis de 50mg/2 veces a la semana(sc), el doble de la utilizada habitualmente en la APs, la que obtiene una mayor eficacia.

ETN es eficaz en el tratamiento de la APs activa y refractaria a terapias convencionales, objetivando mejoría en los parámetros de actividad (NAD, NAT, ACR20, PsARC) y PASI. Mejora también la función (medida por HAQ), la calidad de vida (SF-36), la VSG y la PCR. Además disminuye el uso de AINEs y retrasa la progresión radiográfica (130).

INFLIXIMAB (IFX): es un anticuerpo monoclonal de origen quimérico contra el TNF- $\alpha$ . La dosis recomendada es de 5 mg/Kg cada 6-8 semanas por vía intravenosa (iv). IFX es eficaz en la afectación articular y cutánea en pacientes con APs activa y refractaria a FAME. Mejora los recuentos articulares (NAT, NAD), respuesta ACR20/50/70, DAS28, PsARC o PASI (100). Mejora la calidad de vida (SF-36), la función física (HAQ), la VSG y la PCR y reduce la progresión radiográfica. También es eficaz en el tratamiento de la dactilitis y entesitis.

ADALIMUMAB (ADA): es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, con alta afinidad por TNF- $\alpha$  humano. La dosis recomendada es de 40mg cada 2 semanas.

Ha demostrado ser eficaz en pacientes con APs activa y refractaria a terapias habituales, mejorando los parámetros cutáneos y articulares (ACR20/50/70, PsARC y PASI).

ADA mejora la entesitis, la dactilitis, la función física (HAQ), la calidad de vida (SAF-36), los parámetros de actividad de laboratorio (VSG, PCR) y la progresión radiográfica (131-135).

GOLIMUMAB: anticuerpo monoclonal humano frente al TNF- $\alpha$ . A dosis de 50mg sc cada 4 semanas. Golimumab ha demostrado ser superior a placebo en pacientes con APs activa. Mejoría significativa en el HAQ, SAF-36 (136).

CERTOLIZUMAB: recientemente en el estudio RAPID se ha demostrado que Certolizumab es clínicamente efectivo en el tratamiento de la APs moderada y grave. Los objetivos primarios del estudio fueron la respuesta ACR20 en la semana 12 y la modificación de la puntuación (mTSS) en la semana 24. En la semana 12 la respuesta

ACR20 fue significativamente más alta en los grupos a los que se administró certolizumab pegol versus placebo (58.0%, 51.9%, vs 24.3% en 200 mg, 400 mg y placebo respectivamente,  $p < 0.001$ ). En los grupos que recibieron certolizumab pegol, se logró una mayor respuesta ACR20 versus placebo desde la semana 1 (21.0%, 23.0% vs 7.4% en 200 mg, 400 mg y placebo respectivamente)

#### ✓ **Terapias biológicas diferentes a anti-TNF**

ABATACEPT: es una proteína humana de fusión compuesta por la parte extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) y la fracción Fc de una inmunoglobulina tipo IgG1 que se une al receptor CD80/86. El bloqueo impide una de las señales de co-activación clave para los linfocitos T. También disminuye el número de LT re-circulantes a nivel cutáneo y sinovial, y secundariamente reduce la cascada inflamatoria. Recientemente se ha confirmado su eficacia en un ensayo clínico dirigido a pacientes con APs activa. En este estudio, utilizando dosis mensuales de 10mg/Kg, se obtuvo a los seis meses respuesta ACR20, en el 46% de los pacientes en comparación con el 19% del grupo placebo (137).

ALEFACEPT: es una proteína de fusión dimérica humana que se compone de la porción extracelular del antígeno de fusión leucocitario (LFA-3) unido a la fracción Fc de una inmunoglobulina tipo IgG1. El fármaco inhibe la activación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la co-estimulación provocada por la unión CD2-LFA3.

En un ensayo clínico en pacientes con APs activa (más de tres articulaciones inflamadas y dolorosas) se obtuvo que el 54% de los pacientes que recibieron 15 mg semanales de Alefacept y metotrexate tuvieron una respuesta ACR20 en comparación con el 23% del grupo que habían tomado únicamente MTX (138).

EFALIZUMAB: es un anticuerpo monoclonal humanizado que impide la unión del antígeno asociado a la función leucocitaria 1(LFA-1) y la molécula de adhesión intercelular tipo 1(ICAM-1) de la célula presentadora de antígeno (CPA). Efalizumab es eficaz en el tratamiento de la Ps moderada-grave aunque no ha resultado útil en el tratamiento de la APs (139).

USTEKINUMAB: anticuerpo monoclonal humano que se une con elevada afinidad a la subunidad común p40 de IL12 e IL-23. Neutraliza la bioactividad de estas citocinas reduciendo las señales proinflamatorias dependientes de esta vía de señalización. En suma, se trata de un agente que reduce las respuestas inmunitarias dependientes de Th1 y Th17.

Estudios recientes demuestran efectividad en la disminución del dolor e inflamación articular del tendón y de la entesis. Inhibe además la progresión radiográfica (140,141).

Por otro lado, las fosfodiesterasas son unas enzimas que hidrolizan la adenosina monofosfato cíclica a adenosina monofosfato. La inhibición de las fosfodiesterasas provoca un aumento del cAMP que se relaciona con una disminución de la producción de TNFalfa y otras interleucinas. APREMILAST, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV , se ha utilizado en un grupo de pacientes con Aps obteniendo una respuesta ACR20 a la duodécima semana de un 43,5%. Un estudio posterior en pacientes con APs activa (más de tres articulaciones dolorosas y tumefactas) mostró una mejoría significativa respecto al grupo placebo en la escala visual analógica y en el cuestionario SF-36 (142).

Los inhibidores de la IL6, como el TOCILIZUMAB, no muestran buenos resultados en APs y los inhibidores del JAK I y III, como el TOFACITINIB que está aprobado para el tratamiento de la AR y en estudio fase II en APs, con buenos resultados.

El antagonista del receptor de la IL-1 (ANAKINRA) se ha usado en pacientes con APs. En un estudio con 20 pacientes y enfermedad activa (3 articulaciones tumefactas y dolorosas junto con al menos una de la siguientes: VSG>25, PCR>15mg/dl o una rigidez matutina por encima de 45 minutos), 5 tuvieron una respuesta EULAR moderada en la cuarta semana; en la semana 24 solo cuatro mantuvieron esta respuesta. Debido a las características del estudio y a los pobres resultados, no parece que Anakinra pueda ser una opción terapéutica para los pacientes con aps activa (143).

### **3. GENES OBJETO DE ESTUDIO**

### 3.1 PPAR

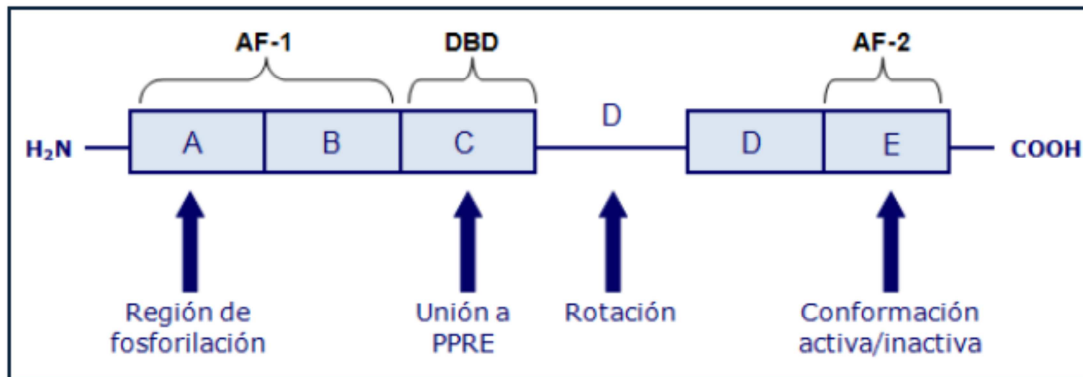
Los receptores PPAR gamma pertenecen a la familia de receptores activadores de la proliferación de peroxisomas conocidos como PPAR. Son factores de transcripción dependientes de ligando, miembros de una superfamilia de receptores nucleares a la que también pertenecen receptores de esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides.

Desde el descubrimiento se han descrito hasta el momento tres subtipos: PPARalfa, PPARbeta y PPARgamma, cada uno de ellos codificado por un gen distinto, con su propia distribución y características. Los PPAR, al ser activados por sus ligandos, modulan la expresión de ciertos genes ejerciendo funciones claves en la regulación del metabolismo lipídico, en la homeostasis de la glucosa y en el control de la respuesta inflamatoria.

#### **Características funcionales y estructurales**

Los PPAR se engloban dentro de la clase II de receptores nucleares. Están compuestos por 6 regiones estructurales (A-F) y 4 dominios funcionales.

La activación de estos receptores conlleva una heterodimerización que produce la regulación de la transcripción genética a través de los dominios de unión al ácido desoxirribonucleico(ADN). Para convertirse los PPAR en formas activas capaces de unirse al ADN, es necesario que el dominio de unión al ligando (LBD) sufra cambios conformacionales. Esta unión al ADN se produce a través de una zona en dedo de zinc del dominio de unión a ADN (DBD), que interactúan con secuencias específicas de ciertos genes, llamadas elementos de respuesta al proliferador de peroxisoma (PPRE)(Figura 5). Además, el LBD también es importante en los procesos de dimerización, localización nuclear y asociación con varias proteínas a estos receptores, contribuyendo a la formación de un complejo co-activador o correpressor que cambia el estado de acetilación de las histonas y modula la transcripción genética.



**Figura 5: Estructura y función de PPARgamma AF-1: dominio de activación 1; AF-2: dominio de activación 2; DBD: dominio de unión a ADN; PPRE: elemento de respuesta a la activación**

El DBD y el LBD son dos de las regiones más conservadas en las diferentes formas de PPAR. El DBD consiste en dos dedos de zinc (Figura 6) que unen específicamente el PPAR a su elemento de respuesta PPRE situado en la región promotora de sus genes diana. El LBD está formado por 13 hélices organizadas de manera que generan una cavidad central, de carácter hidrofóbico, que es donde se une el ligando (corresponde a la regiones E y F de la figura 3). Esta cavidad, en el caso de los receptores de la familia PPAR es más grande que en otros receptores nucleares, hecho que le permite interactuar con un mayor número de ligandos naturales o sintéticos. En el extremo carboxilo terminal de la región LBD, se localiza una región ampliamente conservada denominada función de activación-2 (AF2) responsable de la activación del receptor dependiente de ligando y de la interacción con los co-activadores.

En el extremo N-terminal es donde existen mayores diferencias entre subtipos, lo forman entre 70 y 100 aa, y contiene la unidad funcional AF-1, una zona con lugares de fosforilación susceptibles a la MAP quinasa, concretamente a la serina.

Cuando esta zona es fosforilada se reduce la actividad transcripcional del PPAR y su capacidad de unirse a los ligandos.

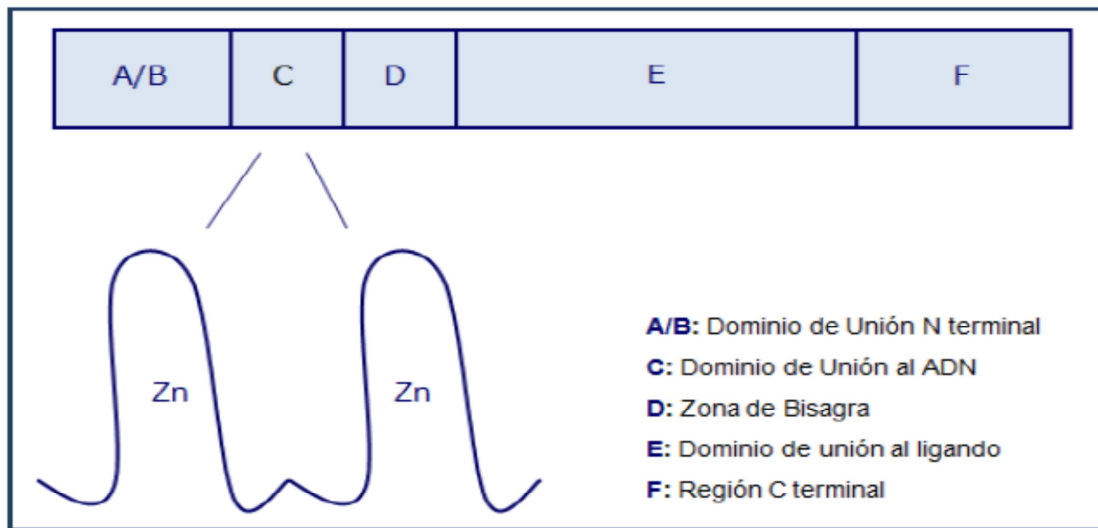


Figura 6: imagen en dedos de Zn

### PPAR alfa

El gen que lo codifica se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12-q13.1). Estos receptores se expresan en el músculo esquelético, el riñón, el corazón, el hígado, las células del músculo liso de las arterias y las células endoteliales donde pueden ser activados por los ácidos grasos, fibratos (como clofibrato o fenofibrato) y por el leucotrieno B4 para inducir la transcripción de genes involucrados en la  $\omega$ -y  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. Su activación media en efectos sobre el catabolismo de los ácidos grasos, tanto a nivel intracelular, a través de la oxidación mitocondrial, como a nivel extracelular, alterando los niveles de las lipoproteínas. Modula la captación hepática de los ácidos grasos libres mediante la estimulación de la proteína transportadora de ácidos grasos tipo 1 (FATP-1) y la expresión génica de la acil-Coenzima A sintetasa. A nivel muscular, tanto esquelético como cardíaco, también incrementan la captación de ácidos grasos para mayor aporte energético con la estimulación de la carnitina palmitoiltransferasa.



### **PPAR beta**

Su gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.1-p21.2)245. Se encuentran distribuidos ubicuamente, pero los tejidos de mayor expresión son el músculo esquelético, el intestino, el riñón y el corazón, donde se implica en la adipogénesis, la inflamación, el metabolismo lipídico y la homeostasis de la glucosa, así como de mecanismos de reparación de la piel. Se encontró también un papel en la acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en los mecanismos de apoptosis del cáncer de colon.

### **PPARgamma**

Su gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, (6p21.1-p21.2). Se encuentra ampliamente distribuido en tejido adiposo, bazo, colon, y en menor medida en hígado, músculo esquelético y páncreas. Se han descrito tres isoformas del PPARgamma: PPARgamma1, PPARgamma2 y PPARgamma3.

PPARgamma1 es la más ampliamente distribuida, excepto en tejido adiposo, donde predomina PPARgamma2. PPARgamma3 se encuentra localizado principalmente en tejido adiposo e intestino. PPARgamma1 y PPARgamma3 tienen la misma secuencia aminoacídica, mientras que PPARgamma2 contiene 30 aa adicionales en el extremo N-terminal. Sin embargo, PPARgamma1 y PPARgamma2 tienen respuestas similares a la acción de los agonistas

### **3.2 INTERLEUCINA 1(IL-1)**

La principal función de la IL-1, similar a la del TNF, es actuar como mediador de la respuesta inmunitaria del huésped frente a infecciones y otros estímulos. La IL-1 actúa junto con el TNF en la inmunidad innata y en la inflamación.

#### **Síntesis y estructura**

El principal origen celular de la IL-1 son los fagocitos mononucleares activados. La síntesis de IL-1 por los fagocitos mononucleares es inducida por productos bacterianos, como el lipopolisacárido (LPS), y por otras citoquinas, como el TNF, la IL-2, la IL-3, la IL12, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); otros inductores pueden ser la isquemia, moléculas inflamatorias como la PCR, factores de coagulación, etc.. La IL-1 también se sintetiza por otras estirpes celulares distintas a los macrófagos, como neutrófilos, células epiteliales (queratinocitos), y células endoteliales.

Hay dos formas de IL-1, denominadas IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que tienen una homología menor del 30% entre sí, pero se unen a los mismos receptores de superficie celular y tienen las mismas actividades biológicas. Ambos polipéptidos de la IL-1 se sintetiza en forma de precursores de 33 KD y se secretan como proteínas maduras de 17KD. La forma activa de la IL-1 $\beta$  es el producto escindido, pero la IL-1 $\alpha$  es activada tanto en forma de precursor de 33KD como de producto escindido de menos tamaño. La IL-1 $\beta$  es escindida mediante proteólisis por la proteasa de cisteína caspasa-1 (también denominada enzima de conversión de la IL-1  $\beta$ ) para generar la proteína secretada biológicamente activa. La caspasa-1 fue el primer miembro descrito en los mamíferos de la familia de las caspasas que participan en la muerte apoptósica de diversas células. La IL-1 es secretada por una vía no clásica, porque, al contrario que la mayoría de las proteínas secretadas, ni la IL-1 $\alpha$  ni la IL-1 $\beta$ , tienen secuencias de señal hidrófoba para digerir el polipéptido naciente hacia el retículo endoplásmico.

## **Receptores**

La IL-1 media sus efectos biológicos a través de un receptor de la membrana denominado receptor de la IL-1 de tipo I, que participa en vías de transducción de señales que activan los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y AP-1. El receptor de la IL-1 de tipo I es un miembro de una familia de proteínas integrales de membrana que contienen un dominio de Ig extracelular de unión al ligando y un dominio de transducción de señales TIR en la región citoplásmica.

Los fenómenos de transducción de señales que se producen cuando la IL-1 se une al receptor de la IL-1 de tipo I son similares a los que se asocian a los RLT. Tras la unión de la IL-1, la proteína adaptadora MyD88 es reclutada hasta el dominio TIR, seguida por dos proteínas cinasas, la cinasa-4 asociada al receptor de la IL-1 (IRAK4) e IRAK, y otra proteína adaptadora, TRAF-6. La transducción de señales en dirección distal supone varios fenómenos de fosforilación y formación de nuevos complejos con otras cinasas y proteínas adaptadoras, que finalmente dan lugar a la activación del NF- $\kappa$ B.

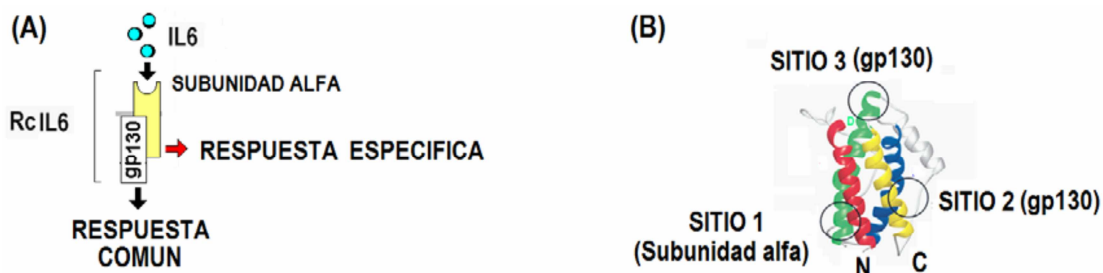
### 3.2 INTERLEUCINA 6 (IL-6)

La IL6 es producida por muchos tipos celulares incluyendo monocitos, fibroblastos y células endoteliales, células T y B, mastocitos, células pertenecientes al sistema nervioso central (astrocitos, microglía, neuronas), osteoblastos, células mesangiales y células dendríticas, células de Langerhans y queratinocitos. Frecuentemente se sintetiza en respuesta a IL1 y TNF $\alpha$ .

#### Estructura

La literatura describe un único miembro sin otras isoformas identificadas hasta el momento. Posee un peso molecular de 20 kD a 29 kD según la información disponible en la actualidad. La región que codifica para la IL6 se encuentra localizada en el cromosoma 7.

El receptor de IL6 está constituido por la asociación de una subunidad de 60 kD (CD126) o subunidad alfa y una subunidad de 130 kD (gp130) denominada subunidad beta (Figura 7).



**Figura 7. (A) Representación esquemática del Rc de IL6.** Una gran variedad de receptores de citoquinas consisten en un dominio específico que une el ligando y una subunidad transductora de la señal que es común a varios receptores de citoquinas. Este hecho explica algunas propiedades comunes que poseen los miembros que comparten la misma subunidad transductora de señal gp130. La respuesta específica depende de la subunidad alfa. **(B) Estructura tridimensional del receptor de IL6.** N: Sitio aminoterminal; C: Sitio carboxiterminal

## Receptor

La diversidad de efectos biológicos de la IL6 es un tanto sorprendente, puesto que el receptor específico de IL6 (IL6R) sólo se expresa en tipos celulares definidos (monocitos y linfocitos T y B, macrófagos). La unión de IL6 al IL6R en la superficie celular conduce al reclutamiento y la formación de complejos con las moléculas gp130, activando ciertas vías de transducción intracelular. Esta vía determina la liberación de proteínas de fase aguda (PFA) por los hepatocitos. Además del IL6R, existe una forma soluble del receptor (sIL6R) generada por escisión proteolítica o por splicing alternativo. En consecuencia, IL6 se puede unir a sIL6R para formar un complejo IL6/sIL-6R que posteriormente se une a la superficie celular, asociándose al gp130 con el fin de iniciar cascadas de señalización intracelular. Por consiguiente, las células que liberan la forma soluble del receptor puedan actuar sobre otras células aun cuando no posean el IL6R clásico. Este mecanismo se ha denominado “transeñalización” y se cree que desempeña un papel clave en la fisiopatología de las enfermedades autoinmune.(Figura 8).

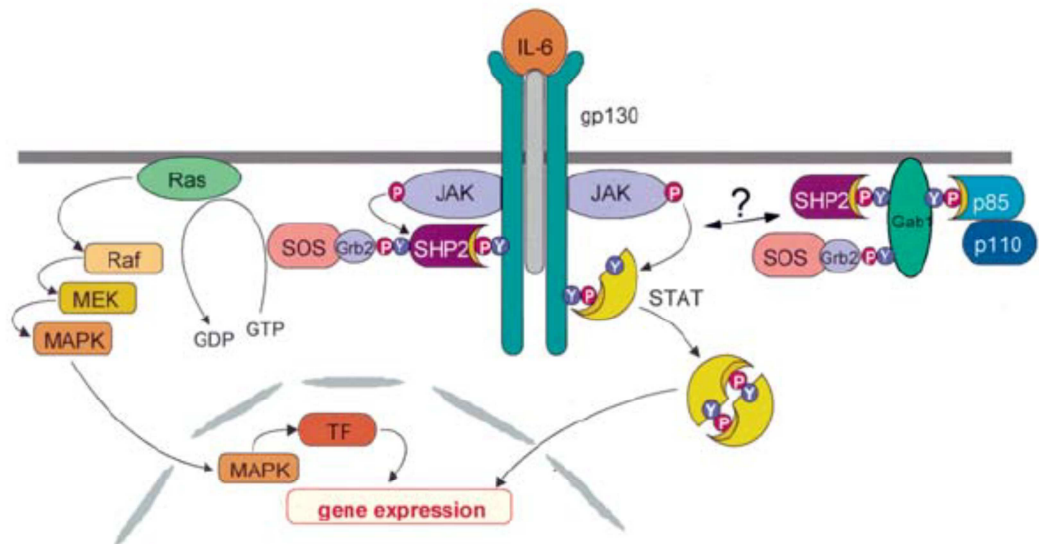


Figura 8: cascada de señalización IL-6

## **4.POLIMORFISMOS GENÉTICOS,** **INFLAMACIÓN Y APS**

#### **4.1 PPAR gamma**

El gen de PPARgamma se expresa en numerosos tejidos y células; su activación tiene un papel en la supresión de la angiogénesis y de la inflamación. Específicamente, la activación de PPAR-gamma inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias.

