

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y FARMACIA



FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS. PAPEL DE ADALIMUMAB Y ETANERCEPT EN RÉGIMEN DE ESPACIAMIENTO DE DOSIS.

TESIS DOCTORAL presentada para la obtención del grado de Doctor en Farmacia por D. JOAN SANFELIU GARCÍA

Directores/as:

Dr. D. Julio Cortijo Gimeno

Dra. Dña. Pilar Blasco Segura

Dr. D. Javier Milara Paya

Valencia, Junio 2020



Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Dr. D. **Julio Cortijo Gimeno**, Catedrático Numerario de Universidad adscrito al Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia.

Dra. **Pilar Blasco Segura**, Jefa del Servicio de Farmacia del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Dr. D. **Javier Milara Paya**, Farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada “Farmacocinética y farmacogenética en enfermedades reumáticas. Papel de Adalimumab y Etanercept en régimen de espaciamiento de dosis.” ha sido realizada bajo nuestra dirección por D. Joan Sanfeliu García, licenciado en Farmacia, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se haya concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Valencia, 30 de junio de 2020

Fdo. Dr. D. Julio Cortijo Gimeno

Fdo. Dra. Dña. Pilar Blasco Segura

Fdo. Dr. D. Javier Milara Paya

“Siempre hay que encontrar el tiempo para agradecer a las personas que hacen una diferencia en nuestras vidas”.—John F. Kennedy

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, directamente o indirectamente, han contribuido a hacer posible la realización de este trabajo.

A mi tutor y director, el Dr. D. Julio Cortijo Gimeno, por darme su apoyo y confianza para empezar, seguir y finalizar mi trabajo de tesis doctoral.

A mi directora, la Dra. Dña. Pilar Blasco Segura, por su apoyo constante, su comprensión y el afecto que siempre me ha demostrado.

A mi director, el Dr. D. Javier Milara Paya, que sin duda alguna, él es el artífice de que haya empezado, continuado y acabado mi trabajo de tesis doctoral. Sin él este trabajo nunca habría visto la luz.

A todo el personal del servicio de Reumatología por su inestimable ayuda a la hora de la inclusión de pacientes y la recogida de datos y muestras.

A todo el personal de la Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia por su constante ayuda en la parte experimental.

A la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria al contribuir de manera directa en la realización de este trabajo con ayudas económicas destinadas a la investigación.

A toda mi familia por el apoyo incondicional que siempre me han dado en todas las etapas y aspectos de mi vida. Quiero hacer una mención especial a mis padres porque siempre han estado ahí cuando y donde más les he necesitado.

Y por último quiero agradecerlo a ti, Macarena, mi compañera de viaje y mi inspiración en la vida para ser mejor profesional, mejor amigo y mejor persona.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACPA: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados

ACR: American College of Rheumatology

ADA: anticuerpos dirigido contra fármaco biológico

ADAMTS: desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIJ: artritis idiopática juvenil

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AMP: adenosina monofosfato desaminasa

ANKRD: proteína de repetición que contiene el dominio anquirina

APs: artritis psoriásica

AR: artritis reumatoide

ARN: ácido ribonucleico

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ATIC: 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formil transferasa

β 2m: beta 2 microglobulina

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

BCR: receptor de células B

BMP: proteína morfogenética ósea

BTK: tirosina quinasa de Bruton

C2C: escisión de colágeno tipo II

CAPS: síndrome autoinflamatorio asociado a criopirinas

CarP: proteína carbamilada

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CC: quimioquina

CD: cluster de diferenciación

CDL: ligando de cluster de diferenciación

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

CI: Comisión de Investigación

CMG: proteína del gen de la morfogénesis capilar

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

CNTN: contactina

COX: ciclooxigenasa

CPA: célula presentadora de antígenos

CPDAI: Composite Psoriatic Disease Activity Index

CPII: pro-péptido C de la síntesis de colágeno tipo II

CQ: cloroquina

CRD: cuaderno de recogida de datos

CRH: hormona liberadora de corticotropina

CsK: proteína tirosina quinasa CsK

Ct: Ciclo Umbral

CTLA: antígeno de linfocito T citotóxico

CV: cardiovascular

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis

DAS28: Disease Activity Score 28

DEA: disminución del espacio articular

DEPC: agua dietilpirocarbonato

DHFR: dihidrofolato reductasa

DHODH: dihidroorotato deshidrogenasa humana

DKK: Dickkopf

EA: espondilitis anquilosante

EBV: virus Epstein Barr

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

E.E.U.U.: Estados Unidos

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPA-SP: estudio posautorización observacional de seguimiento prospectivo

ERAP: aminopeptidasa de retículo endoplasmático

EsA: espondiloartropatía

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: escala visual analógica

EXOSC1: componente 1 del exosoma

EYA4: coactivador transcripcional de fosfatasa 4

FAM: 6-carboxifluoresceína

FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad

Fc: fracción constante de Ig

FCR: receptor de la fracción Fc de Ig

FIHGUV: Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia

FLS: fibroblasto sinovial

FR: factor reumatoide

GAPDH: gliceraldehído 3- fosfato deshidrogenasa

GC: glucocorticoide

GCP: granulomatosis con poliangeítis

GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos

Gp: glicoproteína

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

GRZB: granzima B

GS: Gray Scale

GWAS: estudio de asociación de todo el genoma

HCQ: hidroxicloroquina

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HLA: antígeno leucocitario humano

HRP: peroxidasa de rábano picante

HS: hidradenitis supurativa

IFN: interferón

IFP: interfalángica proximal

Ig: inmunoglobulina

IL: interleuquina

IL-R: receptor de interleuquina

IL-Rm: receptor de membrana de interleuquina

IL-Rs: receptor soluble de interleuquina

ILC: células linfoides innatas

iNKT: células NK invariantes

ITPA: inosina trifosfato priofosfatasa

IV: intravenoso

JAK: Janus quinasa

KIR: receptor tipo inmunoglobulina de células NK

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LEF: leflunomida

LES: lupus eritematoso sistémico

LILR: receptor tipo inmunoglobulina leucocitario

LINC0: ARN codificador intergénico largo no proteico

LLC: leucemia linfática crónica

LMP: proteína de bajo peso molecular

LNH: linfoma no-Hodgkin

LNPEP: leucil-cisteinil aminopeptidasa

LOC: Chromosomal Location of Human Ortholog

LT: leucotrieno

LTi: células inductoras de tejido linfoide

mAb: anticuerpos monoclonales

MAGI: membrana asociada a la guanilato quinasa

MAISE: medicamentos de alto impacto sanitario y/o terapéutico

MAIT: linfocitos T invariantes asociadas a la mucosa

MAMP: patrones moleculares asociados a microorganismos

MAPK: mitógeno activador de protein quinasas

MCP: metacarpofalángicas

MDA: Minimal Disease Activity

MEK: vía MAPK/ERK

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad

MICA: secuencia relacionada con el polipéptido A

MMP: metaloproteinasa de matriz

MSvdHs: Modified Sharp/Van der Heijde score for APs

MTF: metatarsofalángicas

MTHFD: metilentetrahidrofolato deshidrogenasa

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa

MTX: metotrexato

NAD: número de articulaciones dolorosas

NAT: número de articulaciones tumefactas

NELL: factor de crecimiento epidérmico neuronal

NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas

NK: Natural Killer

NLR: receptores tipo nod

NPEPPS: aminopeptidasa sensible a la puromicina

OB: osteoblasto

OC: osteoclasto

OPG: osteoprotegerina

OR: odds ratio

PAMP: patrón molecular asociado a patógeno

PAISE: programa de medicamentos de alto impacto sanitario y/o terapéutico

PAR: receptor activado por proteasa

PARS: Arthritis Ratingen Score

PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score

PASRI: Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index

PBS: tampón fosfato salino

PBMC: células mononucleares de sangre periférica

PCR: proteína C reactiva

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PD: Power Doppler

PDE: fosfodiesterasa

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDZ: proteína PTZ

PG: prostaglandina

PIK: fosfoinositol quinasa

PM: poliangeítis microscópica

PRGE: gen codificador del proteoglicano

Ps: psoriasis

PsAMRIS: Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score

PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa

PTP: proteína tirosin-fosfatasa

RANK: receptor activador del NF- κ B

RASGRP: proteína liberadora de nucleótidos de guanilo RAS

RE: retículo endoplasmático

RFA: reactante de fase aguda

RIA: radioinmunoanálisis

RMN: resonancia magnética nuclear

RNS: especie reactiva de nitrógeno

RQ: cuantificación relativa

RT: retrotranscripción inversa

SASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

SC: subcutáneo

SENP: proteasa específica de sentrina

SENS: simple erosion narrowing score

SER: Sociedad Española de Reumatología

SF-36: encuesta de salud simplificada 36

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SpA: espondiloartritis

SPAG: antígeno asociado a esperma

SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

STAT: transductor de señal y activador de la transcripción

SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología

SyK: tirosina quinasa del bazo

TAGAP: proteína activadoras de GTPasa de células T

TCR: receptor de células T

TDL: tampón fosfato Tween

TFH: linfocito auxiliar folicular

TGF- β : factor de crecimiento transformante β

Th: linfocito T auxiliar

TMB: tetrametil-bencidina

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

TNFR: receptor del factor de necrosis tumoral

TNFSF: súper-familia TNF

TLR: receptor tipo toll

TP53: gen supresor de tumores p53

TRADD: receptor 1 de la proteína de dominio de muerte asociada a TNF

TRAF1: Factor 1 asociado al receptor de TNF

TRAILR: ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF

TX: tromboxano

UIC: Unidad de Investigación Clínica

US: ultrasonografía

Vd: volumen de distribución

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VGS: valoración global subjetiva

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VIPR: receptor intestinal vasoactivo

ZMIZ1: proteína en dedo de zinc tipo MIZ 1

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. Enfermedades reumáticas.....	25
1.2. Artritis reumatoide.....	27
1.2.1. Definición de artritis reumatoide.....	27
1.2.2. Epidemiología de la artritis reumatoide	30
1.2.3. Fisiopatología de la artritis reumatoide	44
1.2.4. Manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide.....	59
1.2.5. Diagnóstico, clasificación y monitorización de la artritis reumatoide.....	64
1.2.6. Calidad de vida de la artritis reumatoide.....	74
1.3. Espondilitis anquilosante	76
1.3.1. Definición de espondilitis anquilosante.....	76
1.3.2. Epidemiología de la espondilitis anquilosante.....	78
1.3.3. Fisiopatología de la espondilitis anquilosante.....	101
1.3.4. Manifestaciones clínicas de la espondilitis anquilosante.....	111
1.3.5. Diagnóstico, clasificación y monitorización de la espondilitis anquilosante.....	115
1.3.6. Calidad de vida de la espondilitis anquilosante.....	128
1.4. Artritis psoriásica.....	129
1.4.1. Definición de artritis psoriásica.....	129
1.4.2. Epidemiología de la artritis psoriásica	130
1.4.3. Fisiopatología de la artritis psoriásica	136
1.4.4. Manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica.....	146
1.4.5. Diagnóstico, clasificación y monitorización de la artritis psoriásica.....	150
1.4.6. Calidad de vida de la artritis psoriásica.....	159
1.5. Tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas	161
1.5.1. Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide.....	161
1.5.2. Tratamiento farmacológico de la espondilitis anquilosante	177
1.5.3. Tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica.....	182
1.6. Farmacocinética y farmacodinamia de Adalimumab y Etanercept en enfermedades reumáticas	187

1.6.1. Farmacocinética y farmacodinamia de anticuerpos monoclonales.....	187
1.6.2. Farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad de Adalimumab.....	190
1.6.3. Farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad de Etanercept.....	200
1.7. Farmacogenética en enfermedades reumáticas	205
1.7.1. Introducción a la farmacogenética en enfermedades reumáticas.....	205
1.7.2. Farmacogenética de la artritis reumatoide.....	208
1.7.3. Farmacogenética de la espondilitis anquilosante	215
1.7.4. Farmacogenética de la artritis psoriásica	216
1.8. Ajuste de dosis de Adalimumab y Etanercept en enfermedades reumáticas	217
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	223
2.1. Hipótesis.....	225
2.2. Objetivos	226
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	229
3.1. Material.....	231
3.1.1. Sujetos del estudio.....	231
3.1.2. Muestras biológicas.....	234
3.1.3. Kits y reactivos	236
3.2. Métodos	242
3.2.1. Diseño del estudio.....	242
3.2.2. Subestudios y variables	246
3.2.3. Análisis estadístico.....	325
3.2.4. Medidas de seguridad y limitaciones del estudio	329
4. RESULTADOS.....	331
4.1. Reclutamiento y análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico	333
4.1.1. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en artritis reumatoide	334
4.1.2. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en espondilitis anquilosante.....	335
4.1.3. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en artritis psoriásica.....	336
4.1.4. Análisis de remisión clínica acumulada.....	337