Se ha formulado la hipótesis que los varones son menos propensos a desarrollar células Th1 y por tanto citocinas inflamatorias y enfermedades autoinmunes, porque tienen una menor expresión del gen de PPAR-gamma (144).

La superfamilia de PPAR (alfa, beta y gamma) se encuentra en queratinocitos de la piel. La activación de PPARs regula la diferenciación y la homeostasis cutánea, además de inducir y regular la expresión de vitamina D en queratinocitos humanos (145,146).

En la psoriasis se observa una hiperproliferación en la epidermis de queratinocitos disfuncionantes, así como una disminución de la expresión de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  en la piel de estos pacientes (147).

La Rosiglitazona y la pioglitazona (agonistas de PPARgamma) estimulan la producción de IL1Ra (receptor antagonista de IL1) en los fibroblastos del tejido sinovial de ratas provocando el consiguiente efecto anti-inflamatorio (148). Por ello se han utilizado fármacos agonistas de PPAR-gamma (Tiazolidindionas) como diana terapéutica en enfermedades inflamatorias como la psoriasis (149), la AR y la APs.

En 1998, Pershadsingh observó la mejoría llamativa de tres pacientes psoriásicos con diabetes que estaban en tratamiento con troglitazona. Este mismo autor describió la mejoría de dos pacientes con psoriasis en placas, uno diabético y otro sin diabetes, a los que se administró rosiglitazona (150,151).

En estudios posteriores realizados en pacientes con psoriasis en placas en tratamiento con pioglitazona se demostró efectividad frente a placebo (152,153).

Dadas las múltiples reseñas bibliográficas, en 2012 se realiza una revisión sistemática y meta-análisis que concluye que la pioglitazona es efectiva en el tratamiento de la psoriasis (154).

En el 2011 se publicó un estudio sobre los efectos combinados de la pioglitazona y metotrexate en la actividad inflamatoria de pacientes con AR, observándose que en el grupo tratado con pioglitazona se redujo la puntuación en el DAS28 y en los valores de la PCR en relación al grupo placebo. Además hubo un descenso de citocinas inflamatorias en el grupo de AR tratados con pioglitazona (155).

Un estudio realizado en el 2005 objetivó la mejoría clínica e inflamatoria (medida por el número de articulaciones tumefactas) en seis de diez pacientes con APs tratados con Pioglitazona (156). El estudio tuvo que suspenderse por los efectos secundarios de la medicación ya que se utilizó a dosis mayores que las habituales.

Los agonistas PPAR debido a sus diversas actividades biológicas en los queratinocitos, como modulador de la inflamación y sobre la disfunción endotelial, representan un agente terapéutico prometedor. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para definir el impacto de estos fármacos en el tratamiento de los pacientes con Ps y APs (157).

En relación a los polimorfismos de PPAR gamma y las enfermedades reumáticas, en un estudio realizado en pacientes pakistaníes con AR, los autores asociaron el polimorfismo Pro12Ala genotipo GG (Ala/Ala) a la enfermedad, mientras que el genotipo homocigoto CC (Pro/Pro) se comportó como protector. Además del genotipo, el alelo G (Ala) parece conferir susceptibilidad para padecer AR ya que se encuentra de forma significativa en mayor proporción en los enfermos, mientras que el alelo C (Pro) es el más frecuente en el grupo control (158).

Otro estudio en pacientes coreanos con AR (474 casos y 400 controles) no encontraron asociación entre la susceptibilidad y la severidad de la AR. Estos resultados pudieron estar relacionados con la baja frecuencia de este polimorfismo en la población coreana(2-5%) (159).

En osteoartritis de rodilla en una cohorte Kuwaiti, no se encontró asociación entre la mutación missense Pro12Ala del gen de PPAR-gama 2. Sin embargo, la presencia del genotipo homocigoto CC parece ser protector para el desarrollo de la osteoartritis de rodilla (160). En otro estudio realizado este polimorfismo no se relacionó ni con la susceptibilidad ni con la severidad de la osteoartritis de rodilla (161).



Gladman y colaboradores, mostraron que el polimorfismo Pro12Ala se asociaba a pacientes con APs. Sin embargo, no se encontró relación entre los genotipos y la edad de inicio de la psoriasis ni de la APs (162). Estudios posteriores no confirmaron esta asociación (163).

No se ha descrito relación de dicho polimorfismo con las formas clínicas de APs, la actividad inflamatoria, ni la progresión radiográfica de ésta enfermedad.

#### **4.2 IL-1**

En AR, la IL-1 además de acción inflamatoria, activa la osteoclastogénesis y la resorción ósea. Se ha encontrado un aumento de la expresión de IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , e IL1RN en la membrana sinovial, en el cartílago y en el pannus de pacientes con AR (164). En estos pacientes, la IL-1 se comporta como un predictor de erosión articular (165).

EL bloqueo con Anakinra (fármaco antagonista del receptor de la IL-1), disminuye la migración de células inflamatorias a la articulación y por tanto reduce el daño articular en éstos pacientes.

Se ha demostrado una mayor expresión de IL-1 $\beta$  en la sinovial y líquido articular tanto en pacientes con AR como en APs en comparación con la encontrada en sujetos con artrosis (166,167).

En la APs, el papel de la inflamación mediado por IL1 está claramente demostrado, observándose un aumento de esta citocina en suero, líquido sinovial y piel de enfermos con APs(168). Niveles elevados de IL1 $\beta$  se correlacionan con daño radiográfico en estos pacientes.

Debido al papel de esta interleucina en la patogénesis de la APs, se ha tratado de usar su bloqueo en la terapia de la enfermedad con Anakinra. En un estudio con 20 pacientes con enfermedad activa (tres articulaciones tumefactas y dolorosas junto con al menos una de las siguientes características: VSG mayor de 25, PCR mayor de 15mg/dl o rigidez matutina por encima de 45 minutos), cinco de ellos tuvieron una respuesta EULAR moderada en la cuarta semana. Debido a las características del estudio y a los pobres resultados, no parece que Anakinra pueda ser una opción terapéutica para los pacientes con APs activa (143,169).

Por todo lo expuesto anteriormente y dado que la IL-1 es una molécula con una importante implicación patogénica, se ha tratado de asociar distintos polimorfismos de la IL-1 (IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$  y receptor IL1RN) a la susceptibilidad de padecer enfermedades inflamatorias y la posible relación de estos polimorfismos con las características clínicas.

La IL-1 ha demostrado tener un papel importante en la resorción del hueso y cartílago y en la sinovitis. En modelos con ratas K/BxN se ha confirmado que polimorfismos de IL1 $\beta$  se asocian al desarrollo de artritis (170).

Así mismo Cox y colaboradores, encontraron cuatro genes de la familia de IL1 relacionados con artritis erosiva (171). Sin embargo, Johnsen y colaboradores, no encontraron asociación entre la artritis erosiva y polimorfismos de IL1 en una cohorte de AR (172).

Dada la discrepancia de datos, en 2008 se realiza un meta-análisis por Harrison, que concluye que parece haber asociación entre el polimorfismo IL-1 $\beta$  (-511 A>G) con AR, especialmente el genotipo GG y el alelo G. Además el polimorfismo IL-1 $\beta$  (-1464C>G) parece tener un efecto protector en la AR (173).

El polimorfismo IL1- $\beta$  -31C>T (rs1143627) no se correlacionó con erosiones o actividad de la enfermedad medida por DAS en AR (174).

Algunos polimorfismos en IL1 $\alpha$  ( rs 2856836,rs17561 y rs 1894399), se asocian con la susceptibilidad a la espondilitis anquilosante (175).

La osteoartritis de cadera es una enfermedad dónde la destrucción ósea está mediada en parte por IL1. Los genes de la familia de IL1 han sido estudiados en diferentes poblaciones (alemanes, ingleses y holandeses con resultados controvertidos), Moxley realizó un meta-análisis con 1238 pacientes europeos y los datos obtenidos fueron heterogéneos. Así, había genotipos que mostraban tendencia al riesgo de padecer enfermedad, otros en cambio parece que protegían (176,177).

Jotanovic en 2011 publicó un estudio realizado en población croata del polimorfismo IL1 $\beta$ -511(G>A) y del IL1RN (VNTR), dónde el genotipo heterocigoto G/A parecía conceder protección frente a la enfermedad, mientras que el genotipo G/G tenía tendencia a la susceptibilidad; sin embargo ninguno de los polimorfismo estudiados fue asociado con la osteoartritis de cadera de forma significativa en la cohorte estudiada (178,179).

En la psoriasis, Tarlow, en 1997 encontró una asociación significativa entre el polimorfismo del antagonista del receptor de IL1 ( IL-1RN) y la psoriasis precoz.(180) Reich y colaboradores, no observaron asociación entre el polimorfismo de IL-1 $\beta$  3953 C>T y la psoriasis, pero encontraron un incremento de los homocigotos C/C en la psoriasis de aparición tardía (181) .

La presencia de determinados polimorfismos se ha asociado a un incremento de la secreción de IL1 después de la estimulación con lipopolisacáridos (182), por este motivo se ha estudiado la magnitud de la expresión inflamatoria, erosiva y de tipo de enfermedad en los pacientes según presenten o no un determinado polimorfismo. Respecto a estos parámetros sólo Ravidran y colaboradores demostraron un incremento del polimorfismo IL $\alpha$ -889CC en pacientes con APs respecto a los controles, y un aumento de dicho polimorfismo en las formas axiales respecto a las formas periféricas. Además de un aumento del alelo C en pacientes respecto a controles. No hubo relación con el desarrollo de erosiones (183).

En 2004 Peddle y colaboradores en una población de 226 pacientes con APs, frente a 95 controles, estudian los siguientes polimorfismos: IL-1 $\alpha$  (-889: rs 1143634), IL-1 $\beta$ (+3953; rs 1800587) y IL-10 (-1082; rs 1800896), sin encontrar asociación significativa (184).

En 2006 Rahman y colaboradores publicaron un estudio realizado en 212 pacientes con APs, dónde se observó una asociación del gen de la IL-1 con la presencia de APs, en dos regiones: rs 3783547 y rs 37833543 (56).

En 2012 Bowes investigó genes de IL1 ( IL1 $\beta$  rs16944; IL1F7 rs3811047; IL1F7 rs3811058, IL1F8 rs1562304; IL1RN rs397211), VEGF (rs3025039), y MEFV(rs224204) sin encontrar asociación significativa con las susceptibilidad a padecer APs. (163)

No se han publicado relación entre los polimorfismos de IL-1 y la actividad inflamatoria en pacientes con APs.

### **4.3 IL 6**

En modelos animales la IL-6 promueve sinovitis, induce neovascularización e incrementa la resorción ósea (185).

Visvanathan realizó un estudio con 279 pacientes con EA activa, observando que la mitad de ellos presentaba valores séricos altos de IL6, estos niveles se correlacionaban de manera significativa con los de PCR y con un mayor edema óseo a nivel raquídeo detectado por RM (186).

En la APs, se ha demostrado una mayor concentración en líquido y membrana sinovial incluso en pacientes con psoriasis sin artritis. Observándose también, que los niveles de IL-6 influyen en la actividad de la enfermedad medida por el número de articulaciones inflamadas, la VSG y la PCR (187). Este aumento de la producción de IL-6 puede ser debido a diferentes polimorfismos del gen que codifica a la IL-6. De esta forma en AR, la presencia del alelo G en el polimorfismo IL-6 (-174G>C) produce un incremento de la actividad transcripcional que provoca unos niveles altos de la IL 6 tanto en sangre como en el tejido sinovial (188,189). Los portadores del genotipo homocigoto GG, y el alelo G se relacionan con AR más activa medida pro DAS 28 y valores de VSG (190). También se ha asociado el polimorfismo IL-6(-174G>C) con la formación de las erosiones, relacionándolo incluso, en algún estudio, como predictor de daño radiográfico independientemente de la inflamación (191).

Se ha tratado de relacionar el polimorfismo IL-6 (-174G>C) con la HTA en pacientes con AR aunque con resultados contradictorios(192,193).

En pacientes con APs no se ha estudiado la presencia del polimorfismos de IL-6 (174G>C) relacionado con la actividad de la enfermedad, la presencia de erosiones o forma clínica de enfermedad.

## **5.JUSTIFICACIÓN**

La Artritis Psoriásica es una enfermedad inflamatoria, con importante impacto tanto a nivel del daño estructural como de la función física y la calidad de vida de los pacientes.

La separación entre los tipos de APs (axial, periférica y mixta) es importante por sus diferentes formas de evaluar la clínica y por las diferencias evolutivas y terapéuticas de cada patrón clínico. Por otro lado, diversos estudios concluyen que en los dos primeros años de la enfermedad el daño estructural se presenta en casi la mitad de los pacientes, por ello es necesario realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad. Actualmente no existen biomarcadores genéticos capaces de pronosticar que tipo de patrón de enfermedad va a tener un paciente o la magnitud de la actividad inflamatoria.

Aunque la etiología de la enfermedad es desconocida se sabe que participan factores genéticos, inmunológicos y ambientales. En los últimos años se ha reseñado la importancia de la vía de la Th17 en la patogenia de esta enfermedad. La combinación del TGF- $\beta$  y la IL-6, es necesaria para inducir la producción de IL-17 sobre células T nativa a través del factor ROR $\gamma$ t (61,62). Sin embargo se ha observado que otras combinaciones como IL-1 $\beta$  más IL-6 son factores inductores de Th-17 de forma autónoma sin la participación de TGF- $\beta$ . Esta vía alternativa es la que se considera patológica y la posible responsable de la patogénesis de varias enfermedades articulares y autoinmunes mediadas por la vía Th17(12,194). PPAR gamma es un receptor nuclear que ejerce sus efectos anti-inflamatorios, por la supresión directa del factor de transcripción ROR $\gamma$ t, y por lo tanto inhibe la vía Th17.

En pacientes con espondiloartropatías se ha comprobado un aumento de IL-17, IL-1 $\beta$  e IL-6 en líquido sinovial en relación a la encontrada en pacientes con artrosis (14). También se ha encontrado un aumento de la expresión del m-RNA de estas citoquinas en el líquido y tejido sinovial y sus niveles se correlacionan con una mayor actividad inflamatoria de la enfermedad (15). A pesar de que estos datos demuestran la importancia de estas citocinas en la patogénesis de la enfermedad, hay escasas reseñas que correlacionen los polimorfismos de IL-1, IL6 y PPARgamma con el tipo de enfermedad, actividad de la enfermedad y el daño radiográfico en pacientes con APs. Los resultados del análisis de estos polimorfismos pudieran tener implicaciones clínicas, clasificatorias y terapéuticas.

## **6. OBJETIVOS**

## **PRIMARIOS**

Determinar en pacientes con artritis psoriásica, si los polimorfismos de las citocinas proinflamatorias: IL-1 $\beta$  (-511G>A) e IL-6( -174G>C) y antiinflamatoria PPARgamma (Pro12Ala) se asocian con :

- El patrón de artritis psoriásica ( axial, periférico o mixto),
- El daño radiográfico
- La actividad de la enfermedad.

## **SECUNDARIOS**

- Relacionar si estos polimorfismos o alelos son más frecuentes en pacientes hipertensos, diabéticos o dislipémicos.



## **7. PACIENTES Y MÉTODO**

## **7.1 PACIENTES**

Estudiamos 125 pacientes en seguimiento en consultas de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca, y diagnosticados de Artritis Psoriásica según los criterios CASPAR. **Anexo 1**

Los pacientes incluidos en el estudio, previa extracción de sangre periférica, firmaron un consentimiento informado, siguiendo las normas legales para Estudios Clínicos de España y las del Comité de ética del Hospital Universitario de Salamanca. **Anexo10**

A todos nuestros pacientes se les realiza un formulario clínico.

Los criterios de inclusión fueron:

- Cumplir los criterios diagnósticos CASPAR.
- Edad mayor de 18 años
- Caucásicos
- Abuelos y padres de origen español
- Firmar el consentimiento informado

Debiendo cumplir los 6 criterios.

Los pacientes excluidos fueron aquellos diagnosticados de otra patología inflamatoria incluyendo gota, enfermedad inflamatoria intestinal confirmada (incluyendo Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa), factor reumatoide dos veces superior al límite de la normalidad y aquellos que no firmaron el consentimiento para entrar en el estudio.

Los datos recogidos fueron:

1. **Antecedentes familiares** de psoriasis, EII, y artropatía inflamatoria crónica (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis reumatoide), y otras enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes en la familia.

2. **Variables clínicas y biológicas articulares:**

- Año de inicio de la enfermedad
- Año de diagnóstico de la enfermedad
- Patrón de inicio de la enfermedad articular en el primer año de evolución y patrón evolutivo en :
  - Axial (Síndrome sacroiliaco y/o lumbalgia inflamatoria, con cambios de imagen)
  - Periférica: basada en recuento articular 68/66; en monoartritis, oligoartritis o poliartritis
  - Mixta
  - Otras características articulares: afectación de IFP, dactilitis/tendosinovitis o entesitis aquileo-calcánea.
- Radiología:
  - Afectación axial: sacroiliitis radiográfica (grado) y presencia de sindesmofitos o anquilosis (BASRI SACROILIACAS) **Anexo 4**
  - Afectación periférica: erosiones en manos y pies, erosiones en grandes articulaciones, proliferación ósea, datos de destrucción ósea. En las radiografías de manos y pies se midió la disminución del espacio articular (DEA) y las erosiones según el índice de Sharp modificado por Van Der Heijde (SVdH) ,siendo la puntuación final la suma de dos variables: espacio articular y erosiones, a nivel de manos y pies. **Anexo 6**

Para la cuantificación del daño radiográfico en columna cervical y lumbar, se utilizó el SASSSm (Stoke ankylosing spondylitis spine score) **Anexo 5**

Los valores obtenidos en ambos índices se dividieron por el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la realización de las radiografías.

- HLAB27
- Presencia o no de prótesis articulares y su localización.

### **3. Variables cutáneas:**

- Año de inicio de la psoriasis y su relación con la aparición de la artritis ( psoriasis antes que artritis, artritis antes que psoriasis o comienzo sincrónico).
- Gravedad de la psoriasis: se define leve, si no había recibido tratamiento sistémico y /o no había tenido una extensión de la psoriasis >10% de la superficie corporal. Moderada/grave es aquella psoriasis que había precisado tratamiento sistémico (incluyendo fototerapia no localizada) y /o había tenido una extensión >10%.
- Forma de psoriasis: en placas, en gotas, eritrodérmica o pustulosa
- Presencia de onicopatía.

### **4. Comorbilidades:**

- Dislipemia: en prevención primaria, sería CT>200mg/dl o LDL>130mg/dl, TG>150mg/dl (83).
- HTA: definida como TA ambulatoria >140/90mmHg (84,195).
- DM tipo 2: según ADA 2010, se define como HbA1c>6,5%, glucemia en ayunas >126 mg/dl, Glucemia postprandial de 2 horas o tras sobrecarga con 75g de glucosa, >200mg/dl, o síntomas cardinales y una glucemia al azar >200mg/dl.

- Obesidad: definida como IMC>30, o perímetro abdominal >94cm en varones y 80 cm en mujeres.
- Tabaquismo: activo, exfumador ( más de 1 años), o no fumador
- Eventos cardiovasculares: la presencia de angor, IAM, ACV,AIT o claudicación intermitente.

## **5. Tratamientos y efectos adversos**

- AINEs
- FAME: salazopirina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, hidroxicloroquina
- Terapias biológicas: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab
- Combinaciones.

## **6. Actividad de la enfermedad y funcionalidad:**

- La actividad de la enfermedad en **las formas periféricas o mixtas** se midió con el número de articulaciones tumefactas, dolorosas, escala analógica visual del dolor por el paciente, la VSG y la PCR. Se calculó el índice DAS28. **Anexo 2** .Se consideró como enfermedad activa a aquellos pacientes que presentaban un índice DAS28 por encima de 3,2.
- Para las formas **axiales o mixtas**: BASDAI, BASFI, EVA, PCR; VSG y las medidas antropométricas axiales: C7 pared, Shober, Shober modificado, Expansión lateral y trago-pared. **Anexo 3**.

Con motivo de transformar estas variables de únicas a semi-continuas, se usó el promedio de todas las determinaciones obtenidas a lo largo del seguimiento de los pacientes.

## **7.2 EXTRACCIÓN DE ADN DE SANGRE PERIFÉRICA**

La obtención de células mononucleadas de la sangre se realizó a partir de 10 mL de sangre periférica mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50 mL de ddH<sub>2</sub>O durante 30 minutos, 1500 rpm, a 4°C). Tras la recuperación de la interfase creada y la lisis de los glóbulos rojos con agua destilada, las células mononucleadas fueron lavadas en tampón Fornace, que proporcionó la osmolaridad necesaria para no romper los leucocitos, y posteriormente precipitadas mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió nuevamente en tampón Fornace a una concentración estimada de 5x10<sup>6</sup> células/mL, tras lo cual se añadió EDTA (ácido etilendiamino tetraacético) 0.5 M pH 8 (que es un quelante de iones divalentes que posibilita la inactivación de las nucleasas) a una concentración final de 10 mM, SDS (dodecil sulfato sódico) a una concentración final del 1% para romper las membranas celulares y proteinasa K (AppliChem, Darmstadt, Alemania) a una concentración final de 50 µg/mL para degradar las proteínas. La mezcla se incubó a 55°C durante 8-16 horas.