4.2. Análisis de las características demográficas y las características clínicas basales	339
4.3. Análisis de los parámetros de evolución clínica	346
4.3.1. Análisis de los parámetros de evolución clínica en artritis reumatoide.....	346
4.3.2. Análisis de los parámetros de evolución clínica en espondilitis anquilosante	358
4.3.3. Análisis de los parámetros de evolución clínica en artritis psoriásica.....	366
4.4. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept.....	378
4.4.1. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept en artritis reumatoide	378
4.4.2. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept en espondilitis anquilosante	387
4.4.3. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept en artritis psoriásica	395
4.5. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept.....	404
4.5.1. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept en	404
4.5.2. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept en	414
4.5.3. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept en	423
4.6. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas	432
4.6.1. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas	432
4.6.2. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas	437
4.6.3. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas	441
4.7. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica	446
4.7.1. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre	446
4.7.2. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre	452

4.7.3. <i>Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en artritis psoriásica</i>	458
4.8. Análisis del perfil farmacogenético	465
4.8.1. <i>Análisis del perfil farmacogenético en artritis reumatoide</i>	466
4.8.2. <i>Análisis del perfil farmacogenético en espondilitis anquilosante</i>	471
4.8.3. <i>Análisis del perfil farmacogenético en artritis psoriásica</i>	476
5. DISCUSIÓN	481
6. CONCLUSIONES	517
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	521
8. ANEXOS	585

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de patologías que afectan al aparato locomotor y tejido conectivo que en la mayoría de los casos suelen tener un componente autoinmunitario importante de etiología desconocida. Este grupo de enfermedades se caracteriza principalmente por la presencia de inflamación en las articulaciones, huesos, músculos, tendones, entesis y ligamentos, etc., tanto del esqueleto axial como del esqueleto periférico, y que en algunos casos también puede afectar a otros tipos de tejidos y/o órganos. Las reacciones autoinmunes e inflamatorias apuntalan la enfermedad y afectan tanto anatómica como funcionalmente a las articulaciones (1).

Desde hace más de 40 años se han propuesto criterios de clasificación de las enfermedades reumáticas para intentar definir características clínicas propias de cada enfermedad para facilitar la práctica clínica y la realización de estudios epidemiológicos. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de cada enfermedad, la mejora de los medios diagnósticos y el aumento del arsenal terapéutico hacen necesario que exista una clasificación validada para entender y tratar estas patologías de la mejor manera posible. Las enfermedades reumáticas más importantes son la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis juvenil idiopática, dermatomiositis, enfermedad de Kawasaki, esclerosis sistémica, fibromialgia, gota, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, polimialgia reumática, polimiositis, y vasculitis (2).

Las principales características clínicas de las enfermedades reumáticas son el dolor, la inflamación, la discapacidad y el daño estructural. Poniendo como ejemplo a la artritis reumatoide, la inflamación activa provoca un daño articular de comienzo temprano que da lugar a la aparición de daño radiológico observable en un 47 % - 80 % de los pacientes dentro de los primeros 2 años, lo cual conduce a una discapacidad irreversible de las articulaciones afectadas (3,4).

Las enfermedades reumáticas, además de afectar al mantenimiento de la función de sostén, movilidad y desplazamiento, lo cual puede provocar la limitación de las acciones cotidianas más básicas, también pueden afectar al ámbito de la interacción social con el resto de la población. Por todo ello, las enfermedades reumáticas tienen una gran repercusión social debido a la morbimortalidad asociada a ellas, al coste que supone su tratamiento y a la incapacidad que supone para la sociedad a nivel laboral y familiar (5).

El manejo clínico de estas enfermedades requiere un abordaje global del paciente ya que la afectación es sistémica en la mayoría de ellas y es necesario conocer mejor su etiología y los factores de riesgo asociados para así poder establecer un diagnóstico lo más acertado posible de la enfermedad para así poder elegir el mejor tratamiento y plantear un pronóstico lo más adecuado posible al paciente (6).

1.2. Artritis reumatoide

1.2.1. Definición de artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune caracterizada por la presencia, en la mayoría de los casos, de autoanticuerpos del tipo IgG (factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA)). La AR es una patología reumática poliarticular de foco simétrico que afecta fundamentalmente a las articulaciones sinoviales (Figura 1), apareciendo principalmente a nivel de manos y pies (7). La inflamación activa en la membrana sinovial provoca la destrucción tisular y la consecuente discapacidad articular, lo que dificulta, en gran medida, la movilidad al paciente (8). A día de hoy, la etiología de la AR aún no está del todo bien establecida, pero sí que se sabe que las células inmunitarias y las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias juegan un papel importante en su aparición.

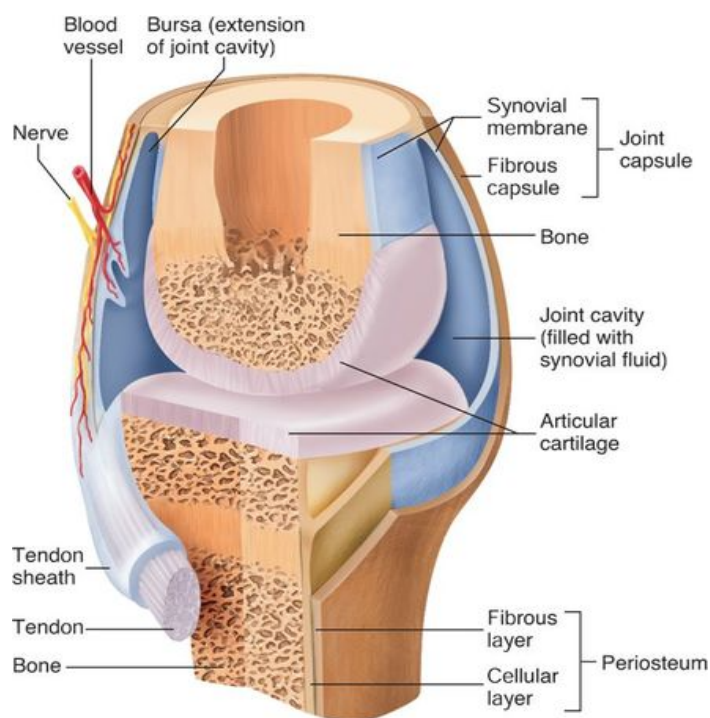


Figura 1. Estructura de una articulación sinovial (9).

La inflamación de las membranas sinoviales de las articulaciones y la hiperplasia sinovial se producen cuando las células inmunitarias, tanto del sistema inmunitario innato como del sistema inmunitario adaptativo (Figura 2), migran hacia estas articulaciones y activan sus mecanismos celulares. La activación y la perpetuación de estos mecanismos celulares dan lugar a una destrucción progresiva del cartílago articular (Figura 3) (10). Además de la acumulación de células inmunitarias en el espacio sinovial, existen otros factores que contribuyen al mantenimiento de la patogénesis inflamatoria, tales como la angiogénesis, que es inducida por condiciones locales de hipoxia, la expresión de citoquinas proinflamatorias y la insuficiente linfangiogénesis que dificulta la salida celular de la articulación (11,12).

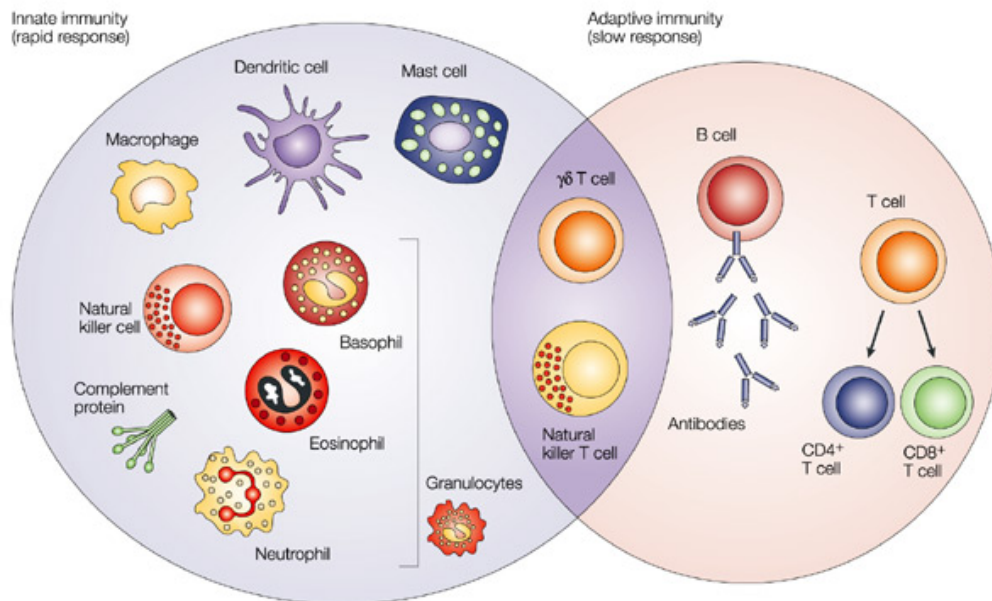


Figura 2. Células del sistema inmunitario innato y adaptativo (13).

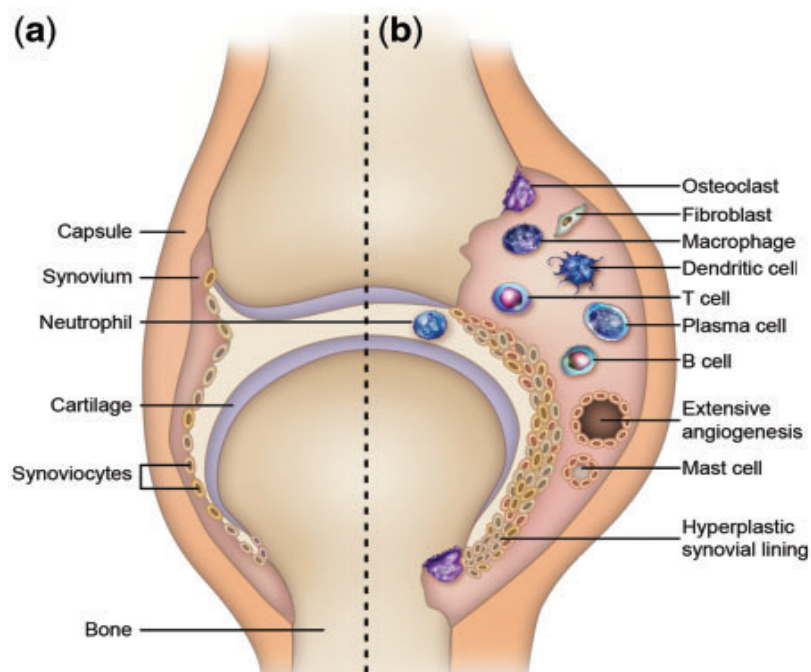


Figura 3. Daño estructural en una articulación sinovial: (a) articulación no patológica, (b) articulación dañada por las células implicadas en la patogénesis de la artritis reumatoide (10).

1.2.2. Epidemiología de la artritis reumatoide

1.2.2.1. Prevalencia de la artritis reumatoide

Durante los años 1990 a 2010 se realizaron numerosos estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia mundial de AR, obteniéndose como resultado una prevalencia global de AR del 0,24 % (0,23 % - 0,25 %, IC 95 %) (Figura 4) (14).

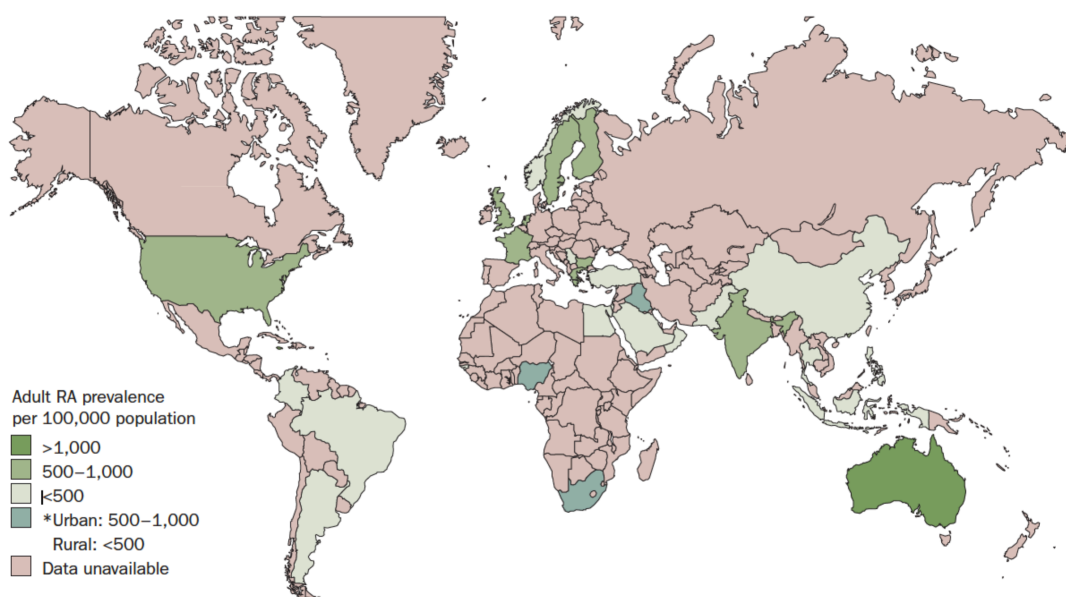


Figure 1 | Prevalence of rheumatoid arthritis in the adult population of various world regions. Abbreviation: RA, rheumatoid arthritis.

Figura 4. Prevalencia global de la artritis reumatoide en el año 2010 (14).

Aunque la edad promedio de inicio de la AR es de 55 años, la prevalencia de la AR aumenta con la edad, lo que al final representa un 6,0 % de la población adulta mayores de 65 años de raza caucásica (15).

Es cierto que existen ligeras variaciones en cuanto al registro de pacientes dependiendo de la zona geográfica estudiada donde se observa mayor prevalencia en países del polo Norte con respecto a países tropicales e incluso observándose tasas más bajas de prevalencia en algunos países africanos y asiáticos que podrían deberse a la falta de estandarización de la metodología de registro de pacientes con AR (14).

En los países europeos, la prevalencia ha sido muy bien establecida, aunque con ligeras diferencias entre países. Por ejemplo, en una reciente encuesta de salud telefónica realizada en España, la prevalencia de AR se estimó en un 0,9 % de la población (0,7 % - 1,3 %, IC 95 %) (16), mientras que en otro estudio realizado en el año 2000 se observó una prevalencia de AR del 0,5 % (0,3 % - 0,9 %, IC del 95 %) (17). Batko et al. (18), observaron tasas de prevalencia similares en Polonia (0,9 % (0,6 % - 1,2 %, IC 95 %)), y en un estudio realizado en Francia se observó una prevalencia del 0,31 %, con tasas de prevalencia más elevadas en zonas del sur de Francia (19). Los números en Italia son bastante similares, con una prevalencia observada del 0,41 % (0,38 % - 0,44 %, IC 95 %) (20). En otro estudio de prevalencia realizado en Serbia se observó una tasa de prevalencia del 0,35 % (21).

La prevalencia de AR observada en Estados Unidos es del 0,6 % (16). En Canadá la prevalencia observada fue del 0,9 % con estimaciones más altas entre las poblaciones indígenas (5,3 % entre los pima; 6,8 % entre los chippewa y 2,4 % entre los qom) (22).

En países africanos, se observó una prevalencia del 0,13 % en Argelia; 0,9 % en el Congo; 0,2 % en Egipto; 0,9 % en Sudáfrica y de menos del 0,5 % en Nigeria (23).

En Asia, se ha calculado que la prevalencia de la AR es del 0,75 % en la India (24), del 0,142 % en Karachi (Pakistán) (25); del 0,26 % en Corea del Sur; del 0,6 % en Japón (26) y del 0,2 % en China (27).

En Oceanía, la tasa de prevalencia de AR parece tener un promedio más elevado, con un 2,7 % (1,7 % - 3,7 %, IC del 95 %) entre poblaciones indígenas australianas y un 1,9 % (1,6 % - 2,1 %, IC 95 %) entre poblaciones no indígenas (28). En un estudio de prevalencia de AR realizado entre la población maorí de Nueva Zelanda se observó una prevalencia de AR del 3,3 % en la población maorí de Tuhoé y del 1,1 % en la población maorí de Rotorua; en comparación con un 6,7 % en la población no maorí (29).

En cuanto al sexo, la prevalencia global de AR es mayor en mujeres que en hombres (3:1) aunque el ratio mujer/hombre disminuye con la edad (30).

Las diferencias regionales observadas en cuanto a prevalencia mundial de la AR podrían explicarse por la influencia de factores genéticos y/o ambientales, como antecedentes de tabaquismo u obesidad, y por otros factores aún no del todo conocidos. Además, en el caso de la AR, también se debe tener en cuenta el curso y clasificación de la enfermedad (AR temprana, artritis indiferenciada, otras enfermedades reumáticas que pueden tener síntomas similares a los de AR y podrían diagnosticarse erróneamente).

1.2.2.2. Incidencia de la artritis reumatoide

El ejemplo de registro de incidencia de AR más importante del mundo es el Norfolk Arthritis Register, que abarca una población rural de más de 400.000 personas en el Reino Unido. La incidencia anual recogida en el año 2013, en este registro, fue de 54/100.000 habitantes para las mujeres y de 25/100.000 habitantes para los hombres (31). En estudios anteriores, realizados entre 1987 y 1989, Dugowson et al analizaron en un área de Seattle la incidencia anual de AR en mujeres, estimándola en 27,9/100.000 habitantes (32). La aparición de AR es inusual en hombres menores de 45 años, siendo las curvas de edad distintas entre hombres y mujeres (33). En Europa, vemos que la incidencia registrada no es muy diferente, por ejemplo, en Noruega, entre 1987 y 1996, se registró una incidencia anual de AR de 28,7/100.000 habitantes por año (36,0/100,000 en mujeres y 21,4/100,000 en hombres) (34). En Finlandia, en el año 2000, la incidencia de AR fue de 36/100.000 habitantes con una media de edad de 59,7 años (35). En Francia se ha estimado la incidencia de AR más baja de Europa con 8,8/100.000 habitantes por año (12,7/100,000 en mujeres y 4,7/100.000 en hombres) (36). En España mediante el estudio SERAP (2002-2006), se pudo estimar la incidencia de AR en nuestro país. La incidencia anual en la población española se situaba en el año 2006 en 8,3/100.000 habitantes mayores de 16 años (7,5 - 9,2/100.000 habitantes, IC del 95 %). En mujeres, la incidencia fue de 11,3/100.000 habitantes (10,0 - 12,8/100.000 habitantes, IC del 95 %) y en hombres de 5,2/100.000 habitantes (4,3 - 6,3/100.000 habitante, IC del 95 %) (37).

1.2.2.3. Factores de riesgo asociados a la artritis reumatoide

Hasta la fecha, se han establecido numerosos factores de riesgo que están relacionados con el desarrollo de la AR. Entre estos factores de riesgo podemos encontrar la carga genética, el sexo femenino y ciertos factores medioambientales (tabaco, exposición a sílice, agentes infecciosos, obesidad y cambios en la microbiota) (Figura 5) (38). A pesar de la relación establecida entre la AR y estos factores de riesgo, hay que resaltar que estos estudios de asociación no disponen de una robustez adecuada.

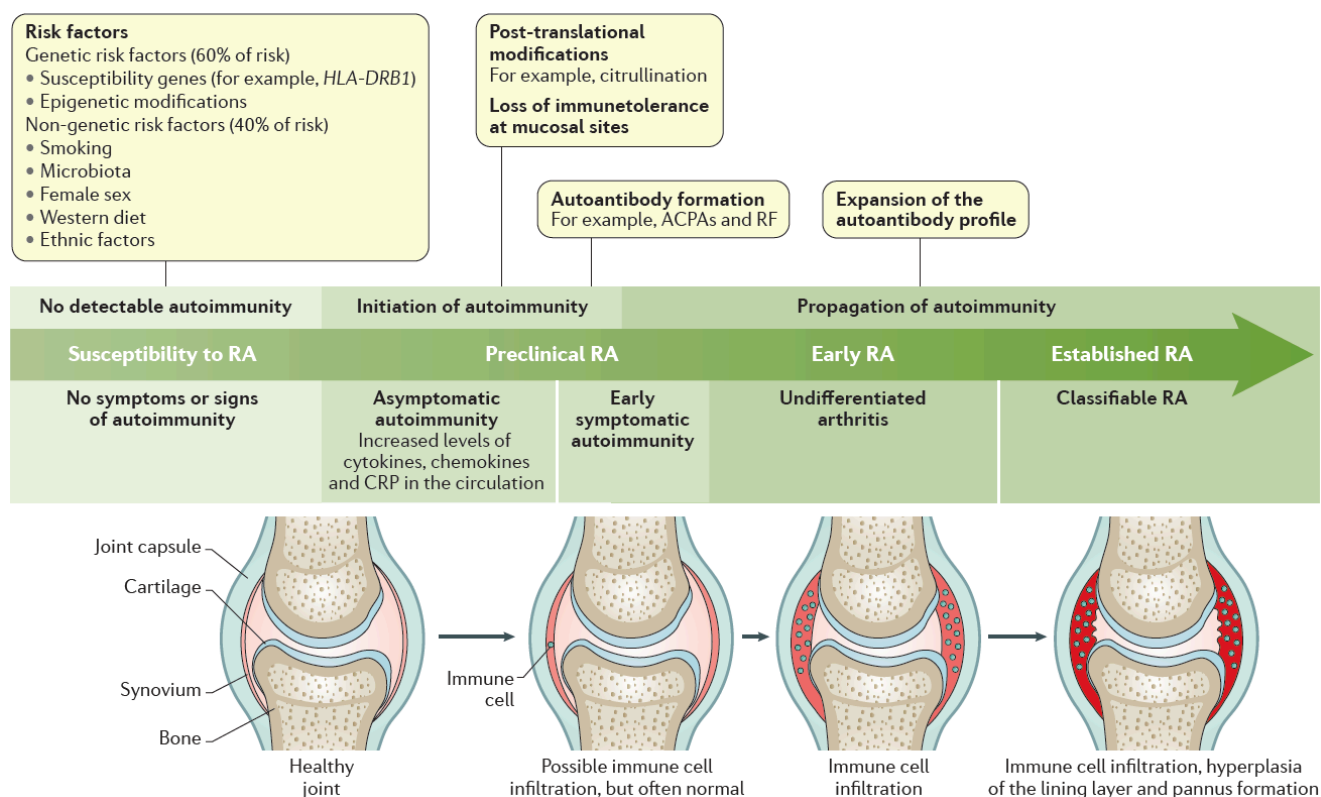


Figura 5. Desarrollo y progresión de la artritis reumatoide y factores de riesgo asociados (38).

1.2.2.3.1. Genética de la artritis reumatoide

La AR tiene un fuerte componente genético. Por ejemplo, los estudios con gemelos han estimado que la heredabilidad (la proporción de la variación fenotípica que se debe a la variación genética en una población) de la AR es de aproximadamente un 60 % (39). Estos datos corresponden a los pacientes con AR que son positivos para ACPA (40), mientras que las estimaciones de heredabilidad en pacientes con AR que son negativos para ACPA es inferior al 20 % (41). Sin embargo, los gemelos idénticos muestran una concordancia de la enfermedad de solo el 12 % - 15 %, lo que indica que los factores no codificantes juegan un papel importante en la susceptibilidad de padecer la enfermedad. El loci del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) de clase II (conjunto de genes que codifican los antígenos leucocitarios humanos de clase II (HLA de clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM, y HLA-DO))), que codifican moléculas del CMH que pueden contener el epítipo compartido, muestran una asociación muy fuerte con la AR (42). El epítipo compartido es un conjunto de aminoácidos específicos codificados conjuntamente por algunos alelos del locus relacionado con el HLA-DR, especialmente el HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04, que están fuertemente asociados con el riesgo de desarrollar AR (42). También se han identificado otros loci de riesgo que están relacionados con vías inmunitarias e inflamatorias, aunque con asociaciones más débiles (43,44). Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) (45–47) y un metaanálisis de GWAS que incluyen a más de 100.000 individuos han identificado aproximadamente 100 locus en todo el genoma que albergan variantes de susceptibilidad de la AR (48). Muchas de las proteínas codificadas por estos genes

pueden ser potenciales dianas terapéuticas (48). A pesar de que ciertos alelos de estos genes están débilmente asociados a la AR se han observado efectos sinérgicos cuando hay varios alelos de riesgo (49). Además, se han observado diferencias genéticas entre pacientes con AR-ACPA positivos y AR ACPA-negativos. Por ejemplo, las variantes en HLA-DRB1, PTPN22, BLK, ANKRD55 e IL6ST se asocian con AR independiente del ACPA, mientras que AFF3, CD28 y TNFAIP3 se encuentran únicamente en AR-ACPA positivos y PRL y NFIA se encuentran únicamente en AR ACPA-negativos (50,51).