Tras la incubación, se procedió a la extracción y purificación del DNA incubándolo con una mezcla de fenol tamponado a pH 8 y CIAA (cloroformo:alcohol isoamílico 24:1) (AppliChem, Darmstadt, Alemania) Tras lo cual se sometió a centrifugación. Con este proceso el DNA permaneció en la fase acuosa y se limpió de otros residuos al mezclarla con CIAA (Panreac Quimica S.L.U., Barcelona, España) y centrifugar para separar de nuevo las dos fases, una en la que estaba contenido el DNA y otra que contenía los detritos celulares. Tras este paso se añadió etanol absoluto frío a la fase acuosa, precipitando el DNA que se recuperó, se lavó con etanol al 70% y finalmente se resuspendió 200 µl en ddH<sub>2</sub>O estéril.

La concentración y el grado de contaminación proteica del DNA se calcularon tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro automático Nanodrop® ND2000 (Thermo Fisher Scientific, Johannesburgo, Sur África) por medio de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

(Nota: 50 es un factor de corrección introducido ya que una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de la absorbancia que tienen 50  $\mu\text{g}$  de DNA/mL).

El cociente DO260/DO280 se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerando como valores adecuados un cociente entre 1.65 y 2. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o solventes orgánicos; en estos casos, se procedió a realizar una nueva purificación del DNA. Valores superiores indican un exceso de RNA que se eliminó tratando la solución de DNA con RNAsa y purificando de nuevo, según los métodos descritos anteriormente.(196)

La muestra de DNA constó de una concentración aproximada de entre 1000 y 1500 ng/ $\mu\text{L}$  (resuspendidos en 200  $\mu\text{L}$  de ddH<sub>2</sub>O). Se almacenó en tubos Eppendorf® a -20°C, con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del DNA como su posible contaminación por microorganismos.

### **7.3. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL**

Se realizó el estudio de los siguientes polimorfismos:

#### **7.3.1 Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR $\gamma$**

El gen que codifica PPAR-gamma se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (3p25).

Se estudió el polimorfismo por cambio de un sólo nucleótido (SNP) del gen localizado en la región promotora, en la posición 12 con un cambio C por G (rs 1801282) (C\_ 1129864).

#### **7.3.2 Polimorfismo en la región promotora del gen IL-1 $\beta$ (-511 G>A)**

Se estudió el cambio por un solo nucleótido (SNP) del gen de IL-1 $\beta$ , de la región promotora en la posición -511, de un cambio guanina ( G ) por adenosina (A) (rs 16944) , el código comercial ( C\_1839943).

#### **7.3.3 Polimorfismo en la región promotora del gen IL-6 (- 174 G>C)**

Se analizó el polimorfismo del gen de IL-6 en la región promotora en la posición -174, por cambio de un sólo nucleótido (SNP), guanina (G) por citosina (C), (rs 1800795).

El análisis de la discriminación alélica se llevó a cabo mediante PCR a tiempo real empleando sondas TaqMan MGB® (*Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.*). Estas sondas son oligonucleótidos marcados que hibridan específicamente y constan de:

- Un donador (fluorocromo) en el extremo 5', que absorbe energía y pasa al estado excitado, de manera que al volver al estado inicial, emite el exceso de energía en forma de fluorescencia.
- Un aceptor o quencher en el extremo 3' que acepta la energía de la fluorescencia liberada por el donador y la disipa en forma de calor. El espectro de emisión del fluorocromo correspondiente se ha de solapar con el espectro de



absorción del quencher. Para que la fluorescencia no sea emitida permanentemente, las moléculas donadora y aceptora deben estar espacialmente próximas.

Junto al quencher, se encuentra una modificación MGB (*minor groove binding*) que permite aumentar la temperatura de los ensayos sin tener que ampliar la longitud de la sonda y, a su vez, mejora considerable la unión específica de la sonda aumentando la precisión de la discriminación alélica.

En los ensayos de discriminación alélica realizados para este estudio, los fluorocromos utilizados para el reconocimiento de cada alelo han sido VIC y FAM (**Tabla 2**).

**Tabla 2: Espectro de excitación y emisión de las sondas VIC y FAM utilizadas para PCR a tiempo real**

Sonda	Espectro de excitación (nm)	Espectro de emisión (nm)
VIC	528	546
FAM	492	515

Durante la PCR a tiempo real, mientras la sonda conserve su integridad, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor debido a su proximidad. Sin embargo, durante la amplificación, la sonda hibrida con su cadena complementaria de DNA. La enzima DNA polimerasa, al poseer actividad 5' exonucleasa, cuando se desplaza a lo largo de la cadena en su capacidad sintética, hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, produciéndose la liberación del fluorocromo donador. Como donador y aceptor se encuentran en ese momento en una posición alejada el uno del otro de forma irreversible, la fluorescencia emitida por el primero es captada por el lector (196) (**Figura 9**).

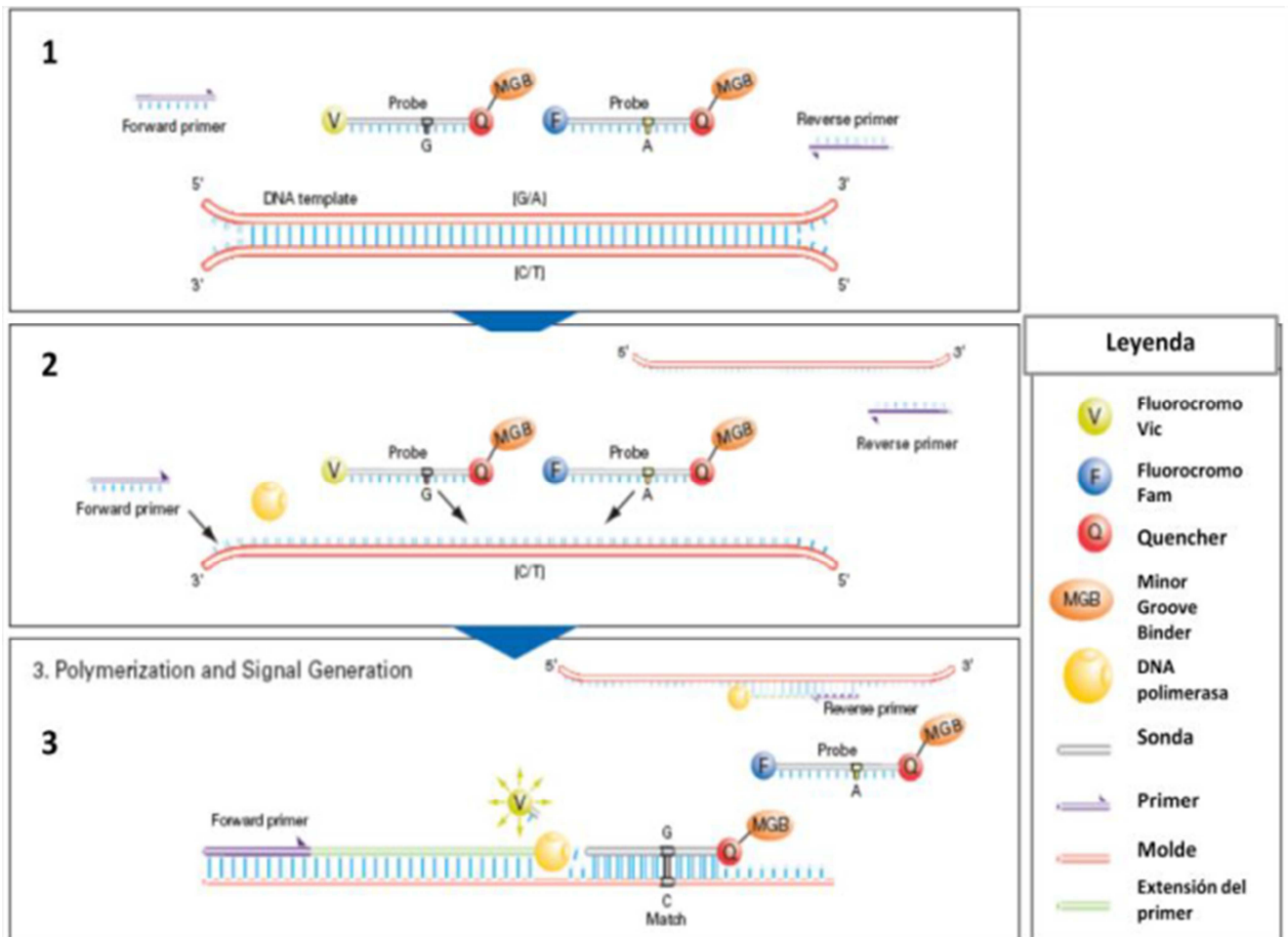
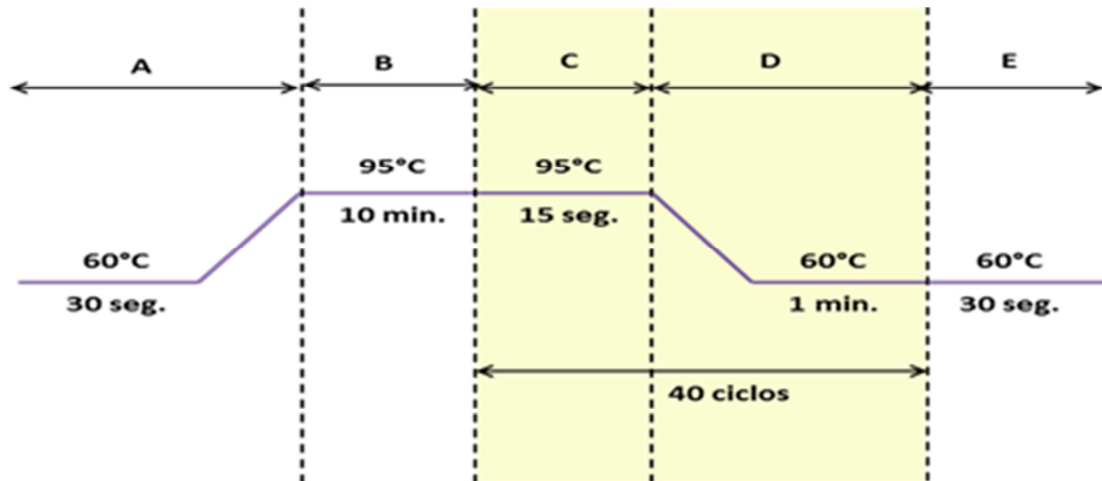


Figura 9: Mecanismo de la PCR con sondas TaqMan: 1. Componentes de la reacción; 2. Desnaturalización del DNA molde y alineamiento de los componentes de la reacción; 3. Polimerización y generación de la señal.

Las condiciones experimentales fueron diferentes para el estudio de los tres polimorfismos:

- ✓ Para PPAR $\gamma$ : Cada reacción constó de 5  $\mu$ L de TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG (*Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.*), 0.5  $\mu$ L de la mezcla comercial compuesta por las sondas y los oligonucleótidos (*Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.*), 0.5  $\mu$ L de DNA del paciente y ddH<sub>2</sub>O hasta alcanzar un volumen final de 10  $\mu$ L.
- ✓ En IL1: Cada reacción constó de 5  $\mu$ L de TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG (*Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.*), 0.25  $\mu$ L de la mezcla comercial compuesta por las sondas y los oligonucleótidos (*Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.*), 0.5  $\mu$ L de DNA del paciente y ddH<sub>2</sub>O hasta alcanzar un volumen final de 10  $\mu$ L.
- ✓ En IL6 se realizó por separado sondas y oligos, de manera que cada reacción constó de 5  $\mu$ L de TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG (*Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.*), 0,5  $\mu$ L de DNA del pacientes, 1  $\mu$ L de oligoF, 1  $\mu$ L de oligoR, 0,04  $\mu$ L de sonda VIC, 0,04  $\mu$ L de sonda FAM y ddH<sub>2</sub>O hasta alcanzar un volumen final de 10  $\mu$ L.

Las PCRs se realizaron en placas ópticas de 96 pocillos MicroAmp® Fast Optical 96-Well Reaction Plate with Barcode 0.1 mL cubiertas con láminas transparentes ópticas MicroAmp® Optical Adhesive Film. Se utilizó el equipo StepOnePlus™ Real-Time PCR System y el programa StepOne software 2.1. El programa aplicado fue el siguiente (**Figura 10**):



**Figura 10 :** Esquema representativo del programa del termociclador para la realización del genotipado de los polimorfismos estudiados , mediante PCR a tiempo real, donde B es el tiempo de desnaturalización previa, C es el tramo de desnaturalización y anillamiento de los oligonucleótidos y las sonda y D el de elongación. C y D se repiten 40 ciclos. E es el tiempo de extensión final. Se incluyen las respectivas temperaturas de cada tramo.

Las secuencias de las sondas utilizadas se detallan a continuación (tabla 3 y tabla 4):

POLIMORFISMO	SNP	CÓDIGO COMERCIAL	Secuencias 5'-3' (VIC/FAM)
<b>Pro12Ala</b>	rs 1801282	C-1129864	AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC(C/G)CAGAAAGCGATTCCCTTCACATGATAC
<b>IL-1<math>\beta</math> -511 G&gt;A</b>	rs 16944	C-1839943	TACCTTGGGTGCTGTTCTCTGCCTC(G/A)GGAGCTCTCTGTCAATTGCAGGAGC

Tabla 3: sondas de PPAR-gamma y IL1- $\beta$

POLIMORFISMO	SNP	OLIGOS FORWARD/REVERSE	Secuencias 5'-3' (VIC/FAM)
<b>IL6-174 G&gt;C</b>	rs 1800795	F T/GACGACCTAAGCTGCACTTTTC R GGGCTCATTGGAAACCTTATTAAG/A	TCTTGCG/CATGCTAAA

Tabla 4: sonda de IL-6

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélica en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (**figura 11**).

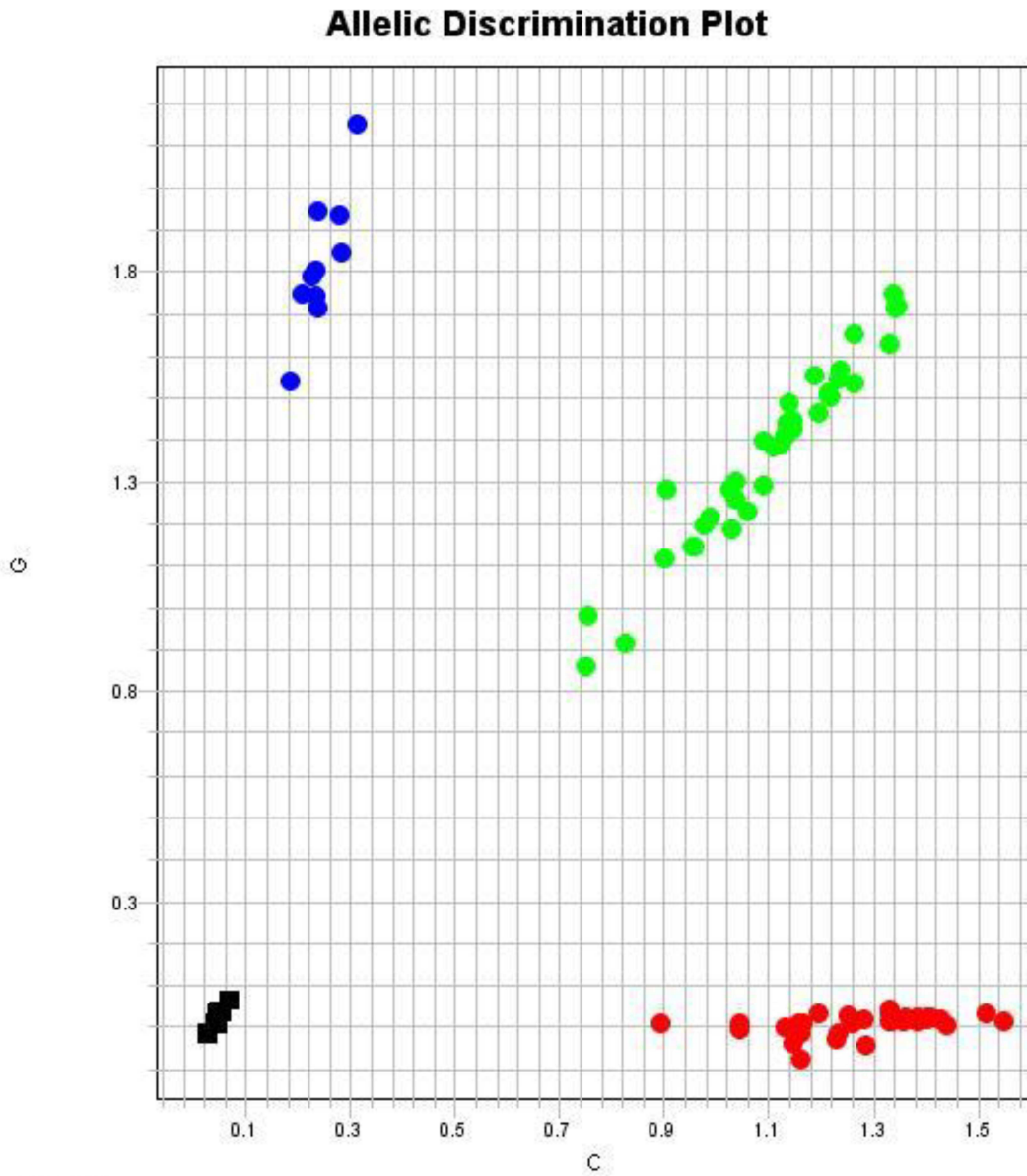


Figura 11: Placa de genotipado de IL6 (-174G>C), en azul los homocigotos CC, en rojo los homocigotos GG, en verde los heterocigotos GC, en negro los alelos indeterminado y el control

## **7.4 MÉTODO ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 20. Se examinaron las variables mediante pruebas de frecuencia, dispersión y criterios de normalidad. Las variables categóricas fueron sometidas a pruebas de Chi-cuadrado, y las variables cuantitativas mediante pruebas de T-student/ANOVA (paramétricas) o U-Mann-Whitney/Kruskal-Wallis (no paramétricas). Las influencias de cada variable se midieron mediante pruebas de Regresión Univariante. Finalmente se ponderaron los pesos de las mismas mediante la Regresión Lineal y Logística Multivariante, método hacia adelante o pasos sucesivos condicional (forward step). Los resultados significativos se corrigieron por el Test de Bonferroni.

## **8. RESULTADOS**



## 8.1 DESCRIPTIVO POBLACIONAL

De los 125 pacientes, el 59,2% eran varones frente a un 40,8% de mujeres, con una edad media de 52,50 años (DE 12,84; con un máximo de 80 y un mínimo de 29 años).

## 8.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS

### 8.2.1 CLINICA ARTICULAR

- La forma más frecuente de APs fue la periférica con un 59,2%, la mixta el 30,4% y la menos frecuente fue la axial que representa el 10,4%. (Tabla 5)
- Dentro de las manifestaciones articulares periféricas, la más frecuente fue la oligoarticular que representa un 52%, y el 7,2% eran poliarticulares,
- Otras manifestaciones que presentaban los pacientes fueron afectación de IFP en un 3,2%, dactilitis/tendosinovitis en un 16,8% y entesitis aquileo-calcánea en un 14,4%, el resto de pacientes, 65,6% no presentó ninguna de estas manifestaciones (**Tabla 6**).

**Tabla 5: Tipos de APs**

<b>TIPOS DE APS</b>	<i>Frecuencia (Nºabsoluto)</i>	<i>Porcentaje ( %)</i>
- Axial	13	10,4
- Periférica	74	59,2
- Mixta	38	30,4
- TOTAL	125	100,0

**Tabla 6: Manifestaciones articulares**

<b>OTRAS MANIFESTACIONES DEL APARTATO LOCOMOTOR</b>	<i>Frecuencia (Nºabsoluto)</i>	<i>Porcentaje ( %)</i>
- IFP	4	3,2
- Dactilitis/tendosinovitis	21	16,8
- Entesitis aquileo.calcánea	18	14,4
- No presenta	82	65,6
TOTAL	125	100,0

### 8.2.2 CLINICA CUTÁNEA

De los 125 pacientes, 7 de ellos no presentaban psoriasis (5,6%) pero sí antecedentes familiares de psoriasis.

- El 78,4% de los pacientes presentaba psoriasis en placas, seguido por la forma en gotas con un 12%. Las formas más graves de psoriasis fueron las menos frecuentes, la forma eritrodérmica en un 2,4% de los pacientes y la pustulosa sólo en el 1,6%. (**Tabla 7**)
- La afectación cutánea fue leve en el 84% de los pacientes del estudio (**Tabla 8**)
- El 24,8% de los pacientes presentó onicopatía. (**Tabla 9**).
- La relación entre las manifestaciones dérmicas y articulares fue la siguiente: la psoriasis aparece antes que la artritis en un 54,4%, la artritis antes que la psoriasis en un 22,4%, y el comienzo sincrónico en un 17,6%. El 5,6 % de nuestra muestra no presentaba psoriasis. (**Tabla 10**).

**Tabla 7: Tipo de Psoriasis**

TIPOS DE PSORIASIS	Frecuencia (Nºabsoluto)	Porcentaje ( %)
- Placas	98	78,4
- Gotas	15	12,0
- Eritrodermia	3	2,4
- Pustulosa	2	1,6
- Total	118	94,4
- Sin psoriasis	7	5,6
TOTAL	125	100

**Tabla 8: Gravedad de la Psoriasis**

GRAVEDAD DE LA PSORIASIS	Frecuencia (Nºabsoluto)	Porcentaje ( %)
- Leve	105	84,0
- Moderada/grave	13	10,4
- Total	118	94,4
- Sin psoriasis	7	5,6
TOTAL	125	100

**Tabla 9: Onicopatía**

ONICOPATÍA	Frecuencia (Nºabsoluto)	Porcentaje ( %)
- Si	31	24,8
- No	87	69,6
- Total	118	94,4
- Sin psoriasis	7	5,6
TOTAL	125	100

**Tabla 10: Relación Psoriasis-Artritis**

PSORIASIS Y ARTRITIS	Frecuencia (Nºabsoluto)	Porcentaje ( %)
- Psoriasis precede a artritis	68	54,4
- Artritis precede a psoriasis	28	22,4
- Sincrónico	22	17,6
- TOTAL	118	94,4
- Sin Psoriasis	7	5,6

### **8.2.3 PRÓTESIS ARTICULARES**

Sólo un 4% de nuestra población precisó recambio protésico.

### **8.2.4. HLA B27**

De los 125 pacientes, 111 presentaban estudio de HLA-B27 siendo positivo en el 19,8%.