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios genéticos de la AR se han centrado en establecer la susceptibilidad a padecer AR, pero también son igualmente importantes los estudios que tienen como objetivo identificar biomarcadores de gravedad de la AR. De hecho, varios genes relacionados con la susceptibilidad de AR también están asociados con la gravedad (HLA-DRB1, IL2RA, DKK1, GRZB, MMP9 y SPAG16) (52).

Otro de los genes, no HLA, con mayor asociación encontrada hasta la fecha en cuanto a la gravedad y la susceptibilidad de padecer AR es el TRAF-1, el cual está involucrado en la señalización del TNF- α vía TNFR1 (53,54). En esta vía de señalización celular también podría estar implicado el NF- κ B, el cual podría favorecer la inducción y severidad de la enfermedad. Curiosamente se han descubierto otros genes relacionados con el NF- κ B que a su vez también están relacionados con la severidad de la AR (CD40, PRKQC y TNFRSF14) (55–58).

Se han encontrado también otras asociaciones entre diferentes locus de genes y la susceptibilidad a padecer AR en regiones codificantes (CTLA4, KIF5A/PIP4K2C,

CCL21, CDK6, CD28, PRDM1, CD2/CD58 y IL-2RA (47,58)). Hay que señalar que en estos estudios las poblaciones estudiadas eran exclusivamente individuos de raza caucásica y sería necesario analizar las diferencias con otras razas para poder extraer conclusiones más robustas en cuanto a la susceptibilidad de padecer AR (59).

En cuanto a la relación entre el perfil genético de los pacientes con AR y el tratamiento farmacológico, numerosos autores destacan que predecir el éxito del tratamiento farmacológico sería un avance importante en el manejo de los pacientes con AR, pero, a día de hoy, aún no se han identificado biomarcadores genéticos de respuesta de una manera sólida y consistente, en parte debido a los pequeños tamaños de muestra y la potencia limitada de los estudios realizados (52).

1.2.2.3.2. Epigenética de la artritis reumatoide

La epigenética, incluida la metilación del ADN y la acetilación de histonas, podría tener un papel importante en el desarrollo de la AR. En estudios de gemelos monocigóticos discordantes para la AR, la metilación del ADN en EXOSC1 (que codifica una proteína implicada en la degradación del ARN) difería entre el gemelo afectado y el gemelo no afectado (60). El estudio de metilación del ADN más grande realizado hasta la fecha, en individuos con AR no relacionados entre sí, identificó nueve grupos con un patrón de metilación diferencial en la región HLA en comparación con controles sanos, lo que sugiere que el efecto genético de las variantes de riesgo del HLA actúa, en parte, en relación a la metilación del ADN (61). La metilación del ADN proporciona un mecanismo a través del cual los factores medioambientales pueden inducir cambios en

la actividad celular. Por ejemplo, en los fumadores, los niveles de metilación fueron más altos en las personas con AR-ACPA positivo que portaban el alelo de riesgo HLA-DRB1 que en los que no portaban el alelo de riesgo. Esta diferencia en la metilación no se observó en los no fumadores (62). Curiosamente, dos estudios han observado que se producen diferentes patrones de metilación y transcripción del ADN en fibroblastos sinoviales (FLS) de diferentes articulaciones en pacientes con AR. Este hallazgo puede proporcionar un mecanismo que podría explicar por qué la AR tiende a ser simétrica y afecta algunas articulaciones más severamente que a otras (63).

1.2.2.3.3. Sexo y artritis reumatoide

En general, las mujeres tienen dos o tres veces más probabilidades de desarrollar AR que los hombres (64). La mayor frecuencia de AR en las mujeres se atribuye, en parte, a los efectos estimulantes del estrógeno en el sistema inmune; sin embargo, el papel de los factores hormonales en el desarrollo de la AR sigue siendo controvertido (65). En las mujeres, la multiparidad a menudo aumenta el riesgo de AR, mientras que el embarazo a menudo se asocia con la remisión de la enfermedad, aunque los brotes de la enfermedad son comunes en el período posparto. En las mujeres, normalmente, la AR se vuelve sintomática alrededor de la mediana edad o en el momento de aparición de la menopausia. Los hombres tienen un inicio tardío de la enfermedad, son más propensos a ser positivos para FR y tienen títulos más altos de ACPA (66).

1.2.2.3.4. Tabaco y artritis reumatoide

El humo del tabaco aumenta el riesgo de padecer AR de forma gradual, llegando a duplicarse el riesgo entre los fumadores con un historial de 20 años de consumo de tabaco en comparación con los no fumadores (67). La asociación entre el consumo de tabaco y la AR es más fuerte en los pacientes AR-ACPA positivos en individuos con al menos una copia del epítipo compartido (68). De hecho, la interacción entre el epítipo compartido y el tabaquismo puede aumentar el riesgo de padecer AR en 20 veces o más en comparación con los no fumadores que no portan el epítipo compartido (68).

El efecto combinatorio del humo del tabaco y determinados factores genéticos, como es el caso del epítipo compartido o la sobreexpresión del gen PTPN22, se ha observado fundamentalmente en pacientes AR-ACPA positivos específicos (ACPA- α -enolasa y ACPA-vimentina) (69). El mecanismo por el cual fumar puede inducir una respuesta inmune mediada por ACPA ha sido investigado en AR fumadores y en AR no fumadores. Los resultados de estos estudios muestran que la citrulinización de las proteínas estuvo presente en un alto porcentaje de células de muestras de lavado bronqueoalveolar de fumadores con respecto a los no fumadores. La citrulinización de las proteínas aumenta la inflamación local lo que puede favorecer la respuesta inmunitaria específica contra autoantígenos citrulinados en individuos susceptibles genéticamente (69). Sin embargo, cómo y por qué esta respuesta inmunitaria afecta a las articulaciones sigue sin conocerse del todo. Esta hipótesis de participación de autoanticuerpos en pacientes con AR, queda reforzada por la publicación de otros estudios donde investigaron la participación de otros autoanticuerpos con

autoreactividad en pacientes con AR (proteínas carbamiladas (CarP)) (70). Igual que la citrulinización, la carbamilación es una modificación post-traducción de proteínas, que en este caso modifica residuos de lisina. Con respecto a la carbamilación, en un estudio con pacientes con AR, en un subgrupo de AR-ACPA negativos se encontraron anticuerpos anti-CarP. En otro estudio también se detectaron anticuerpos anti-CarP en pacientes con artralgiás (en ausencia de signos de artritis) pero donde estas artralgiás precedían el desarrollo de AR (71).

Actualmente, el tabaquismo se asocia con mayores niveles de citoquinas proinflamatorias y mayor actividad de la enfermedad de AR (72). El mayor riesgo relacionado con el hábito tabáquico podría estar mediado por modificaciones epigenéticas, ya que fumar se asoció significativamente con la hipometilación de ciertas regiones de ADN, mientras que el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) indujo la hipermetilación de las mismas regiones del ADN (73). A pesar de todos estos estudios, la asociación entre el humo del tabaco y la susceptibilidad de padecer AR sigue siendo controvertida ya que algunos estudios informan evidencia contradictoria (74,75).

1.2.2.3.5. Inhalación de polvo y artritis reumatoide

La exposición a polvo de sílice es un factor de riesgo medioambiental para la AR (76). De hecho, un estudio realizado en bomberos y otros servicios de emergencias expuestos al polvo en el incidente ocurrido en el año 2001 en el World Trade Center, en Nueva York, Estados Unidos, encontró un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes

sistémicas, incluyendo la AR (77). El polvo contenía cemento pulverizado, sílice, asbesto, fibras de vidrio y otros materiales. La exposición laboral al polvo textil también se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar AR en una población de mujeres de Malasia. La asociación se observó tanto para los individuos AR-ACPA-positivos como para los AR-ACPA-negativos (78).

1.2.2.3.6. Microbiota y artritis reumatoide

La enfermedad periodontal también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar AR (79). Aunque la enfermedad periodontal y la AR parecen clínicamente muy distintas, los mecanismos patológicos de la enfermedad periodontal tienen similitudes con la inflamación crónica y las erosiones óseas inflamatorias. Curiosamente, se cree que la asociación entre la AR y la enfermedad periodontal está mediada en parte por la microbiota oral, por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis* (80) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (81).

Además de la microbiota periodontal, la microbiota intestinal también puede desempeñar un papel importante en la AR. La diversidad de la microbiota intestinal disminuye en individuos con AR en comparación con la población general. De hecho, las especies microbianas menos frecuentes, como las *Actinobacterias*, aumentan su población en individuos con AR, mientras que la diversidad de especies microbianas más frecuentes se reduce (82). Curiosamente, los niveles intestinales aumentados de *Prevotella copri* parecen indicar enfermedad temprana, ya que esta bacteria es más frecuente en pacientes no tratados que en pacientes con AR ya establecida (83). En un

estudio reciente, se aislaron péptidos de dos autoantígenos que contenían una secuencia homóloga a moléculas del HLA-DR con respecto a péptidos de *Prevotella* y otras especies de bacterias intestinales en pacientes con AR (84). Este hallazgo respalda un vínculo entre el medioambiente, la autoinmunidad y la AR. Con respecto a los virus, el papel de la infección por parvovirus B19 en la AR aún no se ha dilucidado por completo (85), pero la infección por el virus Chikungunya, que generalmente conduce a poliartralgia aguda, en ocasiones puede progresar a patologías similares a la AR (86). La infección por el virus Epstein Barr (EBV) también se ha asociado a la AR y otros trastornos autoinmunes (87).

1.2.2.3.7. Otros factores de riesgo asociados a la artritis reumatoide

Los hábitos de estilo de vida modificables también se han relacionado con la AR. Por ejemplo, la obesidad se ha asociado de manera consistente e independiente con un aumento modesto en el riesgo de padecer AR, con una odds ratio de 1,45 en aquellos individuos con un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 30 kg/m² en comparación con aquellos individuos con un IMC de < 25 kg/m² (88). Se encontró una asociación modesta entre el consumo moderado de alcohol a largo plazo y la reducción del riesgo de AR (89). Las mujeres con trastorno de estrés postraumático también tienen un mayor riesgo de desarrollar AR (90). Tener un nivel educativo y socioeconómico bajo también se asocia con mayor gravedad de AR (91).

1.2.2.4. Mortalidad de la artritis reumatoide

Se ha observado que la AR puede reducir la esperanza de vida de 3 a 10 años (92). Los pacientes con artropatías inflamatorias tienen un incremento de la mortalidad respecto a la población general de casi el doble (93). La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte prematura en individuos con AR. Los individuos con AR tienen altas tasas de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Se estima que las tasas de hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad son del 18,6 %; 6,0 %; 9,9 % y 4,4 %, respectivamente (94). En otro estudio publicado se observó que las mujeres con AR tenían un mayor riesgo de mortalidad total (HR = 1,40: 1,25 - 1,57, IC del 95 %) en comparación con aquellas mujeres sin AR: la mortalidad por enfermedad respiratoria (HR = 2,06: 1,51 - 2,80, IC del 95 %) y la mortalidad por enfermedad cardiovascular (HR = 1,45: 1,14 - 1,83, IC del 95 %) aumentaron significativamente, pero la mortalidad por cáncer no aumentó (HR = 0,93: 0,74 - 1,15, IC del 95 %). El riesgo de mortalidad por enfermedades respiratorias aumenta aproximadamente tres veces en mujeres AR seropositivas en comparación con mujeres sin AR (95). Sin embargo, hay que tener en cuenta que con la introducción de fármacos biológicos en el tratamiento de la AR (antagonistas del TNF- α principalmente) se ha llegado a reducir en hasta un 40 % el riesgo de mortalidad asociada a la AR. Posiblemente, esto pueda deberse a la disminución de eventos cardiovasculares y podría ser extrapolable a otros agentes biológicos para la AR no anti- TNF- α (96).

1.2.3. Fisiopatología de la artritis reumatoide

1.2.3.1. *Curso de la enfermedad en la artritis reumatoide*

1.2.3.1.1. Artritis reumatoide preclínica

En la mayoría de los pacientes con AR, la patogénesis de la enfermedad comienza años antes de que la enfermedad sea clínicamente evidente, aunque también es posible que el inicio de la AR aparezca de forma brusca (97). Por lo tanto, se considera que la AR comienza con una etapa de alto riesgo o alta susceptibilidad que esta principalmente fundamentada en la presencia de factores genéticos y, con el tiempo, la AR evoluciona hasta llegar a desarrollar inflamación articular debido, sobretodo, a factores epigenéticos y factores medioambientales (humo del tabaco, sexo, microbiota, etc.) (98).

La presencia de ACPA, FR, quimioquinas y citoquinas proinflamatorias circulantes se puede detectar hasta 10 años antes del inicio de la enfermedad clínica, lo que apunta a que la activación del sistema inmune comienza durante el período preclínico (99). La presencia de ACPA y FR se asocia con un curso de la enfermedad más agresivo y, por lo tanto, estos dos marcadores inmunológicos pueden usarse para realizar el diagnóstico y para establecer un pronóstico adecuado (100).

En cuanto a las muestras de biopsia sinovial, hay que tener cautela, porque aunque un individuo con AR sea ACPA-positivo y FR-positivo, incluso en presencia de artralgia, las muestras de biopsia sinovial a menudo pueden ser histológicamente normales (101).

También se puede encontrar infiltración de células inflamatorias en muestras de biopsia sinovial en ausencia de signos y síntomas clínicos (102). La presencia de ACPA, por sí sola, no es suficiente para provocar sinovitis. Es probable que se requiera la presencia de otros agentes causales de sinovitis clínica como, por ejemplo, la presencia de inmunocomplejos, la activación del sistema del complemento o el aumento de la permeabilidad vascular y la migración de células inflamatorias a las zonas afectadas (103).

1.2.3.1.2. Artritis reumatoide temprana y artritis reumatoide establecida

La AR temprana se caracteriza por una inflamación sinovial basada en la infiltración de células mononucleares, fundamentalmente linfocitos T CD4+ y macrófagos, junto con la activación de las células del estroma. Muestras de biopsia sinovial extraídas de pacientes con AR durante la primera semana del inicio de los síntomas clínicos muestran una alta expresión de metaloproteinasas (MMP), que son enzimas que degradan la matriz extracelular del revestimiento de la membrana sinovial. Además, los ACPA y el FR reconocen autoantígenos derivados del colágeno tipo II, proteoglicanos, antígenos nucleares y otros autoantígenos articulares que expanden las vías celulares por las cuales éstos autoanticuerpos contribuyen, probablemente, a la patogénesis de la AR (104).

Han surgido algunos hallazgos interesantes en los últimos años al comparar la enfermedad temprana con la enfermedad establecida. La mayoría de los datos sugieren que las vías patogénicas en la membrana sinovial se establecen de manera temprana y

permanecen notablemente estables durante años, aunque se han informado algunas diferencias. Por lo general, los ACPA aparecen y aumentan antes del inicio de la enfermedad clínica, mientras que se mantienen estables en la enfermedad ya establecida, lo que apuntala el papel patogénico inicial de los ACPA (105). Se han descrito características similares a lo largo del tiempo para el FR y para los autoanticuerpos anti-carbamilados (106). Sin embargo, se ha visto que en los pacientes con AR que responden eficazmente a FAME, los niveles de FR disminuyen más fuertemente que los niveles de ACPA (107). Finalmente, el mayor número y activación de los macrófagos y los FLS, que actúan perpetuando la sinovitis, es mayor en la enfermedad establecida. Se ha visto que los patrones de metilación del ADN en FLS aislados de individuos con AR temprana difieren de los de individuos con enfermedad establecida (108).

1.2.3.2. Patogénesis de la artritis reumatoide

1.2.3.2.1. Membrana sinovial en la artritis reumatoide

A pesar de que la AR es una enfermedad sistémica y se producen numerosos eventos inmunológicos fuera de la articulación, como por ejemplo en las mucosas y en los tejidos linfoides primarios, la membrana sinovial es la zona anatómica donde se centra el proceso patológico de esta enfermedad. La membrana sinovial cumple dos funciones importantes en la homeostasis de la articulación: es donde se producen las moléculas lubricantes que permiten que las superficies del cartílago trabajen en un entorno de baja

fricción y, además, proporciona nutrientes al cartílago, el cual carece por sí mismo de suministro de sangre y nutrientes. Una membrana sinovial no patológica es una estructura bastante delicada con un revestimiento interno compuesto por sinoviocitos tipo macrófago (sinoviocitos tipo A) y FLS (sinoviocitos tipo B) y un revestimiento externo compuesto por fibroblastos, adipocitos, vasos sanguíneos y otros tipos celulares. El revestimiento interno no es una barrera, en el sentido estricto de la palabra, porque carece de membrana basal y de uniones estrechas. Este revestimiento interno es permeable y permite el paso relativamente libre de células y proteínas hacia el líquido sinovial (109).

Hay dos cambios patológicos clave que ocurren en la membrana sinovial de los pacientes con AR (Figura 7):

1. Primero, se produce una hiperplasia del revestimiento interno debido a un aumento y activación de los sinoviocitos (de tipo A (macrófagos activados) y de tipo B (FLS)) (110), los cuales son una fuente importante de citoquinas y proteasas.
 - En cuanto a los sinoviocitos de tipo A (macrófagos activados) de la membrana sinovial (macrófagos CD68+) (111), además de producir citoquinas proinflamatorias (principalmente TNF- α , IL-6 e IL-1) y proteasas (principalmente MMP), también participan en otros procesos que favorecen la inducción y la perpetuación de la inflamación en la AR como la osteoclastogénesis o la angiogénesis entre otros (vía TNF- α) (Figura 6) (112,113).

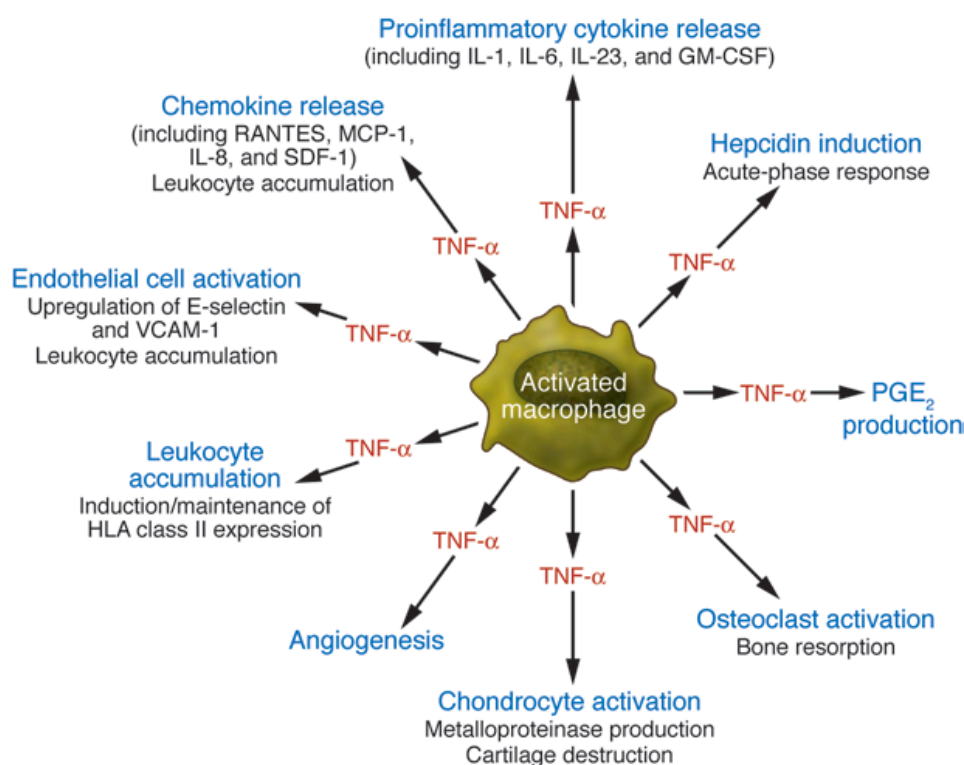


Figura 6. Principales acciones del macrófago activado en la artritis reumatoide vía TNF- α (113).

- En cuanto a los sinoviocitos de tipo B (FLS) de la membrana sinovial hay que destacar que producen fundamentalmente IL-6 y MMP, aunque también producen grandes cantidades de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) (114). Los FLS también expresa patrones específicos de microARN que podrían contribuir a su fenotipo activado (115,116). Además, los FLS de la membrana sinovial tienen un fenotipo de tipo invasivo que les otorga la capacidad de migrar a otras articulaciones y así propagar la enfermedad (117).

2. El segundo cambio asociado a la AR es la infiltración de células del sistema inmune adaptativo en la membrana sinovial (118). Aproximadamente la mitad de estas células inmunitarias son linfocitos T CD4⁺ que pueden infiltrarse difusamente en el tejido o, en el 15 % - 20 % de los pacientes, pueden llegar a formar centros germinales ectópicos donde también se encuentran linfocitos B que maduran, proliferan, se desdiferencian y producen anticuerpos. También pueden hallarse plasmablastos y células plasmáticas que pueden producir FR o ACPA. Varios estudios relacionados con estos centros germinales ectópicos sugieren que las células productoras de autoanticuerpos (IgG, IgM e IgA) producen una respuesta inmunitaria crónica en los pacientes con AR al reconocer autoantígenos localizados en las articulaciones sinoviales (119,120).

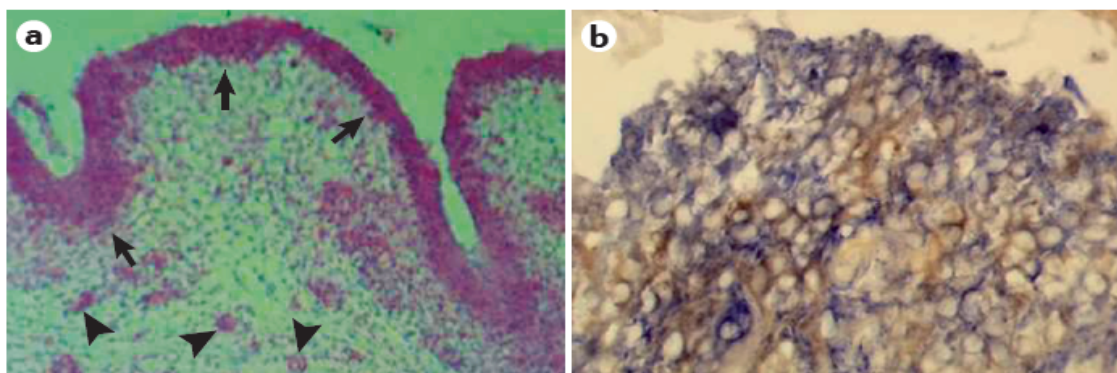


Figura 7. Características histopatológicas de la artritis reumatoide (I) (38): (a) Sinovitis en la artritis reumatoide caracterizada por hiperplasia de la membrana sinovial (flechas), infiltración de células inmunitarias e hipervascularidad (mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) (puntas de flecha). (b) Muchos sinoviocitos tipo macrófago (tinción azul basada en la tinción de CD68) y FLS sobreexpresan el factor de necrosis tumoral α (tinción marrón). Ampliaciones: imagen (a) a 50 X e imagen (b) a 400 X.

En cuanto al papel que juegan los linfocitos T en la AR es necesario resaltar que en la membrana sinovial de los pacientes con AR se liberan ciertas citoquinas (entre ellas podemos encontrar la IL-12, IL-15, IL-18, e IL-23), moléculas de HLA y se producen moléculas coestimuladoras que son necesarias para la activación de estos linfocitos T y para la presentación de antígenos (121,122). Los linfocitos T se activan vía receptores de células T (TCR) que reconocen numerosos antígenos vía moléculas HLA de clase I (reconocidos por linfocitos T CD8+) y HLA de clase II (reconocidos por linfocitos T CD4+) que son expresadas en la superficie de las CPA. Las CPA a través de sus receptores CD80 y CD86, también conocidos como B7-1 y B7-2 respectivamente, envían una señal coestimuladora a los linfocitos T al unirse a su receptor CD28. El bloqueo de esta unión con el fármaco Abatacept (una proteína de fusión de Ig unida a CTLA-4 que se une a los receptores CD80 y CD86 de las CPA) inhibe la presentación de antígenos mediante el bloqueo de esta señal coestimuladora de los linfocitos T y es efectivo en el tratamiento de pacientes con AR. (123,124). En cuanto a otros tipos celulares que podemos encontrar en la membrana sinovial de pacientes con AR están las células dendríticas foliculares presentadoras de antígeno (CPA) y mastocitos (los cuales producen IL-17 y estimulan la angiogénesis). En menor medida, y localizados en el líquido sinovial, también se pueden encontrar neutrófilos (125). Y respecto a otras moléculas que podemos encontrar sobreexpresadas en la membrana sinovial de pacientes con AR podemos encontrar aminas vasoactivas, quimioquinas (CC) y la supresión de tumorigenicidad 2 (ST2) realizando su acción a través de TLR y receptores Fc γ , (Fc γ R) y Fc ϵ (Fc ϵ R) (126,127).