El 40% de los pacientes con afectación axial presentó el HLAB27 positivo frente a la forma periférica que sólo aparece en un 18,75% y las formas mixtas en un 19,8%, según se muestra en la **tabla 11 y figura 12**

Tabla 11: HLAB27 y tipo de APs

HLA- B27	TIPOS DE APS						TOTAL	
	<i>Axial</i>		<i>Periférica</i>		<i>Mixta</i>		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
<b>Positiva</b>	4	40	12	18,75	6	16,21	22	19,81
<b>Negativa</b>	6	60	52	81,25	31	83,78	89	80,18
<b>TOTAL</b>	10	100	64	100	37	100	111	100

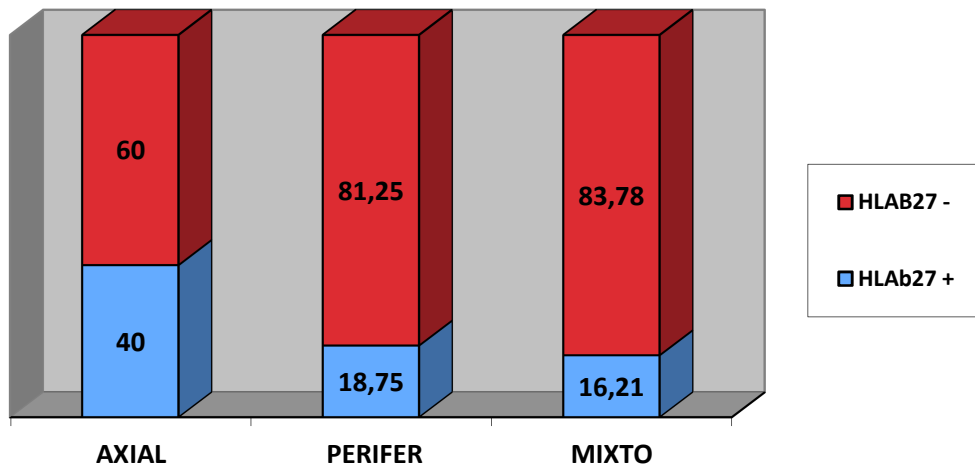
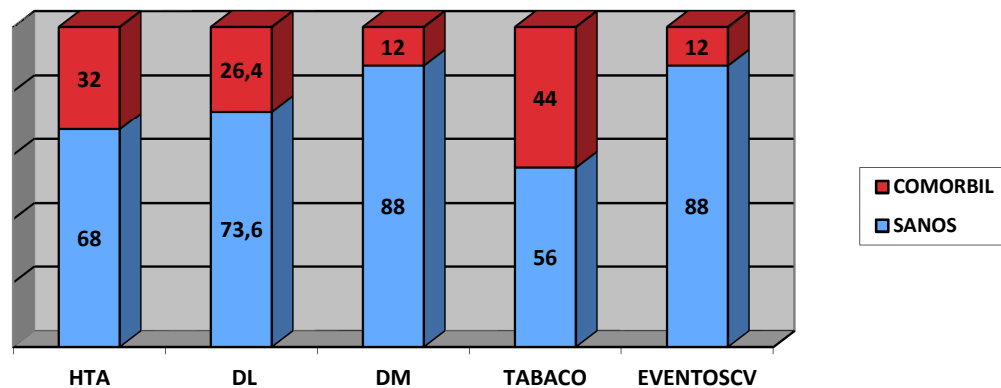


Figura 12: Distribución HLAB27 y tipos de APs

### 8.2.5 ENFERMEDADES ASOCIADAS

- DISLIPEMIA: el 26,4% de los pacientes eran dislipémicos.
- HTA: un 32% de nuestros pacientes eran hipertensos
- DM: un 12% de diabéticos se encontraron en nuestra muestra.
- TABAQUISMO: predominaban los no fumadores con un 56% frente a un 20,8% de fumadores activos y un 23,2 de exfumadores.
- EVENTOS CARDIOVASCULARES: el 12% de los pacientes presentaban antecedentes de eventos cardiovasculares.



**Figura 13:** En azul se presentan los porcentajes de pacientes sin cada enfermedad representada (en abscisas) y en granate el porcentaje de pacientes que presentan dicha comorbilidad

### 8.2.6 TRATAMIENTOS

- AINES: un 17,6% de los pacientes estaban controlados solo con AINES.
- FME: representan el conjunto de fármacos más habituales. El 56,8% de los pacientes estaban en monoterapia con algún FAME, el metotrexate era el más frecuente representando el 37,6%, seguido de leflunomida y salazopirina con un 8,8% cada uno, y dolquine sólo en un 1,6%. Un porcentaje del 2,4% precisó tratamiento combinado con MTX con SLZ, y un 1,6% combinación de MTX con LF.

Globalmente el 66,4% de los pacientes de nuestra muestra tenía algún fármaco modificador de enfermedad en su tratamiento, ya fuera en monoterapia, o en combinación con otros FAMEs o con biológicos.

- BIOLÓGICOS: el 21,6% de los paciente recibe tratamiento con biológicos (en monoterapia es del 16%, y combinados con FAME el 5,6%).

Veintisiete pacientes de nuestra muestra estaban en tratamiento con fármacos biológicos, 10 pacientes con etanercept (6 en monoterapia y 4 combinados con metotrexate) que representa el biológico más utilizado en nuestra serie con un 37,03%, seguido de adalimumab con un 29,6%( utilizado en 8 pacientes en monoterapia), en tercer lugar infliximab con un 25,9% ( 4 pacientes lo usaban en monoterapia, 2 combinado con metotrexate y 1 con leflunomida), y por último lugar golimumab sólo se utilizó en 2 pacientes ( 7,4%).

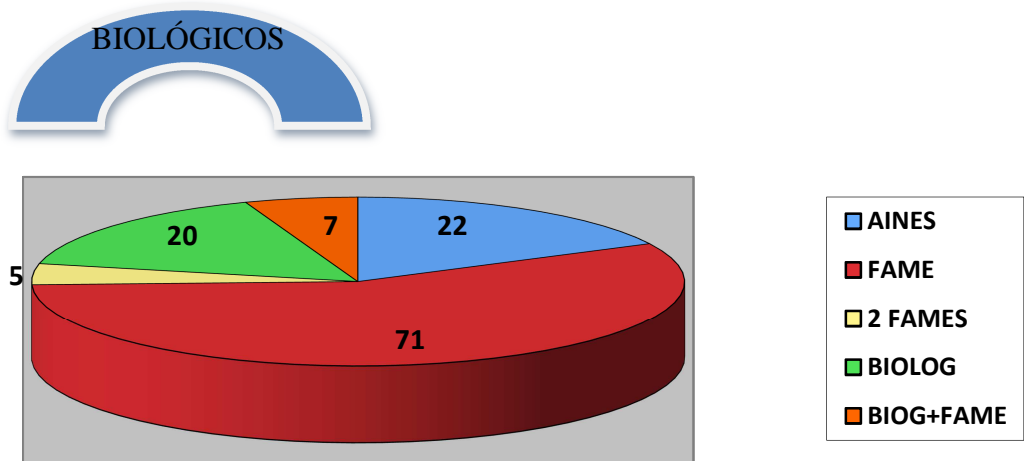


Figura 14: *Tratamientos* (AINES/FAMES y Biológicos en monoterapia y combinaciones)

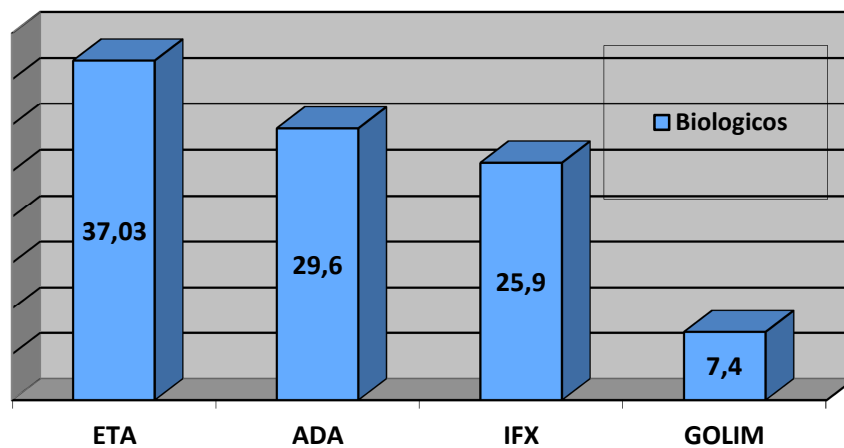


Figura 15.: *Porcentaje de uso de biológicos*

### 8.3 DESCRIPTIVO DE RESULTADOS DE POLIMORFISMOS

#### 8.3.1 Polimorfismo PPAR gamma Pro12Ala

El 81,6% de los pacientes presentan un genotipo homocigoto C/C (Pro/Pro), el 18,4% un genotipo heterocigoto C/G, mientras que el genotipo homocigoto G/G (Ala/Ala) no se encontraron ningún paciente en nuestra muestra (0%).(Tabla 12).

Tabla 12: Polimorfismo de PPAR-gamma

PPARgamma Pro12Ala	Frecuencia (Nº absoluto)	Porcentaje (%)
C/C	102	81,6
C/G	60	18,4
G/G	0	0
TOTAL	125	100

#### 8.3.2 Polimorfismo IL-1 $\beta$ (-511 G>A)

El estudio del polimorfismo del gen de IL1- $\beta$  en la región promotora 511, sustitución de guanina por adenosina, en la población que hemos analizado, mostró una distribución similar entre el genotipo homocigoto G/G y el genotipo heterocigoto G/A ambos 45,6%. El genotipo homocigoto A/A apareció solamente en un 8,8% de los pacientes (Tabla 13).

Tabla 13: Polimorfismo de IL1- $\beta$  (-511G/A)

POLIMORFISMOS IL-1 $\beta$ (511G/A)	Frecuencia (Nº absoluto)	Porcentaje (%)
G/G	57	45,6
G/A	57	45,6
A/A	11	8,8
TOTAL	125	100

### **8.3.3 Polimorfismo IL-6 (-174 G>C)**

El estudio del polimorfismo del gen IL-6 en la región promotora 174 G>C, cambio de guanina por citosina; en la población que hemos analizado, mostró un predominio del genotipo heterocigoto G/C presente en el 48% de los pacientes, seguido del genotipo homocigoto G/G en el 44%, mientras que el genotipo homocigoto C/C se encontró en el 8% (**Tabla 14**).

**Tabla 14: Polimorfismo de IL-6 (174G>C)**

<b>POLIMORFISMOS IL-6(174G&gt;C)</b>	<b>Frecuencia (Nº absoluto)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>G/G</b>	55	44
<b>G/C</b>	60	48
<b>C/C</b>	10	8,0
<b>TOTAL</b>	125	100



#### **8.4 RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO DEL POLIMORFISMO Pro12Ala de PPAR-gamma, EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD, LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y EL DAÑO RADIOGRÁFICO**

##### **8.4.1 Polimorfismo PPARgamma Pro12Ala y características clínicas de la enfermedad**

Desde el punto de vista demográfico no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo en los dos grupos.

En las características clínicas de la enfermedad: el tipo de artritis, el tipo de psoriasis, la gravedad de la psoriasis, la relación con HLAB27, la presencia de onicopatía o prótesis, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos genotípicos.

El uso de biológicos tampoco se asoció a ningún genotipo de forma significativa.

En el estudio de comorbilidades, la dislipemia, la diabetes y la presencia de eventos cardiovasculares no mostraron asociación. Datos reflejados en las **tablas 15.1 y 15.2**.

Los pacientes portadores de alelo C y el genotipo homocigoto CC mostraron tendencia a la asociación con la hipertensión, estudios con mayor número de pacientes podrían confirmar si existe esta asociación. Los resultados se muestran en la **tabla 16**.

Tabla 15.1: Relación PPAR- $\gamma$  y características de la enfermedad

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>PPAR-gamma</b>				<b>p</b>
	<b>CC</b>		<b>CG</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>SEXO</b>					
Hombres	63	50,4	11	8,8	0,21
Mujeres	39	31,2	12	9,6	
<b>TIPO DE APS</b>					
Axial	9	7,2	4	3,2	0,46
Periférica	61	48,8	13	10,4	
Mixta	32	25,6	6	4,8	
<b>TIPOS DE PS Y GRAVEDAD</b>					
Placas	80	67,79	18	15,25	0,78
Gotas	13	11,01	2	1,69	
Eritrodermia	2	1,69	1	0,8	
Pustulosa	2	1,69	0	0	
Leve	87	73,72	18	15,25	0,59
Moderada/grave	10	8,47	3	2,54	
<b>ONICOPATÍA</b>					
Si	25	21,18	6	5,08	0,78
No	72	61,01	15	12,71	
<b>RELACIÓN PS Y ARTRITIS</b>					
Ps antes	57	48,30	11	9,32	0,82
Artritis antes	22	18,64	6	5,08	
Sincrónico	18	15,25	4	3,38	
<b>HLAB27</b>					
Positivo	18	16,21	4	3,60	0,98
Negativo	73	65,76	16	14,41	
<b>PRÓTESIS</b>					
Si	5	4	0	0	0,27
No	97	77,6	23	18,4	
<b>HTA</b>					
Si	37	29,6	3	2,4	<b>0,04*</b>
No	65	52	20	16	
<b>DL</b>					
Si	26	20,8	7	5,6	0,62
No	76	60,8	16	12,8	

\*p:0,04 (OR:0,264; IC 95%: 0,073-0,947, p corregida Bonferroni: N.S)

Tabla 15.2: Relación PPAR- $\gamma$  y características de la enfermedad

<b>VARIABLES CLINICAS</b>	<b>PPAR-gamma</b>				<b>p</b>
	<b>CC</b>		<b>CG</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>D.M</b>					
Si	10	8	5	4	0,12
No	92	73,6	18	14,4	
<b>EVENTOS CV</b>					
Si	11	8,8	3	2,4	0,72
No	91	72,8	20	16	
<b>BIOLÓGICOS</b>					
Si	25	20	2	1,6	0,68
No	70	56	19	15,2	

Tabla 16: Relación entre alelos y genotipos de PPAR-g e HTA

<b>Pro 12 Ala</b>	<b>HTA</b>		<b>No HTA</b>		<b>OR (IC al 95%)</b>	<b>p</b>	<b>p Bonferroni</b>
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>			
<b>Alelo C</b>	77	96,25%	150	88,23%			
<b>Alelo G</b>	3	3,75%	20	11,77%	0,292(0,084-1,01)	0,05	N.S
<b>Homocigoto CC</b>	37	92,5%	65	76,47%			
<b>Heterocigoto CG</b>	3	7,5%	20	23,53%	0,264(0,073-0,947)	<b>0,04</b>	0,06

#### **8.4.2 Polimorfismo PPAR $\gamma$ Pro12Ala y actividad inflamatoria y el daño radiográfico**

- **Enfermedad periférica o mixta:**

Los pacientes con enfermedad periférica o mixta portadores de genotipo CC o CG de PPAR- $\gamma$  no presentaban más actividad inflamatoria medida por NAD, NAT; PCR, VSG y DAS 28. Tampoco obtuvimos asociación en relación al daño radiográfico medido por Van der Heijde (**Tablas 17.1 y 17.2**).

- **Enfermedad axial o mixta:**

No se encontró asociación entre los diferentes genotipos de PPAR- $\gamma$  y la actividad inflamatoria y el daño radiográfico en los pacientes con enfermedad axial o mixta. Resultados expuestos en la **tabla 18**.

Tabla 17.1: PPAR-g, actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIFÉRICA O MIXTA</b>	<b>PPAR-gamma</b>			<b>p</b>
		<b>CC</b>	<b>CG</b>	
<b>NAD</b>	N° Media DE	93 0,82 1,951	19 1,33 2,425	0,13
<b>NAT</b>	N° Media DE	93 0,83 1,944	19 0,72 1,406	0,86
<b>PCR</b>	N° Media DE	93 0,6737 0,92641	19 0,4644 0,67238	0,45
<b>VSG</b>	N° Media DE	93 22,3371 14,11716	19 21,5556 15,77124	0,57
<b>EVA</b>	N° Media DE	93 16,30 12,763	19 16,67 12,344	0,78
<b>DAS 28</b>	N° Media DE	93 2,6004 0,83677	19 2,6250 0,96816	0,81
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u></b>				
<b>Van der Heijde</b>	N° Media DE	93 14,7077 18,51243	19 6,7500 7,81752	0,17

Tabla 17.2: Genotipos de *PPAR-g* y *DAS28* en enfermedad periférica o mixta

Pro12Ala	DAS>3,2		p
	SI	NO	
<b>C/C</b>	21 (18,75%)	70 (62,5%)	0,32
<b>C/G</b>	7 (6,25%)	14 (12,5%)	

ACTIVIDAD y DAÑO RADIOGRÁFICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AXIAL O MIXTA	PPAR-gamma			P
		C/C	C/G	
<b>BASDAI</b>	Nº Media DE	44 3,6093 2,27280	11 2,7114 0,66908	0,29
<b>BASFI</b>	Nº Media DE	43 2,9856 2,98612	4 3,8250 3,67730	0,59
<b>PCR</b>	Nº Media DE	98 0,6933 0,99127	22 0,4014 0,62091	0,16
<b>VSG</b>	Nº Media DE	98 21,4490 13,78713	22 21,1818 15,82535	0,61
<b>EVA</b>	Nº Media DE	78 16,09 12,980	16 16,88 11,955	0,44
<b>Shober</b>	Nº Media DE	40 4,080 2,3852	7 3,786 0,8092	0,96
<b>Shober modificado</b>	Nº Media DE	31 5,326 1,5505	4 4,875 1,9311	0,73
<b>Expansión lateral</b>	Nº Media DE	42 12,988 9,3015	7 13,571 4,9281	0,38
<b>Trago- pared</b>	Nº Media DE	33 12,970 2,9446	6 12,750 2,2305	0,57
<b>Daño SASSSm</b>	<b>RX:</b> Nº Media DE	74 2,15 4,74	14 1,31 2,62	0,35

Tabla 18: PPAR- $\gamma$ , actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

## **8.5 RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$ (511 G>A), EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD , LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y EL DAÑO RADIOGRÁFICO**

### **8.5.1 Polimorfismo IL1 $\beta$ -511G>A y características clínicas de la enfermedad**

No se observó relación entre los diferentes genotipos de IL-1 $\beta$  con la distribución por sexo de los pacientes.

Los tipos de artritis psoriásica, el tipo de psoriasis y la gravedad de ésta, no evidenciaron diferencias significativas en ninguno de los tres grupos genotípicos.

La presencia de HLAB27, la onicopatía o ser portador de prótesis, no aportó tampoco significación en el estudio estadístico.

En el tratamiento, el uso de biológicos tampoco se asoció con ningún genotipo concreto.

El análisis de las comorbilidades y la presencia de eventos cardiovasculares, tampoco se asoció de forma significativa en ningún grupo genotípico del polimorfismo de IL-1 $\beta$  (**Tablas 19.1. y 19.2**).

En el modelo dominante, del grupo homocigoto G/G respecto al grupo formado por G/A más A/A, tampoco encontramos significación en los datos clínicos analizados. (**Tablas 20.1 y 20.2**)



Tabla 19.1: Modelo de codominancia de IL1 $\beta$  y las características clínicas

<b>VARIABLES CLINICAS</b>			<b>IL1-<math>\beta</math></b>				<b>p</b>
			<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>SEXO</b>							
Hombres	33	26,4	32	25,6	9	7,2	0,27
Mujeres	24	19,2	25	20	2	1,6	
<b>TIPO DE APS</b>							
Axial	7	5,6	4	3,2	2	1,6	0,71
Periférica	34	27,2	35	28	5	4	
Mixta	16	12,8	18	14,4	4	3,2	
<b>TIPOS DE PS Y GRAVEDAD</b>							
Placas	45	38,13	42	35,59	11	9,32	0,71
Gotas	4	3,38	11	9,32	0	0	
Eritrodermia	2	1,69	1	0,84	0	0	
Pustulosa	2	1,69	0	0	0	0	
Leve	45	38,13	50	42,37	10	8,47	0,62
Moderada/grave	8	6,779	4	3,38	1	0,847	
<b>ONICOPATÍA</b>							
Si	15	12,71	14	11,86	2	1,69	0,78
No	38	32,20	40	33,89	9	7,627	
<b>RELACIÓN PS Y ARTRITIS</b>							
Ps antes	26	22,03	36	30,50	6	5,084	0,38
Artritis antes	16	13,55	10	8,474	2	1,69	
Sincrónico	11	9,32	8	6,779	3	2,542	
<b>HLAB27</b>							
Positivo	14	12,61	6	5,40	2	1,801	0,16
Negativo	37	33,33	43	38,73	9	8,108	
<b>PRÓTESIS</b>							
Si	4	3,2	1	0,8	0	0	0,27
No	53	42,4	56	44,8	11	8,8	
<b>HTA</b>							
Si	17	13,6	18	14,4	5	4	0,45
No	40	32	39	31,2	6	4,8	

Tabla 19.2: Modelo de codominancia de IL1 $\beta$  y las características clínicas

<b><u>VARIABLES CLINICAS</u></b>	<b>IL -1<math>\beta</math></b>						<b>p</b>
	<b>GG</b>		<b>GA</b>		<b>AA</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>D.M</b>							0,06
Si	5	4	6	4,8	4	3,2	
No	52	41,6	51	40,8	7	5,6	
<b>D.L</b>							0,1
Si	19	15,2	10	8	4	3,2	
No	38	30,4	47	37,6	7	5,6	
<b>TABAQUISMO</b>							0,16
Si	15	12	7	5,6	4	3,2	
No	32	25,6	34	27,2	4	3,2	
Ex fumador	10	8	16	12,8	3	2,4	
<b>EVENTOS CV</b>							0,62
Si	7	5,6	5	4	2	1,6	
No	50	40	52	41,6	9	7,2	
<b>BIOLÓGICOS</b>							0,50
Si	15	12	10	8	2	1,6	
No	42	33,6	47	37,6	9	7,2	

Tabla 20.1: Modelo de dominancia de IL-1 $\beta$  y las características clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	IL-1 $\beta$				p
	GG		GA+AA		
	Nº	%	Nº	%	
<b>SEXO</b>					
Hombres	32	25,6	42	33,6	0,52
Mujeres	25	20	26	20,8	
<b>TIPO DE APS</b>					
Axial	7	5,6	6	4,8	0,76
Periférica	34	27,2	40	32	
Mixta	16	12,8	22	17,6	
<b>TIPOS DE PS Y GRAVEDAD</b>					
Placas	45	38,13	53	44,91	0,45
Gotas	4	3,38	11	9,32	
Eritrodermia	2	1,69	1	0,84	
Pustulosa	2	1,69	0	0	
Leve	45	38,13	60	50,84	0,87
Moderada/grave	8	6,77	5	4,23	
<b>ONICOPATÍA</b>					
Si	15	12,71	16	13,55	0,65
No	38	32,20	49	41,52	
<b>RELACIÓN PS Y ARTRITIS</b>					
Ps antes	26	22,03	42	35,59	0,13
Artritis antes	17	14,40	11	9,32	
Sincrónico	10	8,47	12	10,16	
<b>HLAB27</b>					
Positivo	14	12,61	8	7,20	0,06
Negativo	36	32,43	53	47,74	
<b>PRÓTESIS</b>					
Si	3	2,4	2	1,6	0,50
No	54	43,2	66	52,8	
<b>HTA</b>					
Si	18	14,4	22	17,6	0,67
No	39	31,2	46	36,8	
<b>DL</b>					
Si	18	14,4	15	12	0,22
No	39	31,2	53	42,4	

Tabla 20.2: Modelo de dominancia de IL1- $\beta$  y las características clínicas

<b>VARIABLES CLINICAS</b>	<b>IL1-<math>\beta</math></b>				<b>p</b>
	<b>GG</b>		<b>GA+AA</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>D.M</b>					
Si	5	4	10	8	0,30
No	52	41,6	58	46,4	
<b>EVENTOS CV</b>					
Si	7	5,6	7	5,6	0,72
No	50	40	61	48,8	
<b>BIOLÓGICOS</b>					
Si	13	10,4	14	11,2	0,76
No	44	35,2	54	43,2	

### **8.5.2 Polimorfismo de IL1 $\beta$ -511G>A : actividad inflamatoria y daño radiográfico**

#### **- Enfermedad periférica o mixta:**

Los pacientes con enfermedad periférica o mixta portadores del genotipo GG tienen mayor actividad inflamatoria medida por DAS28.