1.2.3.2.2. Daño articular relacionado con la patogénesis de la artritis reumatoide

El daño del cartílago y el hueso debido a la invasión de la membrana sinovial en las articulaciones sinoviales es característico de la AR. La erosión que se provoca en estas zonas está vinculada a la cronicidad de la inflamación en las articulaciones (128). La destrucción de estos tejidos conduce a la resorción ósea (eliminación de tejido óseo y liberación de minerales). La destrucción del cartílago y del hueso, con el tiempo, provocan la aparición de deformidades en las articulaciones, las cuales son características de pacientes con AR avanzada. Existen factores mecánicos que predisponen a la aparición de la erosión en determinadas zonas anatómicas. De este modo, hay ciertos sitios que son "mecánicamente" propensos a la aparición de erosiones, como son el segundo y el tercer metacarpiano de la mano (129).

Las vías involucradas en el daño articular son, probablemente, heterogéneas e incluyen mecanismos distintos entre los individuos AR-ACPA-positivos y los AR-ACPA-negativos. Los macrófagos, los neutrófilos (particularmente en el espacio del líquido sinovial) y los mastocitos contribuyen al daño articular mediante la liberación de citoquinas y MMP. Sin embargo, el fenotipo celular predominante más destructivo para el cartílago, en la AR, son los FLS-cadherina-11-positivos (la cadherina es una molécula de adhesión celular) (130), los cuales producen proteasas, sobre todo MMP, colagenasas y estromelisininas (131). Estudios de hibridación in situ e inmunohistoquímica muestran que los niveles de expresión de genes relacionados con estas proteínas y su concentración en la membrana sinovial y en el pannus sinovial (tejido conjuntivo muy vascularizado, de carácter inflamatorio-reactivo localizado en la

zona articular) son notablemente más altas en los pacientes con AR que en individuos con osteoartritis (trastorno articular causado principalmente por factores mecánicos con poca afectación inflamatoria). Los inhibidores endógenos de MMP también se expresan en estas zonas pero su concentración es insuficiente para bloquear la destrucción ósea (131).

Se ha visto que ciertas anomalías en la estructura o en la regulación de la expresión de varios genes como el gen supresor de tumores p53 (TP53), el gen que codifica la proteasa 1 específica de sentrina (SENP1) y el gen que codifica la fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) pueden influir en la evolución de la AR (132). Los genes involucrados en vías celulares implicadas en la AR, como la señalización de citoquinas, la adhesión celular y la migración celular tienen un patrón de metilación diferente en FLS aislados de individuos con AR en comparación con FLS aislados de individuos con osteoartritis, lo que sugiere que las FLS en la AR están programados genéticamente con un fenotipo más agresivo (133).

Las erosiones óseas se deben en gran medida a dos factores fundamentales:

1. Pérdida progresiva de condrocitos, sometidos a apoptosis, mediada por especies reactivas de nitrógeno (RNS), IL-1 e IL-17A. Los condrocitos regulan la formación de la matriz del cartílago a través de la producción de colágeno y proteoglicanos. Esta pérdida de condrocitos conduce en última instancia a la destrucción de la superficie del cartílago y a la aparición radiográfica de la disminución/estrechamiento del espacio articular (pinzamiento articular). Además, el propio cartílago articular tiene limitado poder regenerativo.

2. Maduración y activación de los osteoclastos (OC) (Figura 8) por el RANK, también conocido como TNFRSF11A, que es el receptor activador del NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). El RANKL es el ligando del receptor activador del NF- κ B, también conocido como TNFSF11. El RANK es producido por los linfocitos T. El TNF- α , IL-6 e IL-1 producidas por macrófagos y FLS localizados en la membrana sinovial también tienen la capacidad de activar a los OC (134). Los OC pueden degradar la matriz ósea mineralizada produciendo proteasas, incluida la catepsina K (135). También se ha visto que los ACPA pueden interactuar con péptidos citrulinados expresados por OC y precursores de OC, lo que conduce a la maduración y activación de los OC y, por lo tanto, que los ACPA potencialmente pueden iniciar el daño articular. Tales interacciones entre autoanticuerpos y OC podrían preceder al inicio de la inflamación sinovial y podrían proporcionar nuevos mecanismos mediante los cuales los autoanticuerpos, particularmente los ACPA, contribuyen a la inflamación y la remodelación de los tejidos (136,137). Sin embargo, en estudios realizados en animales, se ha visto que la activación temprana de OC y el daño articular severo también ocurre en animales con artritis inducida por TNF- α en ausencia de autoanticuerpos (138).

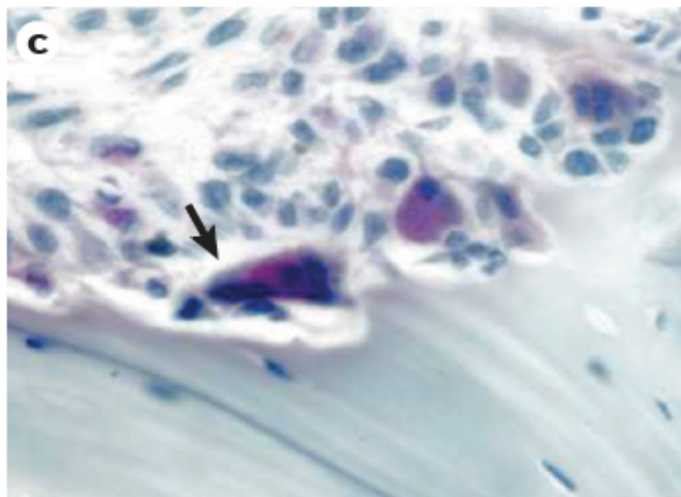


Figura 8. Características histopatológicas de la artritis reumatoide (II) (38): (c) Osteoclastos (flecha) de la membrana sinovial que invaden el hueso. Ampliaciones: imagen (c) a 800 X.

1.2.3.2.3. Citoquinas y vías de señalización celular implicadas en la patogénesis de la artritis reumatoide

Las citoquinas proinflamatorias juegan un papel central en la actividad celular inflamatoria y en el daño provocado en los tejidos sinoviales provocando en última instancia sinovitis y discapacidad articular (Figura 9). El papel de las citoquinas en la patogénesis de la AR se estableció inicialmente con el TNF- α , ya que se demostró en numerosos estudios que mediante el bloqueo del TNF- α se reducía la activación de leucocitos, la producción de MMP, la angiogénesis y la promoción del dolor. Estudios posteriores dirigidos contra otras citoquinas, en particular la IL-6, demostraron que existen otras citoquinas, además del TNF- α , que también participan activamente en la patogénesis de la AR. Los sinoviocitos producen citoquinas que actúan de manera

paracrina y/o autocrina que aumentan y perpetúan la inflamación en la AR. Por ejemplo, los macrófagos producen citoquinas que activan FLS adyacentes, linfocitos T y células dendríticas. Estas células a su vez producen otras citoquinas que pueden activar otras células que se encuentren en el entorno articular. La liberación de IL-8 inducida por ACPA de los OC podría desempeñar un papel particularmente importante en la enfermedad temprana al impulsar el reclutamiento de neutrófilos en el líquido sinovial y activar y desencadenar respuestas posteriores (137). Por lo tanto, los sistemas de retroalimentación celular aseguran el reclutamiento continuo de nuevas células en la articulación sinovial y mantienen la activación celular y la función autoinmune, además de limitar la apoptosis en ese microambiente. Aunque los inhibidores endógenos como la proteína antagonista del receptor de IL-1 (IL1RA; también conocida como IL1RN), los receptores de TNF- α solubles (TNFRs), la IL-10 y la IL-35 también son producidos localmente por macrófagos, neutrófilos y/o fibroblastos, los niveles de estos inhibidores son insuficientes para mitigar la respuesta inflamatoria (139).

En relación a la hipótesis de participación activa de las vías celulares mediadas por citoquinas proinflamatorias, ésta se vio reforzada por la introducción exitosa de fármacos biológicos dirigidos contra los receptores de la IL-6 (Tocilizumab y Sarilumab) y el TNF- α (Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Infliximab, Etanercept). También se ha visto que la IL-6 y el TNF- α los producen los linfocitos B. Estos linfocitos B expresan en su superficie celular los receptores CD20 y CD22. Receptor CD20 que también es bloqueado por otro fármaco biológico (Rituximab) y que ha demostrado efectividad en el tratamiento de pacientes con AR (140).

En la otra parte de la balanza encontramos a los inhibidores de la IL-1 (citoquina proinflamatoria producida por macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al TNF- α) e inhibidores de la IL-17 (citoquina proinflamatoria producida por linfocitos Th17) que tuvieron menos éxito en estudios realizados en pacientes con AR. Aunque el inhibidor de la IL-1 (IL-1R (Anakinra)) sí que ha demostrado efectividad en pacientes con AR y los inhibidores de la IL-17A también han demostrado efectividad, pero, en otras enfermedades reumáticas como la artritis psoriásica (Ixekizumab y Secukinumab) y la espondilitis anquilosante (Secukinumab). Estos hechos nos hacen plantearnos que citoquinas son aquellas por las cuales pivota la patogénesis de la AR. También se ha visto, en relación a otras citoquinas involucradas en la patogénesis de la AR, que el anticuerpo monoclonal que bloquea el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (Mavrilimumab) es efectivos en ensayos clínicos realizados en pacientes con AR, dato que también le otorga a esta citoquina un papel importante en esta enfermedad, aunque el Mavrilimumab todavía no está disponible (141,142).

Muchas citoquinas, incluidas las citoquinas relacionadas con la IL-6, los interferones (IFN) y las IL-15 e IL-7, envían señales celulares a través de Janus quinasas (JAK) después de unirse a sus receptores de superficie. Los inhibidores de JAK, especialmente los inhibidores de JAK1 (como Baricitinib), evitan la activación del transductor de señal y los factores de transcripción del activador de la transcripción (STAT) en la membrana sinovial y son eficaces como agentes terapéuticos en la AR (143). Los estudios de biopsia sinovial muestran que la disminución de STAT1 y STAT3 por otro inhibidor de JAK (Tofacitinib (inhibidor de JAK1, JAK2 y JAK3)) se correlaciona con mejoría

clínica en pacientes con AR (144). STAT1 y STAT3 son activados por JAK1 y están íntimamente relacionados con la señalización de la IL-6. Se han estudiado otras vías de señalización celular que podrían estar relacionadas con la AR aunque estos estudios han tenido menos éxito (MAPK38, vía MAPK/ERK (MEK), tirosina quinasa del bazo (SyK), tirosina quinasa de Bruton (BTK) y fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) (145,146).

Por último, y en relación a las citoquinas involucradas en la AR y las manifestaciones extraarticulares que pueden producir, se cree que el TNF- α también actúa a nivel del sistema nervioso central alterando los procesos cognitivos, favoreciendo la aparición de depresión y fatiga; alterando el metabolismo del colesterol y favoreciendo la resistencia al receptor de insulina; y a nivel cardiovascular provocando disfunción endotelial (147).

La IL-6 además de sus efectos articulares también podría actuar a nivel de sobreexpresión de reactantes de fase aguda (RFA) y del metabolismo de lípidos igual que el TNF- α (148). Esto podría dar una explicación a la aparición de las manifestaciones extraarticulares típicas de la AR.

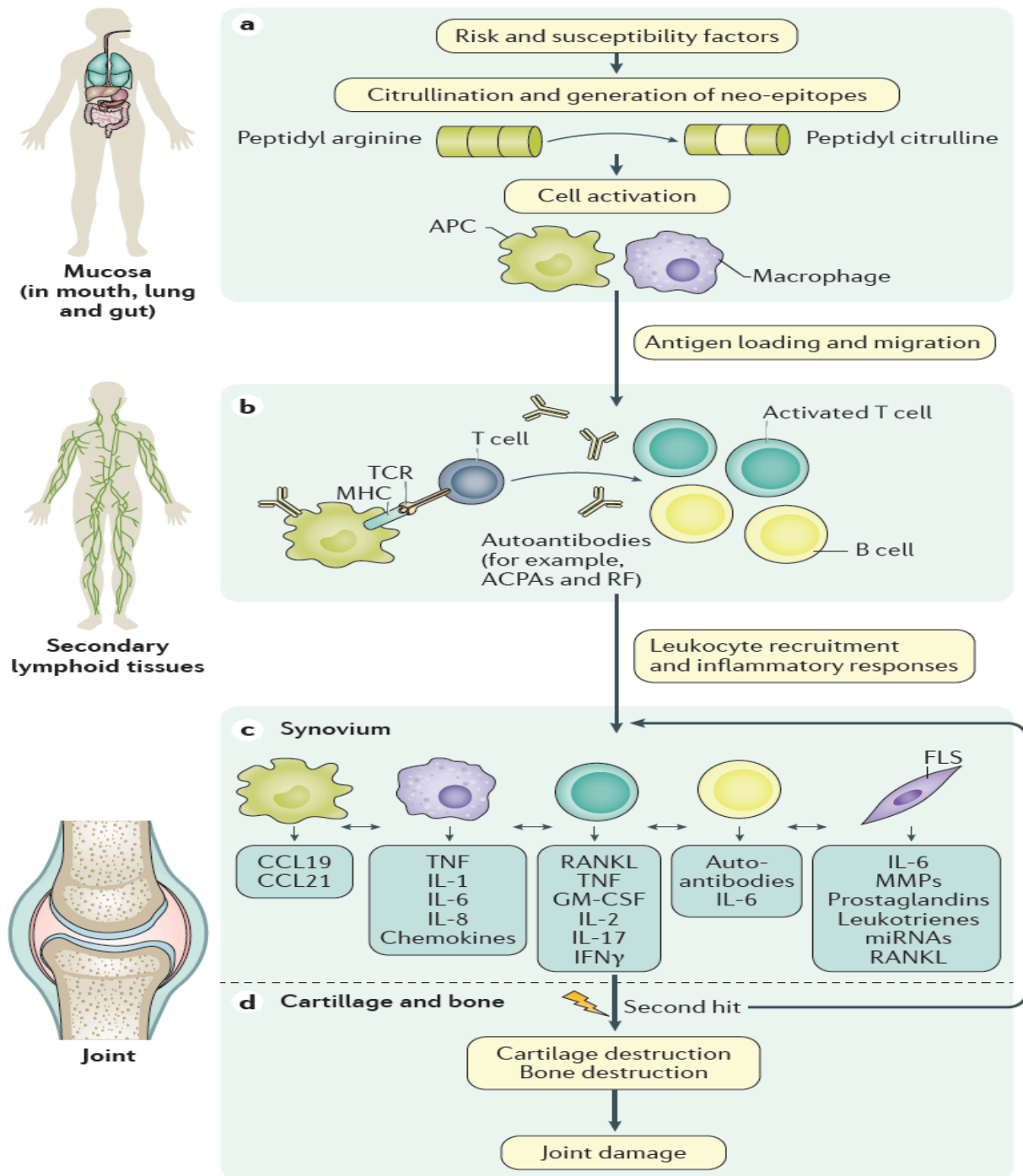


Figura 9. Mecanismos implicados en el inicio y progresión de la artritis reumatoide (38). Imagen (a): las modificaciones postraduccionales, como la citrulinización o carbamilación, en la mucosa pueden crear neoepítopos (péptidos) que pueden ser

reconocidos por el sistema inmunitario adaptativo. Imagen (b): estos neoepítomos son presentados por las células presentadoras de antígenos, activan una respuesta inmunitaria adaptativa en los tejidos linfoides y provoca la formación de autoanticuerpos. Imagen (c): las células del estroma (como los fibroblastos sinoviales, las células presentadoras de antígenos y los macrófagos pueden activarse localmente y producir una variedad de factores inflamatorios. La respuesta autoinmune provocada por el sistema inmunitario desencadena la inflamación sinovial, pero puede requerir un segundo agente causal, como la formación de inmunocomplejos y la activación del sistema del complemento, para inducir o aumentar la producción de citoquinas y el aumento de la vascularidad sinovial. Imagen (d): las acciones paracrinas y autocrinas de las citoquinas, junto con la respuesta inmunitaria adaptativa que se produce de manera persistente puede perpetuar la enfermedad y, en última instancia, conducir a la destrucción del cartílago y hueso.

1.2.4. Manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide

1.2.4.1. Manifestaciones articulares de la artritis reumatoide

La hinchazón/inflamación de la articulación sinovial es la manifestación clínica más característica de la AR y suele ir acompañada de rigidez, dolor y sensibilidad al tacto. Las articulaciones que con mayor frecuencia se ven afectadas en la AR son aquellas con mayor tasa de cartílago y líquido sinovial. Las articulaciones específicas comprometidas en la AR incluyen las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) y la articulación interfalángica proximal (IFP) de las manos y en los pies las articulaciones metatarsofalángicas (MTF). También se pueden ver afectadas las articulaciones de

muñecas, tobillos, codos, hombros, rodillas y caderas. A pesar de que en la AR puede aparecer afectación en prácticamente la totalidad de articulaciones periféricas, sorprende que en las articulaciones interfalángicas distales no suele haber afectación. En las articulaciones axiales no suele aparecer afectación aunque existe una única excepción y es la afectación de la articulación C1 - C2 de la columna vertebral cervical. La afectación articular suele comenzar gradualmente con la participación de una o unas pocas articulaciones y con el paso del tiempo evolucionar a una oligoartritis o poliartritis generalmente simétrica. En ocasiones, la enfermedad puede presentarse como una monoartritis, como por ejemplo en la rodilla (149). En la figura 10 se muestran ejemplos de manifestaciones articulares de pacientes con AR temprana, AR establecida y AR tardía.

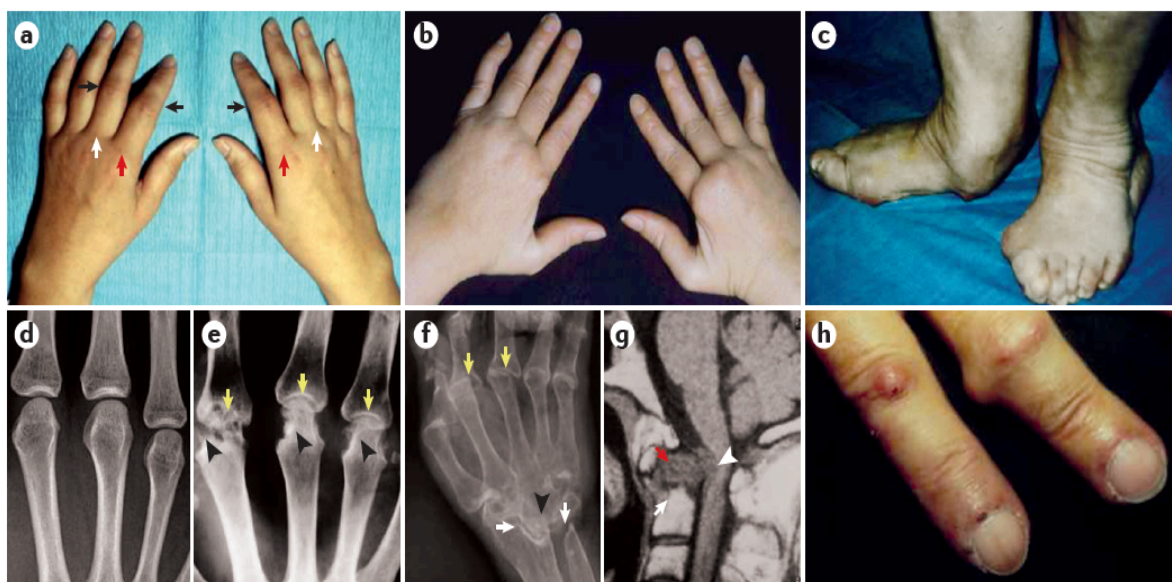


Figura 10. Manifestaciones articulares de la artritis reumatoide (150). Imagen (a) AR temprana: caracterizada por una inflamación leve, apenas perceptible, de las

articulaciones metacarpofalángicas segunda (flecha roja) y tercera (flecha blanca) en ambas manos y varias articulaciones interfalángicas proximales (flechas negras). Imagen (b) AR establecida: aparición de diversas deformidades, incluida la subluxación en las articulaciones metacarpofalángicas, deformidades en varios dedos, más prominente en el quinto dedo (el dedo meñique), y una deformidad del pulgar en la mano derecha. Imagen (c) AR tardía y grave: aparición de afectación mutiladora de las articulaciones del tobillo y el pie. Imágenes (d-f): evolución temporal de imagen radiográfica en paciente con AR donde se muestra la progresión de la enfermedad desde articulaciones prácticamente normales hasta articulaciones con daños severos y erosiones óseas (punta de flecha negra, imagen (e)) y estrechamiento del espacio articular que corresponde a la pérdida de cartílago (flechas amarillas, imagen (e)) y cambios mutilantes, donde se aprecia que el espacio articular (cartílago) entre los diversos huesos pequeños del carpo casi desaparece y se unen para formar prácticamente un único hueso (punta de flecha negra, imagen (f)). En la imagen (f) también se puede apreciar la aparición de cambios mutilantes con deformidades articulares en forma de lápiz en copa (también característicos de la APs) (flechas amarillas, imagen (f)) y la destrucción del radio distal y el cúbito distal donde interactúan con el carpo (flechas blancas, imagen (f)). Imagen (g): la resonancia magnética de la columna cervical (imagen (g)) muestra una formación grave de pannus sinovial (flecha roja) en la articulación atlantodental con compresión de la médula (punta de flecha blanca) debido a la hiperplasia sinovial y la aparición de otras erosiones (flecha blanca). Imagen (h): presencia de nódulos reumatoides en los lados dorsal y lateral de varios dedos y vasculitis periungueal en los pliegues de las uñas (puntos negros, imagen (h)).

1.2.4.1. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide

A pesar de que las principales manifestaciones clínicas de la AR se producen a nivel articular, en ocasiones esta patología puede presentar manifestaciones sistémicas extraarticulares (Figura 11). La AR, como enfermedad sistémica que es, se asocia con una mayor respuesta de fase aguda y puede conducir a una serie de manifestaciones extraarticulares localizadas en ojos, pulmones, corazón y otros órganos. Los nódulos reumatoides y la vasculitis pueden observarse en la AR grave, aunque hoy en día es menos frecuente. La AR se relaciona con mayor incidencia de anemia (propia de procesos inflamatorios crónicos), osteoporosis, obesidad y enfermedades cardiovasculares (151–154). Se ha visto también que la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial incluso ha aumentado con el tiempo, con una incidencia anual estimada de 4/1.000 individuos en el año 2010 (155). También hay un incremento de la incidencia de depresión, fatiga y disminución de la función cognitiva (156,157), alteraciones hepáticas (aumento de la respuesta de reactantes de fase aguda (RFA)), alteraciones de las glándulas exocrinas (síndrome de Sjögren secundario) y alteraciones musculares (fibromialgia y sarcopenia) (158–161)). También está aumentado el riesgo de aparición de neoplasias como el linfoma no-Hodgkin y el cáncer de pulmón (162,163).