En el modelo de co-dominancia se observa que los pacientes portadores del genotipo homocigoto GG tiene mayor riesgo de presentar más actividad inflamatoria medida por DAS28 respecto a los pacientes con genotipo GA y AA. {**p:0,018**, OR: 3,467 IC95%(1,242-9,673)} (**Tablas 22, 23 y figura 16** ). Se observa además una tendencia a la asociación con NAT (p:0,03) que no se mantiene en el estudio de regresión logística (p:0,449), estudios con mayor número de pacientes confirmarán dicha asociación. (**Tabla 21 y 23**)

En el modelo de dominancia, los pacientes portadores del genotipo GG presentan mayor carga inflamatoria medida por DAS28 {**p<0,016**, OR:4,131, IC al 95%(1,302-13,106)}, respecto al genotipo GA-AA. Con una tendencia a la asociación con NAT (p: 0,01) y NAD (p:0,02) que no se confirman en la regresión logística (p:0,463 y p:0,743 respectivamente). Datos expuestos en las **tablas 24, 25 y 26**.

En el análisis por alelos, los pacientes portadores del **alelo G** presentaban mayor actividad inflamatoria medida por **DAS28 por encima de 3,2** en comparación con los pacientes con el alelo A {**p<0,0004**, OR:3,13 IC95%: 1,43-6,82 p (corregida)<0,008)}. (**Tabla 25**).

#### **-Enfermedad axial o mixta:**

No obtuvimos asociación en las medidas de actividad de la enfermedad ( BASDAI, BASFI,PCR, VSG, EVA), en las medidas antropométricas ( Shober, Shober modificado, expansión lateral, trago-pared), ni en relación con el daño radiográfico medido por SASSSm, ni en el estudio de codominancia (**Tabla 27**), ni en el modelo de dominancia (**Tabla 28**).

Tabla 21: Modelo de codominancia de *IL-1 $\beta$*  y la actividad inflamatoria y del daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIFERICA O MIXTA	IL1- $\beta$				p
		GG	GA	AA	
<b>NAD</b>	Nº Media DE	50 1,21 2,298	53 0,44 1,118	9 1,0 1,95	0,07
<b>NAT</b>	Nº Media DE	50 1,09 1,993	53 0,49 1,562	9 0,45 1,508	<b>0,03</b>
<b>PCR</b>	Nº Media DE	50 0,7468 1,18684	53 0,5727 0,71958	9 0,4655 0,44967	0,98
<b>VSG</b>	Nº Media DE	50 22,1132 14,70304	53 21,5357 14,02072	9 17,2727 11,95902	0,54
<b>EVA</b>	Nº Media DE	50 19,22 13,767	53 14,48 12,498	9 11,11 3,333	0,19
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u></b> <b>VanderHeijde</b>	Nº Media DE	50 11,7143 15,82175	53 13,5128 18,04216	9 10,0000 14,51436	0,98

Tabla 22: Relación de los genotipos de IL1- $\beta$  y DAS28

IL1- $\beta$	DAS>3,2		OR (IC 95%)	p	p Bonferroni
	SI	NO			
<b>G/G</b>	20 (68,96%)	31 (36,90%)	1		
<b>G/A</b>	7 (24,13%)	43 (51,19%)	<b>3,96(1,42-10,52)</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>
<b>A/A</b>	1 (6,91%)	10 (11,91%)		<b>0,056</b>	

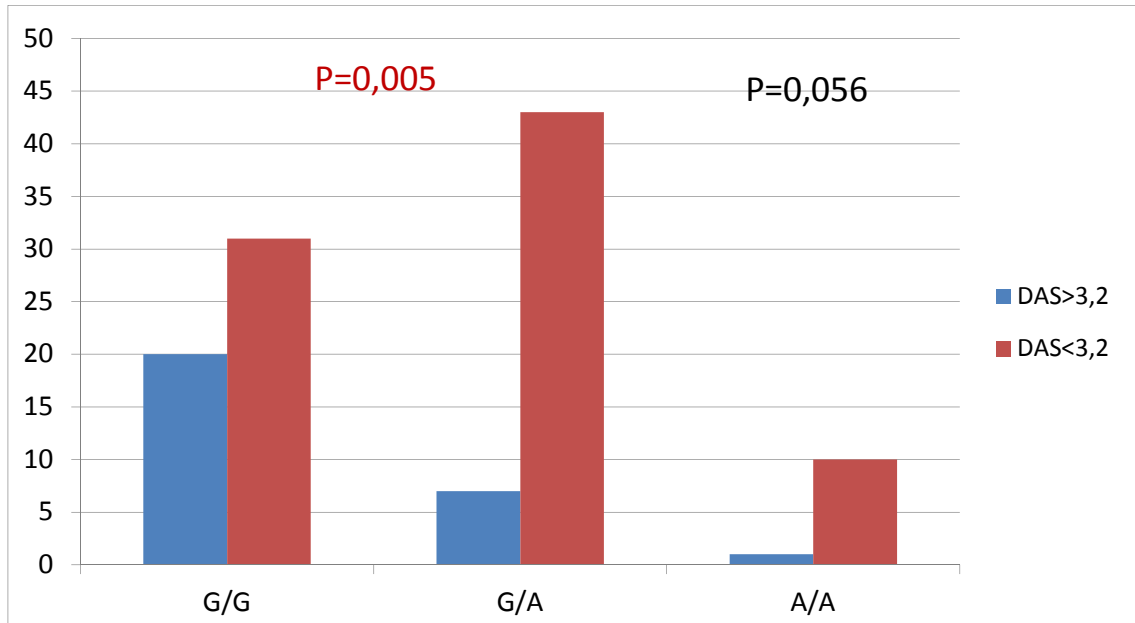


Figura 16

Tabla 23

REGRESIÓN LOGISTICA	Significación	OR	IC al 95%
DAS>3,2	<b>0,018</b>	<b>3,467</b>	<b>1,242 - 9,673</b>
NAT	0,449	0,903	0,693 - 1,176

p:0,018, OR: 3,467 IC95%: 1,242- 9,673

Tabla 24: Modelo de dominancia, actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIFERICA O MIXTA</b>	<b>IL-1<math>\beta</math></b>			<b>p</b>
		<b>GG</b>	<b>GA+AA</b>	
<b>NAD</b>	N° Media DE	50 1,21 2,298	62 0,53 1,571	<b>0,02</b>
<b>NAT</b>	N° Media DE	50 1,09 1,993	62 0,48 1,542	<b>0,01</b>
<b>PCR</b>	N° Media DE	50 0,7381 1,18242	62 0,5619 0,68888	0,9
<b>VSG</b>	N° Media DE	50 22,2642 14,60657	62 20,7164 13,78054	0,39
<b>EVA</b>	N° Media DE	50 18,98 13,841	62 14,09 11,528	0,11
<b>DAS 28</b>	N° Media DE	50 2,7363 0,85498	62 2,4226 0,85070	0,15
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u></b>				
<b>Vanderheijde</b>	N° Media DE	50 11,2571 14,76351	62 15,2889 18,95044	0,36



Tabla 25: Relación de alelos de IL- $\beta$ 1 y genotipos con DAS28, en modelo de dominancia

IL1- $\beta$	DAS>3,2		OR (IC al 95%)	p	p Bonferroni
	SI	NO			
<b>Alelo G</b>	47 (83,92%)	105 (62,5%)			
<b>Alelo A</b>	9 (16,08%)	63 (37,5%)	<b>3,13 (1,43-6,82)</b>	<b>&lt;0,0004</b>	<b>&lt;0,008</b>
<b>G/G</b>	20 (71,42%)	31 (36,90%)	1		
<b>G/A +AA</b>	8 (28,58%)	53 (63,10%)	<b>4,27(1,63-10,85)</b>	<b>&lt;0,002</b>	<b>&lt;0,003</b>

Tabla 26: Regresión logística en modelo de dominancia

REGRESIÓN LOGISTICA	Significación	OR	IC al 95%
<b>DAS&gt;3,2</b>	<b>0,016</b>	4,131	1,302 – 13,106
NAD	0,743	1,045	0,805 – 1,356
NAT	0,463	0,904	0,691 – 1,183

**p: 0,016; OR: 4,131; IC95%: 1,302-13,106**

Tabla 27: Modelo de codominancia, actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AXIAL O MIXTA</b>	<b>IL1-β</b>				<b>p</b>
		<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>	
<b>BASDAI</b>	Nº Media DE	23 3,5930 2,31833	22 3,4429 1,78289	6 2,7607 2,10247	0,82
<b>BASFI</b>	Nº Media DE	23 2,8727 270188	22 3,2463 347288	6 2,3600 2,63875	0,78
<b>PCR</b>	Nº Media DE	23 0,9673 1,35208	22 0,4833 0,58769	6 0,3086 0,17846	0,74
<b>VSG</b>	Nº Media DE	23 23,9615 17,48023	22 23,0952 16,59188	6 17,5714 13,27726	0,34
<b>EVA</b>	Nº Media DE	23 19,19 14,31833	22 16,47 15,351	6 11,43 3,780	0,78
<b>Shober</b>	Nº Media DE	23 3,957 2,7258	22 4,236 1,6678	6 2,750 0,3536	0,22
<b>Shober modificado</b>	Nº Media DE	23 4,938 1,7595	22 5,829 1,0959	6 3,250 1,7678	0,09
<b>Expansión lateral</b>	Nº Media DE	23 10,905 4,5815	22 15,600 10,9468	6 7,167 4,2525	0,07
<b>Trago-pared</b>	Nº Media DE	23 13,725 3,2056	22 12,167 2,1761	6 11,000	0,20
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u> SASSSm</b>	Nº Media DE	23 2,4 5,68	22 1,81 2,57	6 1,77 2,50	0,26

Tabla 28: Modelo de dominancia, actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AXIAL O MIXTA</b>	<b>IL-1<math>\beta</math></b>			<b>P</b>
		<b>GG</b>	<b>GA AA</b>	
<b>BASDAI</b>	N° Media DE	23 3,5930 2,31833	28 3,2723 1,85132	0,73
<b>BASFI</b>	N° Media DE	23 2,8727 2,70188	28 3,2192 3,31001	0,82
<b>PCR</b>	N° Media DE	23 0,9673 1,35208	28 0,4396 0,51851	0,27
<b>VSG</b>	N° Media DE	23 23,9615 17,48023	28 21,7143 15,78057	0,67
<b>EVA</b>	N° Media DE	23 19,19 14,831	28 15,00 13,158	0,42
<b>Shober</b>	N° Media DE	23 3,938 2,6675	28 4,139 1,6814	0,39
<b>Shober modificado</b>	N° Media DE	23 5,000 1,7230	28 5,533 1,4150	0,35
<b>Expansión lateral</b>	N° Media DE	23 11,136 4,6012	28 14,648 10,9209	0,18
<b>Trago- pared</b>	N° Media DE	23 13,786 3,1368	28 11,944 2,0714	0,06
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO SASSSm</u></b>	N° Media DE	23 2,36 5,60	28 1,82 2,55	0,10

## 8.6.RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO DEL POLIMORFISMO IL-6 (-174G>C) , EN RELACIÓN CON LAS CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD , LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y EL DAÑO RADIOGRÁFICO

### 8. 6.1 Polimorfismo IL-6-174G>C y las características clínicas de la enfermedad

No encontramos diferencias entre los genotipos y las características clínicas de la enfermedad (**Tablas 29.1 y 29.2**).

Los pacientes con el genotipo GG tiene más probabilidad de presentar una forma periférica (p: 0,007; OR: 2,741; IC al 95%{1,32-5,692}) y el HLA-B27 negativo (p:0,001; OR: 0,103; IC al 95%{0,026-0,408}). Datos expuestos en las **tablas 31 y 32** Además lo pacientes con el alelo G presentarán con más frecuencia el HLA-B27 negativo (p: 0,02, OR: 0,469; IC95% {0,238-0,923}, P corregida: 0,03).(**Tabla 32**).

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre el HLA-B27 y las formas clínicas de nuestros pacientes, estudios con más pacientes podrán demostrar la asociación entre el HLAB27 negativo y las formas periféricas (**Tabla 33**).

Tabla 29.1: Modelo de codominancia de IL-6 y características clínicas

<b>VARIABLES CLINICAS</b>			<b>IL-6</b>				<b>p</b>
			<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>SEXO</b>							
Hombres	31	24,8	39	31,2	4	3,2	0,28
Mujeres	24	19,2	21	16,8	6	4,8	
<b>TIPO DE APS</b>							
Axial	6	4,8	7	5,6	0	0	0,77
Periférica	39	31,2	29	23,2	6	4,8	
Mixta	10	8	24	19,2	4	3,2	
<b>TIPOS DE PS Y GRAVEDAD</b>							
Placas	41	34,74	50	42,37	7	5,93	0,77
Gotas	6	5,08	7	5,93	2	1,69	
Eritrodermia	1	0,84	1	0,84	1	0,84	
Pustulosa	1	0,84	1	0,84	0	0	
Leve	45	38,13	51	43,22	9	7,62	0,66
Moderada/grave	4	3,38	8	6,77	1	0,84	
<b>ONICOPATÍA</b>							
Si	11	9,32	18	15,25	2	1,69	0,57
No	38	32,20	41	34,74	8	6,779	
<b>RELACIÓN PS Y ARTRITIS</b>							
Ps antes	26	22,03	37	31,35	5	4,23	0,85
Artritis antes	13	11,01	12	10,16	3	2,542	
Sincrónico	10	8,47	10	8,474	2	1,694	
<b>HLAB27</b>							
Positivo	3	2,70	18	16,21	1	0,9	<b>0,002</b>
Negativo	46	41,44	36	32,43	7	6,30	
<b>PRÓTESIS</b>							
Si	2	1,6	3	2,4	0	0	0,74
No	53	42,4	57	45,6	10	8	
<b>HTA</b>							
Si	16	12,8	21	16,8	3	2,4	0,95
No	39	31,2	39	31,2	7	5,6	

Tabla 29.2: Modelo de codominancia de IL-6 y características clínicas

<u>VARIABLES CLINICAS</u>	IL -6						p
	GG		GC		CC		
	N	%	Nº	%	Nº	%	
<b>D.M</b>							
Si	5	4	10	8	0	0	0,21
No	50	40	50	40	10	8	
<b>D.L</b>							
Si	13	10,4	19	15,2	1	0,8	0,29
No	42	33,6	41	32,8	9	7,2	
<b>TABAQUISMO</b>							
Si	14	11,2	11	8,8	1	0,8	0,73
No	28	22,4	35	28	7	5,6	
Ex fumador	13	10,4	14	11,2	2	1,6	
<b>EVENTOS CV</b>							
Si	8	6,4	5	4	1	0,8	0,56
No	47	37,6	55	44	9	7,2	
<b>BIOLÓGICOS</b>							
Si	11	8,8	15	12	1	0,8	0,52
No	44	35,2	45	36	9	7,2	

Tabla 30.1: Modelo de dominancia de IL6 y características clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	IL-6				p
	GG		GC+CC		
	Nº	%	Nº	%	
<b>SEXO</b>					
Hombres	31	24,8	43	34,4	0,56
Mujeres	24	19,2	27	21,7	
<b>TIPO DE APS</b>					<b>0,009*</b>
Axial	6	4,8	7	5,6	
Periférica	39	31,2	35	28	
Mixta	10	8	28	22,4	
<b>TIPOS DE PS Y GRAVEDAD</b>					0,98
Placas	41	34,7	57	48,30	
Gotas	6	5,08	9	7,62	0,40
Eritrodermia	1	0,8	2	1,69	
Pustulosa	1	0,8	1	0,8	
Leve	45	38,13	60	50,84	0,40
Moderada/grave	4	3,38	9	7,62	
<b>ONICOPATÍA</b>					0,42
Si	11	9,32	20	16,9	
No	38	32,20	49	41,52	
<b>RELACIÓN PS Y ARTRITIS</b>					0,69
Ps antes	26	22,03	42	35,59	
Artritis antes	13	11,01	15	12,71	
Sincrónico	10	8,47	12	10,16	
<b>HLAB27</b>					<b>0,003**</b>
Positivo	3	2,70	19	17,11	
Negativo	46	41,44	43	38,73	
<b>PRÓTESIS</b>					0,85
Si	2	1,6	3	2,4	
No	53	42,4	67	53,6	
<b>HTA</b>					0,77
Si	16	12,8	24	19,2	
No	39	31,2	46	36,8	
<b>DL</b>					0,53
Si	13	10,4	20	16	
No	42	33,6	50	40	

Tabla 30.2: Modelo de dominancia de IL6 y características clínicas

VARIABLES CLINICAS	IL6				p
	GG		GC+CC		
	N	%	Nº	%	
<b>D.M</b>					
Si	5	4	10	8	0,37
No	50	40	60	48	
<b>TABAQUISMO</b>					
Si	14	11,2	12	9,6	0,47
No	28	22,4	42	33,6	
Ex fumador	13	10,4	16	12,8	
<b>EVENTOS CV</b>					
Si	8	6,4	6	4,8	0,29
No	47	37,6	64	51,2	
<b>BIOLÓGICOS</b>					
Si	11	8,8	16	12,8	0,70
No	44	35,2	54	43,2	

Tabla 31: relación de los alelos y los genotipos en el modelo de dominancia con los tipos de APs

IL-6	Tipos de APs				OR (IC 95%)	p	p Bonferroni
	Periférica		Mixta				
	Nº	%	Nº	%			
<b>Alelo G</b>	107	72,29%	44	57,89%	1,89(1,06-3,39)	< 0,03	0,05 (N.S)
<b>Alelo C</b>	41	27,71%	32	42,11%			
<b>Dominante G/G</b>	39	52,70%	10	26,31%	<b>3,12(1,32-7,33)</b>	<b>0,009*</b>	<b>0,03</b>
<b>G/C + CC</b>	35	47,30%	28	73,69%			

\*Significación estadística según test de regresión logística p,0,007; OR: 2,741; IC al 95%(1,32-5,692)



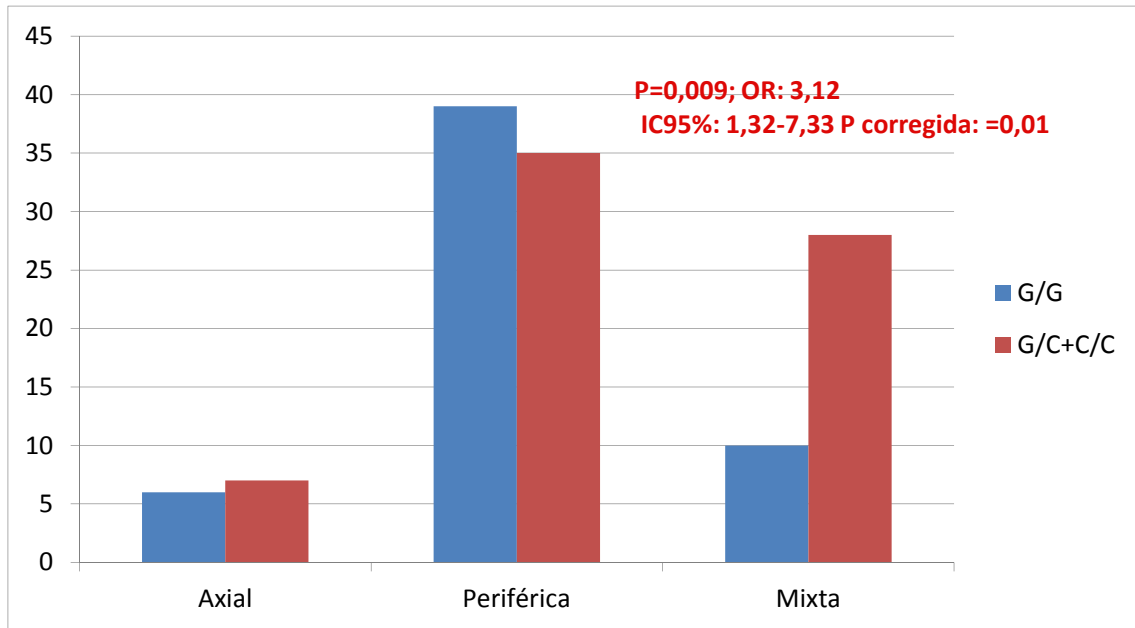


Figura 17

Tabla 32: relación de los alelos y los genotipos en el modelo de dominancia con la HLA-B27

IL-6	HLA-B27		OR (IC 95%)	p	p Bonferroni
	Positiva	Negativa			
	Nº	%	Nº	%	
<b>Alelo G</b>	24	54,54%	<b>128</b>	71,91%	<b>0,469(0,238-0,923)</b>
<b>Alelo C</b>	20	45,46%	50	28,09%	
<b>Dominante G/G</b>	3	13,63%	<b>46</b>	51,68%	<b>0,148(0,041-0,534)</b>
<b>G/C + CC</b>	19	86,37%	43	48,32%	

\*\* Significación estadística según test de regresión logística p:0,001; OR: 0,103; IC al 95%(0,026-0,408)

Tabla 33: Relación entre los tipos de APs y la HLAB27

HLAB27	TIPOS APS			p
	Axial	Periférica	Mixta	
<b>Positiva</b>	4 (40%)	12 (18,75%)	6 (16,21%)	0,23
<b>Negativa</b>	6 (60%)	52 (81,25%)	31 (83,79%)	

### **8.6.2 Polimorfismo de IL6 -174G>C y actividad inflamatoria y el daño radiográfico**

#### **- Enfermedad periférica o mixta:**

No obtuvimos relación entre los genotipos y los parámetros de actividad en la enfermedad periférica o mixta, ni en el modelo de codominancia (**tabla 34**) ni en el de dominancia. (**tabla 35**), Tampoco con el daño radiográfico en ninguno de los dos modelos.

#### **- Enfermedad axial o mixta:**

No obtuvimos asociación entre los genotipos, en las medidas de actividad de la enfermedad ( BASDAI, BASFI, PCR, VSG, EVA), en las medidas antropométricas ( Shober, Shober modificado, expansión lateral, trago-pared), ni en relación con el daño radiográfico medida por SASSm, ni en el modelo de codominancia (**tabla 36**) ni en el de dominancia (**tabla 37**).

Tabla 34: Modelo de codominancia, actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIFERICA O MIXTA</b>	<b>IL-6</b>				<b>p</b>
		<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	
<b>NAD</b>	Nº Media DE	49 0,78 2,073	53 0,98 1,996	10 0,20 0,422	0,46
<b>NAT</b>	Nº Media DE	49 0,56 1,358	53 1,00 2,158	10 0,30 0,675	0,52
<b>PCR</b>	Nº Media DE	49 0,8137 1,21277	53 0,5292 0,67744	10 0,4050 0,46736	0,58
<b>VSG</b>	Nº Media DE	49 23,3725 17,04460	53 20,0339 11,24027	10 19,4000 12,89444	0,84
<b>EVA</b>	Nº Media DE	49 14,87 10,916	53 18,94 14,268	10 6,88 4,051	0,76
<b>DAS 28</b>	Nº Media DE	49 2,4955 0,88198	53 2,6527 0,89768	10 2,3878 0,45552	0,62
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u></b> <b>Vanderheijde</b>	Nº Media DE	49 16,6207 19,43931	53 11,6977 15,42190	10 12,1250 18,99201	0,48

Tabla 35: Modelo de dominancia, actividad y daño radiográfico en enfermedad periférica o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIFERICA O MIXTA</b>	<b>IL-6</b>			<b>p</b>
		<b>GG</b>	<b>GC+CC</b>	
<b>NAD</b>	Nº Media DE	49 0,78 2,073	63 0,87 1,870	0,49
<b>NAT</b>	Nº Media DE	49 0,56 1,358	63 0,90 2,023	0,41
<b>PCR</b>	Nº Media DE	49 0,8137 1,21277	63 0,5112 0,64983	0,42
<b>VSG</b>	Nº Media DE	49 23,3725 17,04460	63 19,9420 11,39386	0,60
<b>EVA</b>	Nº Media DE	49 14,87 10,916	63 17,18 13,927	0,80
<b>DAS 28</b>	Nº Media DE	49 2,4955 0,88198	63 2,6160 0,85261	0,40
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u></b>				
<b>Vanderheijde</b>	Nº Media DE	49 16,6207 19,43931	63 11,7647 15,82098	0,312

Tabla 36: Modelo de codominancia, actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AXIAL O MIXTA</b>	<b>IL-6</b>				<b>p</b>
		<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	
<b>BASDAI</b>	Nº Media DE	16 3,1126 1,89231	31 3,7183 2,33685	4 3,5363 1,47278	0,69
<b>BASFI</b>	Nº Media DE	16 2,7810 3,14303	31 3,5229 2,98260	4 1,0750 1,25797	0,31
<b>PCR</b>	Nº Media DE	16 0,8108 1,36071	31 0,6335 0,71969	4 0,3825 0,35141	0,63
<b>VSG</b>	Nº Media DE	16 25,5417 21,13513	31 21,0769 12,09272	4 17,5000 6,60808	0,72
<b>EVA</b>	Nº Media DE	16 15,05 12,206	31 20,32 15,348	4 5,00 5,000	0,06
<b>Shober</b>	Nº Media DE	16 4,225 2,7119	31 3,736 1,4575	4 4,600 3,0700	0,91
<b>Shober modificado</b>	Nº Media DE	16 4,941 1,5195	31 5,686 1,7558	4 5,250 0,9574	0,26
<b>Expansión lateral</b>	Nº Media DE	16 10,262 4,5870	31 13,565 4,7847	4 22,600 23,1582	0,06
<b>Trago-pared</b>	Nº Media DE	16 13,316 2,9069	31 12,559 2,8771	4 12,667 2,5166	0,62
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO SASSSm</u></b>	Nº Media DE	16 2,73 5,45	31 1,57 2,59	4 1,10 0,86	0,57

**Tabla 37: Modelo de dominancia de IL6, actividad y daño radiográfico en enfermedad axial o mixta**

<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AXIAL O MIXTA</b>	<b>IL-6</b>			<b>P</b>
		<b>GG</b>	<b>GC+CC</b>	
<b>BASDAI</b>	Nº Media DE	16 3,1126 1,89231	35 3,6940 2,22171	0,39
<b>BASFI</b>	Nº Media DE	16 2,9727 3,19645	35 3,1312 2,90688	0,70
<b>PCR</b>	Nº Media DE	16 0,8108 1,36071	35 0,6000 0,68324	0,49
<b>VSG</b>	Nº Media DE	16 25,5417 21,13513	35 20,6000 11,49393	0,91
<b>EVA</b>	Nº Media DE	16 5,05 12,206	35 18,48 15,297	0,65
<b>Shober</b>	Nº Media DE	16 4,225 2,7119	35 3,896 1,8118	0,98
<b>Shober modificado</b>	Nº Media DE	16 4,941 1,5195	35 5,589 1,5981	0,15
<b>Expansión lateral</b>	Nº Media DE	16 10,262 4,5870	35 15,179 10,5130	0,62
<b>Trago- pared</b>	Nº Media DE	16 13,316 2,9069	35 12,575 2,7638	0,33
<b><u>DAÑO RADIOGRÁFICO</u> SASSSm</b>	Nº Media DE	16 2,73 5,45	35 1,49 2,73	0,45

## **9. DISCUSIÓN**

No hay estudios sobre la asociación de el polimorfismo PPAR-gamma Pro12Ala, IL1- $\beta$ (-511G>A) e IL-6(-174G>C) con las características clínicas, la actividad inflamatoria y el daño radiográfico en pacientes con APs. Hasta el momento se ha demostrado la importancia de la IL-1 e IL-6 en la patogenia de la enfermedad. Así, se ha encontrado una mayor concentración de la IL-1 e IL-6 en la sinovial de los pacientes con APs (168,187). De forma que ambas citocinas pueden considerarse como marcadores de inflamación y progresión radiográfica (109-111). Por otro lado, actualmente son muchas las evidencias que relacionan los linfocitos Th17 en la patogenia de la enfermedad y se ha demostrado que la presencia de IL-1 e IL-6 actúa de forma independiente y sinérgica sobre la producción de IL-17(12), con importantes efectos sobre la inflamación y la remodelación ósea.

La función antiinflamatoria de PPAR- $\gamma$  se ejerce a través de la vía Th17 mediante la supresión del factor de transcripción ROR- $\gamma$ t y, por tanto, la producción de IL-17.

A pesar de estas evidencias, la mayor parte de los estudios realizados con polimorfismos de estos genes se han centrado en su asociación con la susceptibilidad para desarrollar APs en comparación con un grupo control, no con la actividad y el patrón clínico de la misma. Nuestro estudio, por tanto, es el primero que valora la influencia de los polimorfismos de PPARgamma (Pro12 Ala), IL1- $\beta$ -511 e IL-6-174 con el patrón clínico, la actividad inflamatoria y el daño radiográfico en un grupo de pacientes con APs.



## **9.1 ASPECTOS CLÍNICOS**

La artritis psoriásica es una enfermedad que afecta a pacientes jóvenes. En nuestra serie de pacientes la edad media fue de 52,50 años, sin diferencias significativas en cuanto al sexo. Los datos obtenidos son similares a los descritos en otras cohortes europeas con medias de edad entre 45-64 años y sin diferencias en el sexo, aunque con ligera predilección del género masculino (22,199).

Los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento utilizan distintos criterios metodológicos a la hora de definir la enfermedad, de tal manera que unos se basan en los criterios CASPAR, mientras que otros definen la enfermedad por la coexistencia de artritis y psoriasis, lo cual pueden llevar a discrepancias a la hora de evaluar datos de incidencia y prevalencia (29). No se ha realizado un estudio epidemiológico en diferentes poblaciones (europeas, asiáticas, africanas y americanas) utilizando una metodología diagnóstica homogénea, lo cuál sería muy útil para validar datos epidemiológicos, con independencia de la influencia de factores étnicos o raciales y eliminado el posible sesgo metodológicos. A pesar de estas discrepancias metodológicas los datos en las diferentes series son superponibles.

En nuestra cohorte, la forma de psoriasis más prevalente fue la psoriasis en placas en un 78,4% de los pacientes, siendo esta forma la más prevalente también en otros estudios. La mayoría, un 84%, presentaban una afectación cutánea leve (tablas 7 y 8).

La presencia de onicopatía en nuestra serie es del 24,8%, algo menor a la descrita en otras series, donde se observa que la frecuencia de onicopatía en la APs está por encima del 50% (38,200). La onicopatía es más frecuente en pacientes con APs que en pacientes con afectación dérmica exclusivamente (198). Algunos autores opinan que la afectación ungueal puede identificar a los pacientes con psoriasis que en un futuro desarrollarán APs (42), incluso en ocasiones la onicopatía es la única manifestación dermatológica en pacientes con APs. Se relaciona especialmente con la afectación de las IFD (199).

En este estudio objetivamos que la psoriasis antecede a la artritis en un 54,4% de los pacientes. Estos datos concuerdan con otras series, en las cuales la psoriasis antecede a la APs en más del 60% de los pacientes. En la revisión realizada por Myers en 2006 se comunica que la psoriasis precede a la artritis entre el 75-85% de los pacientes, con un decalaje de hasta 10 años desde la aparición de la enfermedad dérmica y la articular (3,201,202). En el 5,6% de los pacientes no se objetivó psoriasis, pero sí antecedentes familiares de psoriasis.

Un estudio actual ha confirmado un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con APs (77). Este hecho es debido a la disfunción endotelial secundaria a la inflamación, que aceleraría la aterosclerosis y la formación de placa de ateroma con el subsiguiente evento vascular (8,9). Además los pacientes con APs presentan más morbilidad cardiovascular comparado con un grupo control, observándose una mayor prevalencia de obesidad, HTA, DM y DL (datos ajustados por edad, sexo y años de evolución de la enfermedad), atribuible a una vía inflamatoria común (203).

En nuestro trabajo observamos que, a pesar de que los pacientes son relativamente jóvenes (edad media de 52,5 años) y sin diferencias de en cuanto al sexo (40,8% mujeres, 59,2 varones) presentan un porcentaje no despreciable de factores de riesgo cardiovascular (32% eran hipertensos, 26,4% dislipémicos, y un 12% diabéticos) y el 12% ya habrían sufrido enfermedad cardiovascular (figura 13). Estos datos son superponibles a los presentados en un estudio realizado en una cohorte de 154 pacientes con APs (48,7 % mujeres y 51,3% hombres, con una edad media de 53,7 años) dónde se observó una alta prevalencia de HTA, presente en el 55% de los casos, un 32% de los casos presentaban dislipemia y un 29% eran diabéticos; el 14% había sufrido eventos cardiovasculares (80).

Con estos datos podemos considerar que los pacientes con APs son de medio-alto riesgo cardiovascular y se debería realizar estudio completo del perfil cardiovascular para un tratamiento precoz e intensivo de los factores de riesgo.

En nuestro trabajo hemos clasificado la APs de acuerdo a los criterios CASPAR (17,18) (anexo 1) por ser los más sensibles y específicos, aunque dichos criterios presentan ciertas dificultades para definir aspectos conceptuales de la enfermedad, como la afectación axial, no estando establecido en la actualidad un consenso claro (70,124,204); sin embargo trabajos recientes admiten que la presencia de afección

radiológica (sacroilitis) más síntomas espinales (dolor lumbar de características inflamatorias) puede ser suficiente para la definición de artritis psoriásica axial (69,98,205), definición que hemos utilizado en nuestra serie para definir el patrón axial.

En nuestra trabajo sólo un 10,4% de los pacientes presentaron un patrón axial, esto puede ser debido a que hemos definido el patrón mixto mientras que en la mayoría de los trabajos solo consideran formas periféricas o axiales, sin definir las formas mixtas. En las diferentes series publicadas se observa mucha discrepancia en cuanto a la afectación axial, así estudios clásicos basados en datos clínicos para la definición de APs axial describen prevalencias de entre el 20 al 40%(17,206), mientras que trabajos posteriores que incluyen el daño radiográfico con sacroilitis demuestran una prevalencia mucho mayor, llegando incluso al 78% en la serie de Battistone (207,208). Las formas periféricas en nuestra muestra fueron las más frecuentes presentándose en el 59,2% de los pacientes, similar a otras series publicadas.

La dificultad a la hora de clasificar un paciente con APs dentro de un determinado patrón clínico reside en que es una enfermedad cambiante, con modificaciones de patrón a lo largo del tiempo y con imbricaciones de unos con otros, sin una línea clara de separación. Sin embargo, la correcta caracterización de los diferentes tipos de artritis psoriásica es relevante ya que los criterios de evaluación de la actividad, el tipo de tratamiento a utilizar y el pronóstico es diferente en las formas periféricas que en las de predominio axial. Por ello la importancia de buscar marcadores genéticos que puedan apoyar el diagnóstico clínico.

La evaluación de la actividad de la APs permite tomar decisiones terapéuticas y medir la respuesta de dicha decisión, de ahí que se considere un aspecto relevante.

Un instrumento adecuado para medir la actividad de la APs, deberá incluir la afectación articular, en su componente periférico y axial, la entesitis, la dactilitis y la afectación cutánea y ungueal (grupo GRAPPA) (68,209). En la actualidad no existe un instrumento validado y único que englobe todos estos aspectos de la enfermedad. Por ello, se utilizan índices derivados de la AR para las formas periféricas y de la EA para las formas axiales, a pesar de que su validación puede ser cuestionable (210,211).

En las formas periféricas, se utiliza el DAS 28(Disease Activity Score), considerándose remisión un valor del DAS28 menor de 2,6 y actividad un DAS28 por encima de 3,2 (212). Actualmente no existe otro instrumento validado que sirva para

medir actividad periférica en APs (98,211,219) siendo este instrumento de medida de actividad el que se utiliza para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos (100,143), así como la seguridad, eficacia y toxicidad de los fármacos anti-TNF utilizados (213).

Para el estudio de la APs axial se utilizan las medidas metrológicas validadas para la EA (Shöber/Shöber modificado, trago-pared, expansión lateral y expansión torácica) y pueden ayudar a diferenciarla de las formas periféricas (68,98,210,214).

Los resultados con respecto a la utilización del BASDAI son más contradictorios, pero ante la falta de otro instrumento se admite su utilización (71,97,210). En nuestro estudio hemos clasificado las formas axiales según los criterios GRAPPA y hemos utilizados medidas metrológicas y el BASDAI para evaluar la actividad de la enfermedad (71,98,210).

La valoración del daño radiográfico se realizó con métodos de cuantificación de lesión articular. En la afectación axial en columna cervical y lumbar, se utilizó el SASSSm y en la afectación periférica el índice de Sharp-van der Heijde modificado para APs (SVdH) (107). Otros estudios utilizan metodologías diferentes para valorar la afectación radiográfica, clasificando a los pacientes en formas erosivas o no erosivas (183).

En nuestro trabajo, la presencia del HLAB27 se encontró en el 19,8% del total de los pacientes, siendo del 40% en el subgrupo de afectación axial. Diferentes trabajos observan que la presencia de HLAB27 en APs es de alrededor del 20% (215), y de entre el 27-58% en el subgrupo de APs axial (96,98,216,217), datos superponibles a los de nuestro trabajo.

En un estudio español realizado por Queiro, se observa un porcentaje de formas axiales del 37%, mucho mayor que en el nuestro, probablemente relacionado con que nosotros hemos incluido el patrón mixto; y el 56% de las formas axiales presentaban HLAB27. Relacionan también el HLAB27 con la edad de inicio de psoriasis y de la APs (218). Otro estudio asocia el HLAB27 con la psoriasis pustulosa palmar (215). Estos datos no los podemos contrastar ya que no fueron analizadas por no ser objetivo de nuestro estudio.

En nuestra serie encontramos pocas formas axiales pero con alto porcentaje de HLAB27 negativo.

El uso de tratamiento biológicos en nuestra cohorte fue del 21,6 %, datos similares a los encontrados en otras cohortes analizadas (102,122,215).

El fármaco modificador de enfermedad (FAME) más utilizado fue el metotrexate, y el fármaco biológico más usado fue etanercept con un 37,03% seguido de adalimumab 29,6% e infliximab 25,9% (Figura 15).

Un estudio observacional a cinco años realizado para analizar la respuesta de fármacos anti-TNF en APs, describe un uso de fármacos biológicos del 29,41%, datos similares a los de nuestro estudio, con una mayor tasa para infliximab con un 46,5%, seguido de etanercept con un 38,41% y adalimumab 29,41%, siendo el metotrexate el fármaco modificador de enfermedad más utilizado (215).

El análisis del polimorfismo PPAR gamma Pro12 Ala, revela una ausencia del genotipo homocigoto GG (0% en nuestra serie), en concordancia con otras series que demuestran una baja paracición del alelo G y del genotipo GG en diferentes grupos étnicos.

El polimorfismo del gen IL-1 $\beta$  (-511G>A) presenta un porcentaje similar entre los homocigotos GG y los heterocigotos GA del 45,6% en nuestra serie.

Datos de diferentes grupos étnicos (japoneses, chinos, caucásicos) señalan la mayor proporción del alelo G entorno al 60% frente al 40% de aparición del alelo A.

En nuestra serie predomina el genotipo heterocigoto GC con un 48%, seguido por el homocigoto GG con un 44% del polimorfismo de IL-6(-174G>C). Datos similares se han publicado, siendo el alelo C el menos frecuente en dicho polimorfismo.

[www.appliedbiosystems.com](http://www.appliedbiosystems.com)

Las características clínicas, la distribución de los patrones clínicos, del HLAB27 y de los polimorfismos en nuestra serie son similares a las descritas en otras poblaciones con APs (1,3,23,29,38,215).

## **9.2. RELACIÓN DEL POLIMORFISMO DE PPAR-GAMMA CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD, LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y EL DAÑO RADIOGRÁFICO**

El polimorfismo **Pro12Ala del gen de PPAR $\gamma$**  no se relaciona con las características clínicas, la actividad inflamatoria ni el daño radiográfico en los pacientes incluidos en nuestra serie. Sin embargo, se observó una tendencia a la asociación entre este polimorfismo y la HTA, sin llegar a la significación. Estudios con mayor número de pacientes podrían confirmar esta asociación. La relación de este polimorfismo con la HTA es ya conocida (219-221), habiéndose observado en estudios realizados sobre cohortes de pacientes diabéticos y en pacientes nonagenarios (222)

Este polimorfismo se ha asociado a la susceptibilidad de padecer APs (162). Además, en un estudio de intervención, donde se administraba pioglitazona a pacientes con APs, se objetivó una mejoría en los datos de actividad, medido por NAT y ACR (156). Nuestro trabajo descarta una asociación entre este polimorfismo y las características clínicas, la actividad inflamatoria o el daño radiográfico en la APs.

.

### **9.3. RELACIÓN DEL POLIMORFISMO DE IL1-B-511 G>A CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD, LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y EL DAÑO RADIOGRÁFICO**

El polimorfismo **IL-1 $\beta$  (-511G>A)** no se asoció con las características clínicas de la enfermedad en el grupo de pacientes analizados en nuestro trabajo.

Este polimorfismo se ha relacionado con la susceptibilidad para padecer APs (163) y AR (173), pero no hay estudios que lo relacionen con las características clínicas de la APs. Sin embargo, el polimorfismo del gen de la IL1, IL-1 $\alpha$  (IL1 $\alpha$  889C/T), se ha asociado con la posibilidad de tener una forma axial de la enfermedad (183), aunque otros estudios no han confirmado esta asociación (184).

El análisis del polimorfismo IL-1 $\beta$  (-511G>A) en nuestra serie, reveló una asociación con la **actividad de la enfermedad periférica medida por DAS28 (>3,2)**, de manera que los pacientes portadores del genotipo homocigoto **GG** tenían más actividad inflamatoria medida por DAS28, que los portadores de los genotipos GA y AA, tanto en el estudio de codominancia ( $p:0,018$ ) (tablas 22,23 y figura 16), como en el de dominancia ( $p<0,016$ ). (tablas 24,25 y 26).

El **alelo G** se relacionó con valores de DAS28 >3,2 ( $p<0,0004$ , tabla 25).

Con estos datos podemos concluir que los pacientes con APs con afectación periférica portadores del genotipo GG del polimorfismo de IL-1 $\beta$  (-511 G>A) y del alelo G, tendrán más actividad inflamatoria que aquellos con el genotipo GA o AA.

Un estudio de similares características con el mismo polimorfismo no había encontrado influencia con la actividad inflamatoria en pacientes con AR (174). Como limitaciones hay que destacar que la utilización del índice compuesto DAS28 como medida de actividad clínica es controvertida en los pacientes con APs. Sin embargo, la potente asociación con el DAS y la relación (aunque no significativa en el modelo de regresión múltiple) entre los homocigotos GG y el número de articulaciones tumefactas, sugieren que esta tendencia podría confirmarse en estudios con una muestra mayor de pacientes.

Un estudio genético en estos pacientes nos ayudaría a identificar aquellos con mayor riesgo de actividad inflamatoria incrementada y la utilización de terapias más agresivas desde el inicio de la enfermedad con el fin de adelantarnos al curso natural de la APs.

No hemos encontrado asociación del polimorfismo de IL-1 $\beta$  -511 con el daño radiográfico, lo que podría ser consecuencia de una falta de potencia de este estudio por la limitada muestra de pacientes.

#### **9.4. RELACIÓN DEL POLIMORFISMO DE IL6-174 G>C CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD, LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y EL DAÑO RADIOGRÁFICO**

No existen estudios previos del *polimorfismo IL-6(-174G>C)* en pacientes con APs.

En nuestro estudio observamos que los pacientes portadores del genotipo GG del polimorfismo IL-6(-174G>C) tienen más frecuentemente patrón periférico (p:0,007) con respecto a los pacientes con genotipo GC y CC. De igual forma, los pacientes portadores del alelo G presentan una tendencia a presentar una forma periférica de la enfermedad. (tabla 31).

Es conocido que la presencia del nucleótido G en este polimorfismo produce un incremento de la actividad transcripcional en el tejido sinovial de las articulaciones periféricas pudiendo inducir niveles altos de IL-6, como se ha descrito en pacientes con AR (188,189).

Este polimorfismo se ha relacionado con la susceptibilidad a padecer AR y se ha estudiado su asociación con la HTA en diferentes cohortes de pacientes con AR, con resultados contradictorios según el grupo étnico analizado.(192,193). Sin embargo, en nuestra serie con APs, no encontramos asociación entre dicho polimorfismo y la HTA.



Concordante con nuestro hallazgo de la asociación del genotipo GG y las formas periféricas, hemos encontramos además una asociación entre los portadores del alelo G y del genotipo GG con la ausencia de HLAB27. Este resultado podría explicarse porque la presencia de el HLAB27 se asocia a las formas axiales.

De manera que los pacientes portadores del **genotipo GG presentarán con mayor probabilidad formas periféricas de enfermedad con HLAB27 negativo.**

Se observa una tendencia a la asociación entre las formas periféricas y el HLAB27 negativo, que probablemente sea confirmada en estudios con mayor número de pacientes.

La interleucina 6 es un marcador de inflamación en las enfermedades reumáticas, observándose un aumento de sus niveles en líquido y membrana sinovial de pacientes con APs comparados con pacientes con artrosis. Estos niveles se correlacionan con datos de actividad de la enfermedad (187). En AR, los niveles altos de IL6 también se han relacionado con la progresión radiográfica y con la presencia erosiones, situándolo incluso en algún estudio como predictor de daño radiográfico en AR (191); y se ha relacionado el genotipo homocigoto GG y el alelo G con AR más activa medida por DAS28 y VSG (190) .

A pesar de estos datos, en nuestro estudio no encontramos asociación del polimorfismo de IL6 con la actividad inflamatoria ni el daño radiográfico.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo deben ser contrastados con una muestra más amplia de pacientes pero hasta el momento la relación del genotipo homocigoto GG de IL-1 $\beta$  511G>A, y el alelo G con la mayor actividad de la enfermedad medida por DAS28 en las formas periféricas y la asociación del genotipo GG, y el alelo G del polimorfismo de IL-6 174G>C, con las formas periféricas y el HLA-B27 negativo, son novedosos y no han sido publicados antes por ningún grupo investigador.

En resumen, este estudio sugiere que los polimorfismos en la región promotora de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-6 pueden influir en ciertas características clínicas, como la actividad de la enfermedad o en el patrón clínico en la APs. Sin embargo nuevos estudios con una muestra sustancialmente mayor son necesarias para confirmar estos hallazgos y evaluar sus implicaciones

Estos resultados, si se confirman, podrían ayudar a predecir la respuesta terapéutica de los pacientes y a establecer una clasificación de la enfermedad que incluya parámetros genéticos.

## **10. CONCLUSIONES**

1. No existe asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen de PPARgamma. con las características de la enfermedad, las comorbilidades, la actividad inflamatoria y el daño radiográfico por lo que el estudio de este polimorfismo no aporta ventajas para en la APs.
  
2. Los pacientes con afectación periférica portadores del genotipo GG del polimorfismo IL-1 $\beta$  511G>A tienen más actividad inflamatoria medida por DAS 28 que los portadores de los genotipos GA y AA. El alelo G de dicho polimorfismo se correlaciona con una mayor actividad inflamatoria pudiéndose considerar este alelo un marcador de actividad en las formas periféricas de artritis psoriásica.
  
3. Los pacientes portadores del genotipo GG del polimorfismo IL-6 174 G>C presentan con mayor probabilidad afectación periférica y HLAB27 negativo. El alelo G se relaciona con la ausencia de HLAB27. Siendo esta información útil para definir el patrón de la APs.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
- (2) Mease P. Psoriatic arthritis update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006;64(1-2):25-31.
- (3) Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987 Feb;62(238):127-141.
- (4) Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997 Sep;24(9):1744-1749.
- (5) Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis* 2011 Dec;70(12):2152-2154.
- (6) Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, et al. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis* 2013 May;72(5):715-720.
- (7) Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis* 2013 Jul 25.
- (8) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007 Aug 15;57(6):1074-1080.
- (9) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porra C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007 Mar 15;57(2):287-293.

- (10) Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, Thio HB. The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014 Mar;16(3):407-013-0407-2.
- (11) Castelino M, Eyre S, Upton M, Ho P, Barton A. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford)* 2014 May;53(5):777-784.
- (12) Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature* 2010 Oct 21;467(7318):967-971.
- (13) Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. *J Inflamm Res* 2010;3:33-44.
- (14) Singh AK, Misra R, Aggarwal A. Th-17 associated cytokines in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol* 2011 Jun;30(6):771-776.
- (15) Celis R, Planell N, Fernandez-Sueiro JL, Sanmarti R, Ramirez J, Gonzalez-Alvaro I, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther* 2012 Apr 27;14(2):R93.
- (16) Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 Oct;62(10):2876-2885.
- (17) Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
- (18) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 Aug;54(8):2665-2673.
- (19) Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Dec 15;57(8):1560-1563.

- (20) Leung YY, Tam LS, Ho KW, Lau WM, Li TK, Zhu TY, et al. Evaluation of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in the Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jan;49(1):112-115.
- (21) Chandran V. Spondyloarthritis: CASPAR criteria in early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012 Sep;8(9):503-504.
- (22) Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2012 Jun 5;64(2):66-70.
- (23) Setty AR, Choi HK. Psoriatic arthritis epidemiology. *Curr Rheumatol Rep* 2007 Dec;9(6):449-454.
- (24) Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002;62(17):2447-2457.
- (25) Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002 Jul;14(4):361-366.
- (26) Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol* 2005 Oct;32(10):1918-1922.
- (27) Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 Jul;10(4):299-305.
- (28) Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000 May;27(5):1247-1250.
- (29) Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008 Jul;35(7):1354-1358.
- (30) Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum* 2009 Oct 15;61(10):1373-1378.



- (31) Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Apr;63(4):619-622.
- (32) Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Dec;42(12):1460-1468.
- (33) Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973 May;32(3):181-201.
- (34) Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii37-9; discussion ii40-1.
- (35) Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982;62(3):229-236.
- (36) Brandrup F. Psoriasis in first-degree relatives of psoriatic twins. *Acta Derm Venereol* 1984;64(3):220-226.
- (37) Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974 Feb;109(2):207-211.
- (38) Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986 Jun;13(3):586-592.
- (39) Gladman DD, Farewell VT. HLA studies in psoriatic arthritis: current situation and future needs. *J Rheumatol* 2003 Jan;30(1):4-6.
- (40) Korendowych E, Dixey J, Cox B, Jones S, McHugh N. The Influence of the HLA-DRB1 rheumatoid arthritis shared epitope on the clinical characteristics and radiological outcome of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003 Jan;30(1):96-101.
- (41) Gladman DD, Farewell VT, Rahman P, Schentag CT, Pellett F, Ng CM, et al. HLA-DRB1\*04 alleles in psoriatic arthritis: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Hum Immunol* 2001 Nov;62(11):1239-1244.

- (42) Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998 Apr;25(4):730-733.
- (43) Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 2008 Mar 28;4(3):e1000041.
- (44) Huffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010 Nov;42(11):996-999.
- (45) Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010 Nov;42(11):1000-1004.
- (46) O'Rielly DD, Rahman P. Advances in the genetics of spondyloarthritis and clinical implications. *Curr Rheumatol Rep* 2013 Aug;15(8):347-013-0347-x.
- (47) Rahman P, Elder JT. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012 Feb;39(2):431-433.
- (48) Schrodi SJ. Genome-wide association scan in psoriasis: new insights into chronic inflammatory disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2008 Sep;4(5):565-571.
- (49) Rahman P, Bartlett S, Siannis F, Pellett FJ, Farewell VT, Peddle L, et al. CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet* 2003 Sep;73(3):677-681.
- (50) Giardina E, Novelli G, Costanzo A, Nistico S, Bulli C, Sinibaldi C, et al. Psoriatic arthritis and CARD15 gene polymorphisms: no evidence for association in the Italian population. *J Invest Dermatol* 2004 May;122(5):1106-1107.
- (51) Lascorz J, Burkhardt H, Huffmeier U, Bohm B, Schurmeyer-Horst F, Lohmann J, et al. Lack of genetic association of the three more common polymorphisms of CARD15 with psoriatic arthritis and psoriasis in a German cohort. *Ann Rheum Dis* 2005 Jun;64(6):951-954.

- (52) Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F, et al. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Jul;65(7):919-923.
- (53) Reich K, Huffmeier U, Konig IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007 Jun;56(6):2056-2064.
- (54) Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003 May;48(5):1408-1413.
- (55) Rahman P, Butt C, Siannis F, Farewell VT, Peddle L, Pellett FJ, et al. Association of SEEK1 and psoriatic arthritis in two distinct Canadian populations. *Ann Rheum Dis* 2005 Sep;64(9):1370-1372.
- (56) Rahman P, Sun S, Peddle L, Snelgrove T, Melay W, Greenwood C, et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 Jul;54(7):2321-2325.
- (57) Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD. Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009 Jan;36(1):137-140.
- (58) Filer C, Ho P, Smith RL, Griffiths C, Young HS, Worthington J, et al. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Dec;58(12):3705-3709.
- (59) Huffmeier U, Lascorz J, Bohm B, Lohmann J, Wendler J, Mossner R, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 2009 Feb;129(2):355-358.
- (60) Gonzalez S, Queiro R, Ballina J. Update in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Reumatol Clin* 2012 Mar;8 Suppl 1:S1-6.

- (61) Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007 Jan;6(3):169-175.
- (62) Hwang ES. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation. *Yonsei Med J* 2010 Jul;51(4):484-491.
- (63) Njobvu P, McGill P, Kerr H, Jellis J, Pabee J. Spondyloarthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 1998 Aug;25(8):1553-1559.
- (64) Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000 Jul;27(7):1699-1702.
- (65) Njobvu P, McGill P. Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia. *J Rheumatol* 2005 Jul;32(7):1299-1304.
- (66) Lopez-Larrea C, Njobvu PD, Gonzalez S, Blanco-Gelaz MA, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A. The HLA-B\*5703 allele confers susceptibility to the development of spondylarthropathies in Zambian human immunodeficiency virus-infected patients with slow progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 2005 Jan;52(1):275-279.
- (67) Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, Braun J, Davis JC, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol* 2007 Aug;34(8):1740-1745.
- (68) Helliwell PS, GRAPPA Group. GRAPPA--Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Stockholm, May/June 2006. *J Rheumatol* 2007 Jan;34(1):214-219.
- (69) Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol* 2009 Dec;36(12):2744-2750.
- (70) Fernandez-Sueiro JL. The challenge and need of defining axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009 Dec;36(12):2633-2634.

- (71) Fernandez Sueiro JL, Gonzalez Diaz De Rabago E. Axial psoriatic arthritis. *Reumatol Clin* 2010 Mar;6 Suppl 1:22-24.
- (72) Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:57-70.
- (73) Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001 Jun;26(4):314-320.
- (74) Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum* 2002 Jun;31(6):413-418.
- (75) Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul;68(7):1131-1135.
- (76) Marsico F, Parente A, Paolillo S, Casaretti L, Lo Iudice F, Pirozzi E, et al. Cardiovascular risk in systemic inflammatory diseases. *G Ital Cardiol (Rome)* 2013 Jul-Aug;14(7-8):517-525.
- (77) Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Aug;27 Suppl 3:12-29.
- (78) Costa L, Caso F, D'Elia L, Atteno M, Peluso R, Del Puente A, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol* 2012 Apr;31(4):711-715.
- (79) Mok CC, Ko GT, Ho IY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* , 2011;63:195-202 .
- (80) Favarato MH, Mease P, Goncalves CR, Goncalves Saad C, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014 Jan 30.

- (81) Puato M, Ramonda R, Doria A, Rattazzi M, Faggini E, Balbi G, et al. Impact of hypertension on vascular remodeling in patients with psoriatic arthritis. *J Hum Hypertens* 2014 Feb;28(2):105-110.
- (82) Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013 Feb;72(2):211-216.
- (83) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14):1769-1818.
- (84) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press* 2013 Jun 18.
- (85) Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P. Circulating immune complexes, serum immunoglobulins, and acute phase proteins in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981 Feb;40(1):66-69.
- (86) Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998 Jun;41(6):1103-1110.
- (87) Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991 Oct;30(5):339-345.
- (88) Calzavara PG, Cattaneo R, Franceschini F, Tosoni C, Martinelli M, Carlino A. Antinuclear antibodies in psoriatic arthritis and its subgroups. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:31-32.
- (89) Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2008 Jul;35(7):1426-1430.

- (90) Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995 Apr;39(3):315-325.
- (91) Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989 Oct;46(10):1121-1123.
- (92) Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003 Dec 16;1:79.
- (93) Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993 Mar-Apr;42(2):93-99.
- (94) Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Sep;68(9):1387-1394.
- (95) Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii49-54.
- (96) Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol* 2002 Feb;21(1):10-13.
- (97) Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum* 2004 Jun 15;51(3):311-315.
- (98) Fernandez-Sueiro JL, Willisich A, Pertega-Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez C, Galdo F, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Mar 15;61(3):386-392.
- (99) Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flipo RM, Saraux A, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis:

development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007 Jul;74(4):330-337.

(100) Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005 Aug;64(8):1150-1157.

(101) Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006 Oct;65(10):1373-1378.

(102) Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997 Mar;24(3):511-517.

(103) Husted JA, Gladman DD, Cook RJ, Farewell VT. Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998 Nov;25(11):2146-2155.

(104) McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 Feb;63(2):162-169.

(105) Torre J, Rodriguez A, Arribas J, Ballina J, Riestra J, Lopez C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol*. 1991 245-50;30. 1991.

(106) Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 Jan;62(1):68-70.

(107) van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii61-4.



- (108) Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol* 2002 Feb;8(1):23-29.
- (109) Fitzgerald O, Ritchlin CT, Mease PJ. Biomarkers of radiographic progression in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2011 annual meeting. *J Rheumatol* 2012 Nov;39(11):2189-2192.
- (110) FitzGerald O, Mease PJ. Biomarkers: project update from the GRAPPA 2012 annual meeting. *J Rheumatol* 2013 Aug;40(8):1453-1454.
- (111) Fitzgerald O, Chandran V. Update on biomarkers in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012 Feb;39(2):427-430.
- (112) Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995 Apr;22(4):675-679.
- (113) Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999 Nov;26(11):2409-2413.
- (114) Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007 Mar;66(3):370-376.
- (115) Ros Exposito S, Rodriguez Moreno J, Gomez Vaquero C, Campoy Reolid E, Roig Escofet D. Prognostic factors in the evolution of psoriatic arthritis. *Med Clin (Barc)* 1997 Feb 1;108(4):133-135.
- (116) Fernandez Sueiro JL, Lema Gontad JM. Prognostic factors in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin* 2012 Mar;8 Suppl 1:S7-9.
- (117) Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Jul;62(7):970-976.

- (118) Fernandez Sueiro JL, Juanola Roura X, Canete Crespillo Jde D, Torre Alonso JC, Garcia de Vicuna R, Queiro Silva R, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin* 2011 May-Jun;7(3):179-188.
- (119) Mease P. Update on treatment of psoriatic arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012;70(3):167-171.
- (120) Canete JD, Dauden E, Queiro R, Aguilar MD, Sanchez-Carazo JL, Carrascosa JM, et al. Recommendations for the Coordinated Management of Psoriatic Arthritis by Rheumatologists and Dermatologists: A Delphi Study. *Actas Dermosifiliogr* 2013 Sep 3.
- (121) Lopez-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Psoriatic Arthritis: An Update. *Actas Dermosifiliogr* 2014 Mar 24.
- (122) Kavanaugh AF, Ritchlin CT, GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006 Jul;33(7):1417-1421.
- (123) Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006 Jul;33(7):1431-1434.
- (124) Nash P. Assessment and treatment of psoriatic spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2009 Aug;11(4):278-283.
- (125) Carmona Ortells L, Loza Santamaria E, grupo ESPOGUIA. Management of spondyloarthritis (ESPOGUIA): methodology and general data from the document. *Reumatol Clin* 2010 Mar;6 Suppl 1:1-5.
- (126) Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):319-326.
- (127) Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a

multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004 Jun;50(6):1939-1950.

(128) Kaltwasser JP, Behrens F. Leflunomide: long-term clinical experience and new uses. *Expert Opin Pharmacother* 2005 May;6(5):787-801.

(129) Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Jun;64(6):859-864.

(130) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000 Jul 29;356(9227):385-390.

(131) Mease PJ. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005 Nov;5(11):1491-1504.

(132) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005 Oct;52(10):3279-3289.

(133) Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007 Feb;56(2):476-488.

(134) Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2007 Feb;66(2):163-168.

(135) Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis

who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007 May;34(5):1040-1050.

(136) Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009 Apr;60(4):976-986.

(137) Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011 Apr;63(4):939-948.

(138) Mease PJ, Reich K, Alefacept in Psoriatic Arthritis Study Group. Alefacept with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2009 Mar;60(3):402-411.

(139) Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007 Mar-Apr;11(2):57-66.

(140) Chandler DJ, Bewley A. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014 Mar;7(2):111-121.

(141) Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014 Feb 19.

(142) Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012 Oct;64(10):3156-3167.

- (143) Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, Lehmann C, Haase I, Perniok A, et al. An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol* 2010 Oct;29(10):1169-1173.
- (144) Dunn SE, Ousman SS, Sobel RA, Zuniga L, Baranzini SE, Youssef S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha expression in T cells mediates gender differences in development of T cell-mediated autoimmunity. *J Exp Med* 2007 Feb 19;204(2):321-330.
- (145) Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Tohyama M, et al. PPAR gamma is an important transcription factor in 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3-induced involucrin expression. *J Dermatol Sci* 2008 Apr;50(1):53-60.
- (146) Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S, et al. PPARgamma mediates innate immunity by regulating the 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induced hBD-3 and cathelicidin in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2010 Dec;60(3):179-186.
- (147) Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, Zeigler ME, Pershadsingh HA, Benson SC, et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol* 2000 May;136(5):609-616.
- (148) Moulin D, Bianchi A, Boyault S, Sebillaud S, Koufany M, Francois M, et al. Rosiglitazone induces interleukin-1 receptor antagonist in interleukin-1beta-stimulated rat synovial fibroblasts via a peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):759-769.
- (149) Boyd AS. Thiazolidinediones in dermatology. *Int J Dermatol* 2007 Jun;46(6):557-563.
- (150) Pershadsingh HA, Sproul JA, Benjamin E, Finnegan J, Amin NM. Treatment of psoriasis with troglitazone therapy. *Arch Dermatol* 1998 Oct;134(10):1304-1305.

- (151) Pershadsingh HA. Pharmacological peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands: emerging clinical indications beyond diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 1999 Nov;8(11):1859-1872.
- (152) Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Gupta M, Kumar B, Sandhu K. Pilot trial: Pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis (the P6). *Int J Dermatol* 2005 Apr;44(4):328-333.
- (153) Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2009 Apr;145(4):387-393.
- (154) Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med* 2012 Dec;17(6):171-176.
- (155) Shahin D, Toraby EE, Abdel-Malek H, Boshra V, Elsamanoudy AZ, Shaheen D. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist (pioglitazone) and methotrexate on disease activity in rheumatoid arthritis (experimental and clinical study). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2011 Feb 7;4:1-10.
- (156) Bongartz T, Coras B, Vogt T, Scholmerich J, Muller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jan;44(1):126-129.
- (157) Lima Ede A, Lima MM, Marques CD, Duarte AL, Pita Ida R, Pita MG. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPARs): a promising prospect in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *An Bras Dermatol* 2013 Nov-Dec;88(6):1029-1035.
- (158) Jalil SF, Ahmed I, Gauhar Z, Ahmed M, Malik JM, John P, et al. Association of Pro12Ala (rs1801282) variant of PPAR gamma with Rheumatoid Arthritis in a Pakistani population. *Rheumatol Int* 2013 Apr 30.

- (159) El-Sohemy A, Cornelis MC, Park YW, Bae SC. Catalase and PPARgamma2 genotype and risk of rheumatoid arthritis in Koreans. *Rheumatol Int* 2006 Mar;26(5):388-392.
- (160) Al-Jarallah KF, Shehab DK, Haider MZ. Prevalence of the Pro12Ala missense mutation in the PPARG2 gene in Kuwaiti patients with primary knee osteoarthritis. *Ann Saudi Med* 2011 Jan-Feb;31(1):35-39.
- (161) Cheng S, Afif H, Martel-Pelletier J, Benderdour M, Pelletier JP, Hilal G, et al. Association of polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2006 Oct;65(10):1394-1397.
- (162) Butt C, Gladman D, Rahman P. PPAR-gamma gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006 Aug;33(8):1631-1633.
- (163) Bowes J, Ho P, Flynn E, Salah S, McHugh N, FitzGerald O, et al. Investigation of IL1, VEGF, PPARG and MEFV genes in psoriatic arthritis susceptibility. *Ann Rheum Dis* 2012 Feb;71(2):313-314.
- (164) Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Katsikis P, Feldmann M, et al. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992 Dec;31(12):801-809.
- (165) Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum* 2000 Dec;43(12):2619-2633.
- (166) Lettesjo H, Nordstrom E, Strom H, Nilsson B, Glinghammar B, Dahlstedt L, et al. Synovial fluid cytokines in patients with rheumatoid arthritis or other arthritic lesions. *Scand J Immunol* 1998 Sep;48(3):286-292.
- (167) Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998 Aug;25(8):1544-1552.

- (168) Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997 Mar;24(3):518-523.
- (169) Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012 Aug;11(8):633-652.
- (170) Ohmura K, Johnsen A, Ortiz-Lopez A, Desany P, Roy M, Besse W, et al. Variation in IL-1beta gene expression is a major determinant of genetic differences in arthritis aggressivity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Aug 30;102(35):12489-12494.
- (171) Cox A, Camp NJ, Cannings C, di Giovine FS, Dale M, Worthington J, et al. Combined sib-TDT and TDT provide evidence for linkage of the interleukin-1 gene cluster to erosive rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 1999 Sep;8(9):1707-1713.
- (172) Johnsen AK, Plenge RM, Butty V, Campbell C, Dieguez-Gonzalez R, Gomez-Reino JJ, et al. A broad analysis of IL1 polymorphism and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Jul;58(7):1947-1957.
- (173) Harrison P, Pointon JJ, Chapman K, Roddam A, Wordsworth BP. Interleukin-1 promoter region polymorphism role in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of IL-1B-511A/G variant reveals association with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Dec;47(12):1768-1770.
- (174) Emonts M, Hazes MJ, Houwing-Duistermaat JJ, van der Gaast-de Jongh CE, de Vogel L, Han HK, et al. Polymorphisms in genes controlling inflammation and tissue repair in rheumatoid arthritis: a case control study. *BMC Med Genet* 2011 Mar 7;12:36-2350-12-36.
- (175) Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T, et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008 Sep;67(9):1305-1309.



- (176) Stern AG, de Carvalho MR, Buck GA, Adler RA, Rao TP, Disler D, et al. Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta. *Osteoarthritis Cartilage* 2003 Jun;11(6):394-402.
- (177) Moxley G, Meulenbelt I, Chapman K, van Duijn CM, Slagboom PE, Neale MC, et al. Interleukin-1 region meta-analysis with osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 Feb;18(2):200-207.
- (178) Jotanovic Z, Etokebe GE, Mihelic R, Heiland Karvatn M, Mulac-Jericevic B, Tijanic T, et al. Hip osteoarthritis susceptibility is associated with IL1B -511(G>A) and IL1 RN (VNTR) genotypic polymorphisms in Croatian Caucasian population. *J Orthop Res* 2011 Aug;29(8):1137-1144.
- (179) Jotanovic Z, Etokebe GE, Mihelic R, Kaarvatn MH, Mulac-Jericevic B, Tijanic T, et al. IL1B -511(G>A) and IL1RN (VNTR) allelic polymorphisms and susceptibility to knee osteoarthritis in Croatian population. *Rheumatol Int* 2012 Jul;32(7):2135-2141.
- (180) Tarlow JK, Cork MJ, Clay FE, Schmitt-Egenolf M, Crane AM, Stierle C, et al. Association between interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene polymorphism and early and late-onset psoriasis. *Br J Dermatol* 1997 Jan;136(1):147-148.
- (181) Reich K, Mossner R, Konig IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002 Jan;118(1):155-163.
- (182) Eklund C, Jahan F, Pessi T, Lehtimaki T, Hurme M. Interleukin 1B gene polymorphism is associated with baseline C-reactive protein levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw* 2003 Jul-Sep;14(3):168-171.
- (183) Ravindran JS, Owen P, Lagan A, Lewis J, Korendowych E, Welsh K, et al. Interleukin 1alpha, interleukin 1beta and interleukin 1 receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jan;43(1):22-26.

- (184) Peddle L, Butt C, Snelgrove T, Rahman P. Interleukin (IL) 1alpha, IL1beta, IL receptor antagonist, and IL10 polymorphisms in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Jul;64(7):1093-1094.
- (185) Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001 Mar 22;344(12):907-916.
- (186) Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009 Feb;68(2):175-182.
- (187) Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2009 Jan-Feb;27(1):120-123.
- (188) Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998 Oct 1;102(7):1369-1376.
- (189) Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1992 Feb;87(2):183-189.
- (190) Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M, Gawronska-Szklarz B, Herczynska M. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005 Mar-Apr;34(2):109-113.
- (191) Ceccarelli F, Perricone C, Fabris M, Alessandri C, Iagnocco A, Fabro C, et al. Transforming growth factor beta 869C/T and interleukin 6 -174G/C polymorphisms relate to the severity and progression of bone-erosive damage detected by ultrasound in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011 Jul 8;13(4):R111.
- (192) Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with

cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. *Atherosclerosis* 2009 May;204(1):178-183.

(193) Lopez-Mejias R, Garcia-Bermudez M, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S, Perez-Esteban S, Miranda-Filloo JA, et al. Lack of association between IL6 single nucleotide polymorphisms and cardiovascular disease in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011 Dec;219(2):655-658.

(194) Wang C, Pan HF, Ye DQ. Is transforming growth factor beta always necessary for generation of pathogenic Th17 cells in autoimmune disease? Comment on the article by Morita et al. *Arthritis Rheum* 2011 May;63(5):1467; author reply 1467-8.

(195) Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jun 14.

(196) Sambrook J, et al. *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory 1989.

(197) Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010 Oct;13(4):300-317.

(198) Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Vignone L, Cosentini E, Minerva A, et al. The clinical spectrum of psoriatic spondylitis. *Br J Rheumatol* 1988 Apr;27(2):133-137.

(199) Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jun;43(6):790-794.

(200) Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999 Aug;26(8):1752-1756.

- (201) Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.
- (202) Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol* 2006 Sep-Oct;24(5):438-447.
- (203) Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008 May;47(5):718-723.
- (204) Taylor WJ, Zmierzak HG, Helliwell PS. Problems with the definition of axial and peripheral disease patterns in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005 Jun;32(6):974-977.
- (205) Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007 Dec;9(6):455-460.
- (206) Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med* 1977 Oct;46(184):411-425.
- (207) Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol* 1999 Apr;28(4):196-201.
- (208) Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988 May;47(5):386-393.
- (209) Mease PJ, Garg A, Gladman DD, Helliwell PS. Development of simple clinical criteria for the definition of inflammatory arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. *J Rheumatol* 2013 Aug;40(8):1442-1445.
- (210) Fernandez Sueiro JL. In Process Citation. *Reumatol Clin* 2007 Nov;3(6):243-244.
- (211) Leeb BF, Andel I, Sautner J, Fassel C, Nothnagl T, Rintelen B. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007 Mar 15;57(2):256-260.

(212) Ujfalussy I, Koo E. Measurement of disease activity in psoriatic arthritis. Extended report. *Z Rheumatol* 2003 Feb;62(1):60-65.

(213) Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2011 Apr;40(5):398-406.

(214) Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol* 2011 May;38(5):898-903.

(215) Dalbeth N, Dockerty JL, Williamson L. Influence of HLA-B27 on the clinical presentation of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003 Nov;30(11):2511; author reply 2511-2.

(216) Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med* 1993 Feb;16(1):1-7.

(217) Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med* 1992 Aug;15(4):371-375.

(218) Queiro R, Torre JC, Gonzalez S, Lopez-Larrea C, Tinture T, Lopez-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003 Mar;30(3):505-507.

(219) Gouni-Berthold I, Giannakidou E, Muller-Wieland D, Faust M, Kotzka J, Berthold HK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are not associated with hypertension in diabetes mellitus type 2. *J Hypertens* 2005 Feb;23(2):301-308.

(220) Zhang R, Wang J, Yang R, Sun J, Chen R, Luo H, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis. *Gene* 2014 Feb 1;535(1):79-87.

(221) Bener A, Darwish S, Al-Hamaq AO, Mohammad RM, Yousafzai MT. Association of PPARgamma2 gene variant Pro12Ala polymorphism with hypertension and obesity in the aboriginal Qatari population known for being consanguineous. *Appl Clin Genet* 2013 Oct 24;6:103-111.

(222) Lu Z, Dong B, Mo X, Chen T, Wu H, Zhang Y, et al. Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma 2 associated with essential hypertension in Chinese nonagenarians/centenarians. *Exp Gerontol* 2008 Dec;43(12):1108-1113.

## **12 ANEXOS**

## ANEXO 1

### Criterios CASPAR (Classification of psoriatic arthritis)

Para cumplir los criterios de CASPAR el paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular(periférica, espinal, o entesítica) con > 3 puntos en cualquiera de las cinco categorías siguientes:

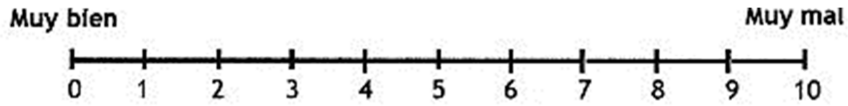
1. Presencia actual de psoriasis, historia personal de psoriasis o historia familiar de psoriasis: la presencia actual de psoriasis se define como la presencia de psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo. La historia personal de psoriasis se define como una historia de psoriasis que puede obtenerse del paciente, médico de cabecera, dermatólogo, reumatólogo y otro personal sanitario cualificado; la historia familiar de psoriasis se define como una historia de psoriasis en un familiar de primer grado o segundo grado de acuerdo a lo referido por el paciente.
2. Distrofia psoriásica ungueal incluyendo onicolisis, pitting e hiperqueratosis observada en la exploración actual.
3. Prueba negativa para la presencia de factor reumatoide determinado por cualquier método excepto látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría y los valores serán los del laboratorio de referencia.
4. Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.
5. Evidencia radiográficas de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de las articulaciones. Se define como una osificación mal definida ( excluyendo osteofitos) en radiografías simples de las manos o pies.



ANEXO 2

**VALORACIÓN DEL DAS-28**

**EVA: evaluación global de la enfermedad en la última semana:**




NAD: .....

EVA Global: .....

NAT: .....

**DOLOR**

Pulgar Pulgar

Nº ARTICULACIONES DOLOROSAS:  / 28

Nº ARTICULACIONES DOLOROSAS:  / 44

**TUMEFACCION**

Pulgar Pulgar

Nº ARTICULACIONES TUMEFACTAS:  / 28

Nº ARTICULACIONES TUMEFACTAS:  / 44

VES

DAS-28

$$DAS28 = 0.56*\sqrt{(t28)} + 0.28*\sqrt{(sw28)} + 0.70*\ln(ESR) + 0.014*GH$$

## ANEXO 3

## BASDAI

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta ( ejemplo  10 )  
 Todas las preguntas se refieren a la **última semana**.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 ausente muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en **cuello, espalda o caderas** debido a su enfermedad?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 ausente muy intenso

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en **otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas**?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 ausente muy intenso

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 ausente muy intenso

5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 ausente muy intensa

6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 0 horas 1 hora 2 horas o más

BASDAI

$$\text{BASDAI} = 0.2 \times [1 + 2 + 3 + 4 + (5 + 6 / 2)]$$

## **ANEXO 4**

### **BASRI**

#### **Columna cervical**

**0:** NORMAL: sin cambios

**1:** POSIBLE: sin cambios definitivos

**2:** LEVE: cualquier número de erosiones, cuadraturas, esclerosis con o sin sindesmofitos en  $\leq$  2 vértebras

**3:** MODERADA: sindesmofitos en  $\geq$  3 vértebras con o sin fusión implicando 2 vértebras.

**4:** SEVERA: Fusión implicando  $\geq$  3 vértebras

#### **Columna lumbar**

**0:** NORMAL: sin cambios

**1:** POSIBLE: sin cambios definitivos

**2:** LEVE: cualquier número de erosiones, cuadraturas, esclerosis con o sin sindesmofitos en  $\leq$  2 vértebras

**3:** MODERADA: sindesmofitos en  $\geq$  3 vértebras con o sin fusión implicando 2 vértebras.

**4:** SEVERA: Fusión implicando  $\geq$  3 vértebras

#### **Sacroiliacas**

**0:** NORMAL: sin cambios

**1:** SOSPECHA: sin anormalidades específicas

**2:** POSIBLE: pérdida de los límites de la articulación y mínima esclerosis o erosión.

**3:** MODERADA: esclerosis definida, erosiones y comienzo de puentes óseos o sindesmofitos

**4:** ANQUILOSIS: Fusión articular

### ANEXO 5: PASI calculation and body diagram

Complete this section if your patient has severe chronic plaque psoriasis of the whole body

#### Patient details

First Name

Family Name

#### Dermatologist details

Dermatologist's name

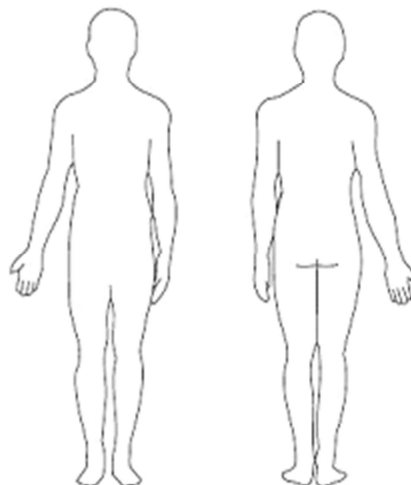
Date of assessment  /  /

Dermatologist's signature

A Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is a quantitative rating scale for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance. Please complete all sections of the table and shade in the affected areas on the body diagrams below.

Plaque characteristic	Rating score	Body region (and weighting factor)			
		Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight				
Thickness	2 = Moderate 3 = Severe				
Scaling	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each of the body regions to give 4 separate sub totals.					
Sub Totals		A1=	A2=	A3=	A4=
Multiply each subtotal by amount of body surface area represented by that region i.e. A1 x 0.1 for head, A2 x 0.2 for upper limbs, A3 x 0.3 for trunk, A4 x 0.4 for lower limbs to give a value B1, B2, B3 and B4 for each body region respectively					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Degree of Involvement as % for each body region affected (score each region with score between 0-6)	0 = None				
	1 = 1-9% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%				
For each body region multiply sub total B1, B2, B3 and B4 by the score (0-6) of the % of body region involved to give 4 subtotals C1, C2, C3 and C4					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
The patient's PASI score is the sum of C1+C2+C3+C4				PASI=	

Please shade in the affected areas



ANEXO 6: Versión Española del Health Assessment Questionnaire HAQ

	Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	
Vestirse y abotonarse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	F	F	F	F	0 0.000
	2) Enjabonarse la cabeza?	F	F	F	F	1 0.125
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	F	F	F	F	2 0.250
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	F	F	F	F	3 0.375
Comer	5) Cortar un filete de carne?	F	F	F	F	4 0.500
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	F	F	F	F	5 0.625
	7) Servirse la bebida?	F	F	F	F	6 0.750
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	F	F	F	F	7 0.875
	9) Subir cinco escalones?	F	F	F	F	8 1.000
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	F	F	F	F	9 1.125
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	F	F	F	F	10 1.250
	12) Ducharse?	F	F	F	F	11 1.375
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	F	F	F	F	12 1.500
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	F	F	F	F	13 1.625
Previsión	15) Abrir la puerta de un coche?	F	F	F	F	14 1.750
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	F	F	F	F	15 1.875
	17) Abrir y cerrar los grifos?	F	F	F	F	16 2.000
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	F	F	F	F	17 2.125
	19) Entrar y salir de un coche?	F	F	F	F	18 2.250
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	F	F	F	F	19 2.375
						20 2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> .. Vestirse, asearse | <input type="checkbox"/> .. Caminar, pasear  | <input type="checkbox"/> .. Abrir y cerrar cosas (presión) |
| <input type="checkbox"/> .. Levantarse        | <input type="checkbox"/> .. Higiene personal | <input type="checkbox"/> .. Recados y tareas de casa       |
| <input type="checkbox"/> .. Comer             | <input type="checkbox"/> .. Alcanzar         |  |

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> .. Cubiertos de mango ancho                   | <input type="checkbox"/> .. Abridor para tarros previamente abiertos |
| <input type="checkbox"/> .. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas |  |
| <input type="checkbox"/> .. Asiento o barra especial para el baño      |  |
| <input type="checkbox"/> .. Asiento alto para el retrete               |  |

## Puntuación del cuestionario de discapacidad HAQ

**Primero.** En cada una de las 8 áreas (vestirse y asearse, levantarse, comer,...) del cuestionario escoger la **puntuación más alta** de los 2 ó 3 ítems que la componen, por lo que se obtienen 8 puntuaciones. Así, los 20 ítems iniciales quedan reducidos a 8.

Ejemplo,

Si en el área **c) comer** el enfermo ha contestado lo siguiente:

**¿Es usted capaz de...**

- |                                     |                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1.- Cortar un filete de carne?      | [1] (con alguna dificultad) |
| 2.- Abrir un cartón de leche nuevo? | [2] (con mucha dificultad)  |
| 3.- Servirse la bebida?             | [0] (sin dificultad)        |

La puntuación elegida será dos [2]. Es decir, el valor más alto de los tres ítems que componen el área c) comer.

**En todas las áreas en que se obtenga una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras.**

**Segundo.** Mirar las preguntas correctoras. Muchas personas se confunden en este punto. La labor se facilita si se comprende el significado de las preguntas correctoras. Su finalidad es evitar puntuaciones demasiado bajas que se producen si la enferma responde que hace sus actividades sin dificultad [0] o con alguna dificultad [1], pero reconoce que precisa ayuda de otra persona o algún tipo de utensilio o ayuda técnica para realizar esas mismas actividades.

Si un área obtiene una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras. Pero si en esa área se obtiene una puntuación, de [0] ó [1], se deberá corregir la puntuación si la enferma contestó que precisaba de la **ayuda de otra persona** o de algún **utensilio** para realizar cualquiera de las actividades incluidas en dicha área –basta con que sólo sea una–. En ese caso la puntuación inicial del área de [0] ó [1] se convierte en [2], pero nunca en [3].

Ejemplo,

Si en el área **“d) caminar”** el enfermo ha contestado:

**¿Es usted capaz...**

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1.- Caminar fuera de casa por un terreno llano? | [0] (sin dificultad)        |
| 2.- Subir cinco escalones?                      | [1] (con alguna dificultad) |

Pero más abajo ha indicado que utiliza muletas, la puntuación del área “caminar” será [2] en vez de [1].

**Tercero. Calcular la media.** Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas: a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades. Esa será la puntuación final del cuestionario de capacidad funcional HAQ.

La puntuación del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 7 u 6 áreas restantes se dividiría por 7 u 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres [0-3]. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, carece de validez.

## ANEXO 7

### CUESTIONARIO “SF-12” SOBRE EL ESTADO DE SALUD

**INSTRUCCIONES:** Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1	2	3
	Sí, me limita mucho	Sí, Me limita un poco	No, no me limita nada
2. <b>Esfuerzos moderados</b> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Subir <b>varios</b> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo <b>menos</b> de lo que hubiera querido hacer?	1 SÍ	2 NO
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tuvo que <b>dejar de hacer algunas tareas</b> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
|   | <b>1</b>                 | <b>2</b>                 |
|   | <b>SÍ</b>                | <b>NO</b>                |
| 6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Durante <u>las 4 últimas semanas</u> , ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas) |                          |                          |

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>1</b>                 | <b>2</b>                 | <b>3</b>                 | <b>4</b>                 | <b>5</b>                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Nada</b>              | <b>Un poco</b>           | <b>Regular</b>           | <b>Bastante</b>          | <b>Mucho</b>             |

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

- |                                    |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                    | <b>1</b>                 | <b>2</b>                 | <b>3</b>                 | <b>4</b>                 | <b>5</b>                 | <b>6</b>                 |
|                                    | <b>Siempre</b>           | <b>Casi siempre</b>      | <b>Muchas veces</b>      | <b>Algunas veces</b>     | <b>Sólo alguna vez</b>   | <b>Nunca</b>             |
| 9. se sintió calmado y tranquilo?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. tuvo mucha energía?            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. se sintió desanimado y triste? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>1</b>                 | <b>2</b>                 | <b>3</b>                 | <b>4</b>                 | <b>5</b>                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Siempre</b>           | <b>Casi siempre</b>      | <b>Algunas veces</b>     | <b>Sólo alguna vez</b>   | <b>Nunca</b>             |



## ANEXO 8

### SHARP-VAN DER HEIJDE MODIFICADO PARA APS

Puntuación para las **erosiones**

PUNTUACIÓN	HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS
0	No erosiones
1	Erosión discreta
2	Erosión grande que no pasa la línea media
3	Erosión grande que pasa la línea media

Puntuación del **espacio articular**

PUNTUACIÓN	HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS
0	Normal
1	Pinzamiento articular mínimo o asimétrico de hasta el 25%
2	Pinzamiento articular confirmado con pérdida de hasta el 50% del espacio normal
3	Pinzamiento articular con pérdida de entre 50-99% del espacio articular o subluxación
4	Ausencia del espacio articular, presunta evidencia de anquilosis, luxación completa

- Las articulaciones evaluables para erosiones son: en la extremidad superior, 10 IFD/IFP, 10 MCF, los 2 primeros MTC, 2 radios, 2 cúbitos, 2 trapecios y 2 trapezoides; en los pies se evalúan, 10 MTF, IF de ambos primeros dedos.

- El espacio articular se mide en 10 IFD/IFP, 10 MCF, 2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> CMC, 2 trapecio-escafoideas, 2 escafo-semilunar-grande, 2 radiocarpiana, y en pies, 10 MTF y 2 IF de dedos gordos.

La máxima puntuación para las erosiones es de 5 en las articulaciones de las manos y de 10 en las de los pies. La osteolisis y el fenómeno del lápiz-copa se miden aparte y obtienen la máxima puntuación de erosiones y pinzamiento articular. A cada articulación se le puntúa con el valor mayor de los hallazgos que presente (erosiones y espacio articular). La puntuación máxima es de 200 para las erosiones de la mano y de 120 para las erosiones de los pies, y la puntuación máxima para el espacio articular es de 160 para las manos y de 48 para los pies. Por ello, la puntuación total máxima posible es de 528. A mayor puntuación mayor daño radiológico.

## **ANEXO 9**

### **SASSSm ( Stroke Ankylosing Spondylitis Spine Score)**

#### **Columna cervical**

- 0:** normal
- 1:** erosión, cuadratura o esclerosis
- 2:** Sindesmofitos en inicio (sin fusión)
- 3:** Sindesmofitos formando puentes

#### **Columna lumbar**

- 0:** normal
- 1:** erosión, cuadratura o esclerosis
- 2:** Sindesmofitos en inicio (sin fusión)
- 3:** Sindesmofitos formando puentes

**ANEXO 10****CONSENTIMIENTO INFORMADO/ESTUDIO GENÉTICO**

NOMBRE Y APELLIDOS.....

DNI.....Nº HISTORIA.....

MÉDICO QUE INFORMA.....

Ha recibido información verbal y escrita sobre el estudio genético que se va a realizar sobre Enfermedad de Crohn.

De acuerdo con esta información he entendido que:

1. Se me va a extraer una muestra de sangre para realizar un estudio genético.
2. El objeto de dicho estudio es analizar genes que estén implicados en la Enfermedad de Crohn, que puedan tener relación con un peor curso de la enfermedad y con la respuesta a ciertos fármacos (biológicos).
3. Debido a la complejidad de estos genes, los estudios pueden demorarse más de un año.
4. Se me informará de los resultados del estudio a mí y/o a las personas por mí autorizadas.
5. Se guardará la confidencialidad de los resultados del estudio, pudiéndose utilizar los datos para estudios epidemiológicos.
6. Si es mi decisión, puedo ejercer el derecho de anular el consentimiento y/o decidir no saber el resultado, así como solicitar que se destruyan las muestras extraídas.

Leído el documento consiento que se me extraiga una muestra de sangre para realizar el Estudio Genético de los genes implicados en la Enfermedad de Crohn.

En Salamanca, a..... de..... de

Firma del paciente

Firma del médico