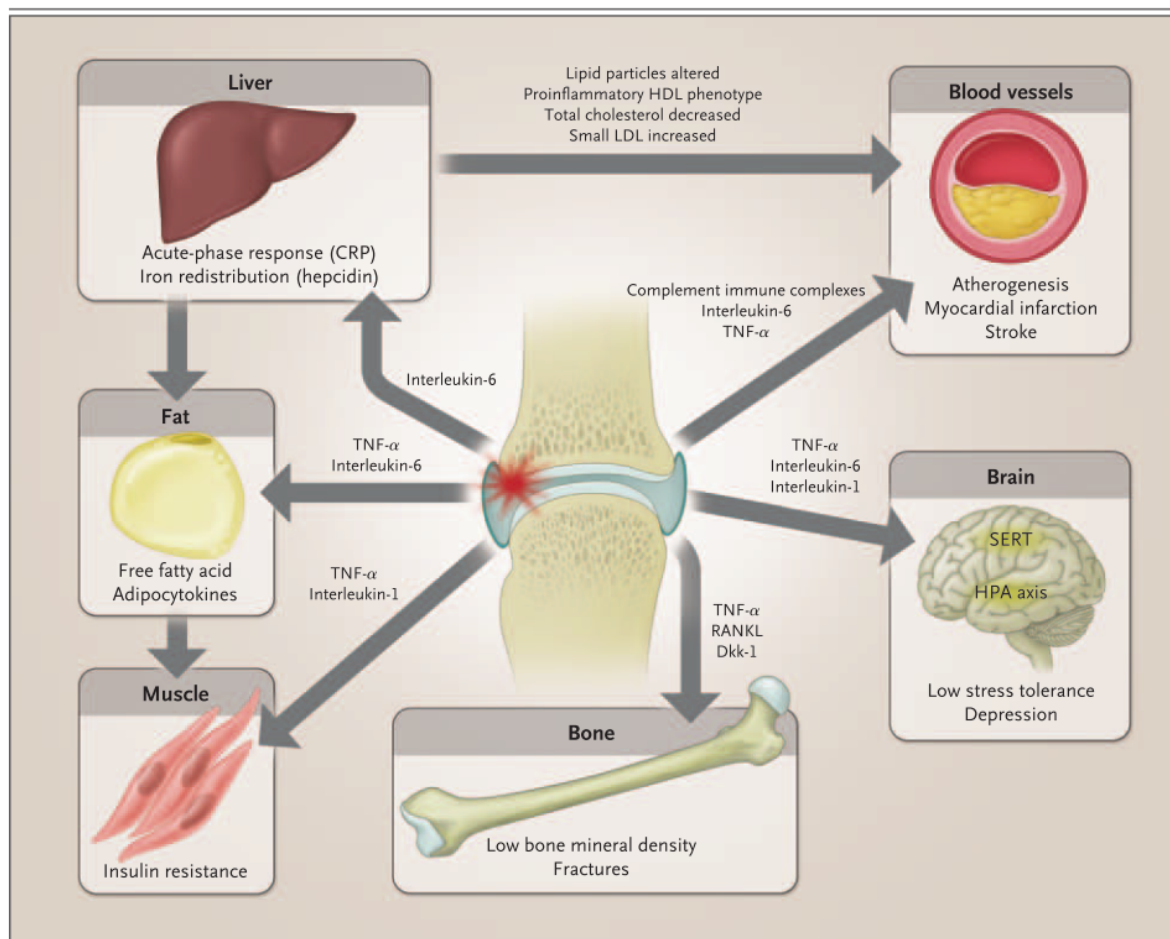


Figura 11. Mecanismos patológicos que contribuyen a la aparición de manifestaciones extraarticulares en la artritis reumatoide (164).

La incidencia de estas manifestaciones extraarticulares es variable (17,80 % - 47,50 %) y no todos los pacientes con AR presentan las mismas alteraciones ni con la misma intensidad. Se ha observado una mayor incidencia en individuos de países del Norte de Europa con respecto a los del Sur de Europa lo que hace suponer que las características genéticas y medioambientales juegan un papel importante en la aparición de estas complicaciones extraarticulares. Estas alteraciones pueden aparecer en cualquier

momento, incluso en etapas tempranas de la enfermedad y se relacionan con una mayor gravedad y un peor pronóstico (165). Aunque la aparición y la gravedad de estas manifestaciones extraarticulares pueden atenuarse o reducirse con un tratamiento efectivo (166).

1.2.5. Diagnóstico, clasificación y monitorización de la artritis reumatoide

1.2.5.1. Diagnóstico de la artritis reumatoide

A día de hoy, las herramientas diagnósticas más utilizadas en la AR son la exploración física (manifestaciones articulares y sistémicas), pruebas de imagen (radiografías, resonancia magnética nuclear, ultrasonografía Doppler) y parámetros de laboratorio (ACPA, FR, RFA, VSG, PCR y recuento de plaquetas y linfocitos). Es necesario recalcar que aunque estas herramientas diagnósticas se utilicen en la práctica clínica diaria, los únicos criterios que están validados y reconocidos a nivel internacional son los criterios de clasificación de pacientes con AR y no los criterios diagnósticos (167). Los criterios de clasificación los detallaremos más adelante.

1.2.5.1.1. Exploración física en la artritis reumatoide

Como ya hemos comentado anteriormente, en el apartado de las manifestaciones clínicas, las articulaciones que con mayor frecuencia se ven afectadas en la AR son las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) y la articulación interfalángica proximal

(IFP) de las manos y en los pies las articulaciones metatarsofalángicas (MTF). También se pueden ver afectadas las articulaciones de muñecas, tobillos, codos, hombros, rodillas y caderas. En las articulaciones axiales no suele aparecer afectación aunque existe una única excepción y es la afectación de la articulación C1 - C2 de la columna vertebral cervical (Figura 10) (149).

1.2.5.1.2. Pruebas de imagen en la artritis reumatoide

1.2.5.1.2.1. Radiografía simple en la artritis reumatoide

Los exámenes por radiografía simple siguen siendo la herramienta más utilizada para el diagnóstico del daño articular en la AR. La mayoría de pacientes con diagnóstico de AR temprana no mostrarán ningún cambio erosivo a nivel articular y por lo tanto la ausencia de erosiones en exámenes iniciales por radiografía simple no descarta el diagnóstico de AR. En muchos pacientes con AR, inicialmente, no aparecerán hallazgos radiológicos o tendrán una inflamación periarticular y/o osteopenia muy ligera. A pesar de esto, los exámenes radiográficos de las manos, muñecas y pies son importantes en el examen inicial y para la posterior monitorizar de la enfermedad. En los exámenes radiológicos de pacientes con AR ya establecida se pueden observar cambios en la articulación y en el cartílago articular, erosiones óseas, disminución del espacio articular (pinzamiento articular), subluxación y dislocación (168). La observación de daño radiológico al inicio del diagnóstico es un factor pronóstico desfavorable. Se

recomienda realizar un examen radiológico cada 6 - 12 meses al inicio del diagnóstico de la AR y cada 1 – 2 años en la AR ya establecida (169).

Se han descrito numerosos métodos para cuantificar el daño radiológico y la progresión del daño articular. Casi todos estos métodos se basan en la cuantificación del daño radiológico de las manos, aunque algunos autores han destacado la importancia de incluir también la evaluación radiográfica de los pies (170). La mayoría de estos métodos están basados en el método de Larsen (171) o en el de Sharp (172). Todas estas escalas de evaluación del daño radiológico se utilizan en los ensayos clínicos. En práctica clínica habitual se utiliza el *Simple Erosion Narrowing Score* (SENS) (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) (173).

1.2.5.1.2.2. Resonancia magnética nuclear en la artritis reumatoide

En las muñecas, manos y pies la resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano de la AR, estadiaje de la enfermedad y para la detección de edema e inflamación en la membrana sinovial. La aparición de edema periarticular se relaciona con un estado inflamatorio de foco activo y con la aparición de erosiones futuras (174). Se ha descrito una escala para valorar la imagen por RMN en la AR (*rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging joint space narrowing score* (RAMRIS)) (175). El uso rutinario de la RMN en la AR aún no se ha establecido en la práctica clínica habitual.

1.2.5.1.2.3. Ultrasonografía Doppler en la artritis reumatoide

La ultrasonografía (US) Doppler es una herramienta útil en el manejo de pacientes con AR ya que permite identificar sinovitis o tenosinovitis subclínica, tanto al inicio como durante el curso de la enfermedad. Por tanto, la US-Doppler se utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad. Mediante esta técnica también se puede observar: edema, hipertrofia sinovial, erosiones óseas y erosiones del cartílago articular (176). Se suele utilizar en manos, muñecas y pies sin embargo no es de utilidad en zonas axiales. Se han descrito varias escalas semicuantitativas relacionadas con la US-Doppler en enfermedades reumáticas: la *Gray Scale Ultrasound* (GS-US) (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) y la *Power Doppler Ultrasound* (PD-US) (177). Los tiempos para realizar la US todavía no están del todo bien establecidos (178).

1.2.5.1.3. Parámetros de laboratorio en la artritis reumatoide

1.2.5.1.3.1. Factor Reumatoide en la artritis reumatoide

El Factor Reumatoide (FR) es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de las Ig. Suelen ser del tipo IgM, aunque también puede aparecer como IgG o IgA (179). El FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad (180). El FR también puede aparecer en personas adultas sanas (10 %) pero a títulos bajos, y en pacientes con otras patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren,

cirrosis biliar primaria, infecciones crónicas y neoplasias (170). La sensibilidad del FR en la AR, según los estudios, es del 60 % - 70 % y la especificidad es del 50 % - 90 % (179,181).

1.2.5.1.3.2. Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados en la artritis reumatoide

Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) son unos autoanticuerpos dirigidos contra la fracción Fc de las Ig. Los ACPA se han detectado en el suero de pacientes con AR desde hace décadas (182). Los ACPA suelen ser del tipo de IgM e IgE. Los IgE-ACPA pueden provocar la activación de los mastocitos a través del FcεR y favorecer la inflamación y la destrucción tisular (183). La sensibilidad de los ACPA en la AR, según los estudios, es del 70 % - 80 % y la especificidad es del 85 % - 95 % (184). Comparados con el FR, tienen una mayor especificidad (85 % - 95 % frente al 50 % - 90 % del FR) y sólo aparecen en el 1 % - 3 % de las personas sanas (185), por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR (186). Al igual que el FR, los ACPA pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad de la enfermedad (187).

1.2.5.1.3.3. Otros parámetros de laboratorio utilizados en la artritis reumatoide

Otros parámetros de laboratorio que suelen estar aumentados en la AR son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). La trombocitosis y la

leucocitosis también pueden observarse en la AR con componente inflamatorio activo (188). Hay que destacar que estos parámetros analíticos no son específicos de la AR.

1.2.5.2. Clasificación de la artritis reumatoide

Como para la mayoría de las enfermedades reumáticas, en la actualidad sólo existen criterios validados de clasificación. Los criterios de clasificación que se utilizan actualmente son los publicados en el año 2010 por el *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR) (Tabla 1) (167). La alta especificidad pero la baja sensibilidad distingue los criterios de clasificación de los criterios diagnósticos. Aunque los criterios de clasificación están destinados a identificar pacientes en el entorno de los ensayos clínicos, estos criterios de clasificación pueden utilizarse en la práctica clínica habitual (189).

Tabla 1. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para la artritis reumatoide (167).

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ACR/EULAR 2010 PARA LA AR
<p>Los criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR / EULAR) incluye variables clínicas y serológicas.</p> <p>Los criterios de clasificación deben estar restringidos a individuos con ≥ 1 articulación inflamada.</p> <p>Se requiere una puntuación de ≥ 6 puntos para la clasificación como artritis reumatoide (AR).</p>
<p style="text-align: center;"><u>Afectación articular y distribución: 0-5 puntos</u></p> <p>Esta variable incluye cualquier articulación inflamada o dolorosa (excluyendo las articulaciones interfalángicas distales de manos y pies, las primeras articulaciones metatarsofalángicas y las primeras articulaciones metacarpianas) en el examen clínico. La RMN o la ecografía pueden usarse para identificar más articulaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo): 0 puntos • 2-10 articulaciones grandes: 1 punto • 1-3 articulaciones pequeñas (la articulación metacarpofalángica, la articulación interfalángica proximal, las articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta, la articulación interfalángica del pulgar y la muñeca): 2 puntos • 4-10 articulaciones pequeñas: 3 puntos • > 10 articulaciones (de las cuales ≥ 1 es una articulación pequeña): 5 puntos
<p style="text-align: center;"><u>Duración del síntoma: 0-1 puntos</u></p> <p>Esta variable se refiere a la valoración global subjetiva realizada por el paciente sobre la duración máxima de los signos y síntomas de cualquier articulación que está clínicamente afectada en el momento de la evaluación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 semanas: 0 puntos • ≥ 6 semanas: 1 punto
<p style="text-align: center;"><u>Serología: 0-3 puntos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativo para FR y negativo para ACPA: 0 puntos • Poco positivo para FR o poco positivo para ACPA: 2 puntos • Alto positivo para FR o alto-positivo para ACPA: 3 puntos
<p style="text-align: center;"><u>Reactantes de fase aguda: 0-1 puntos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niveles normales de PCR y VSG: 0 puntos • Niveles anormales de PCR o VSG anormal: 1 punto
<p>ACPA: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C-reactiva y VSG: velocidad de sedimentación globular.</p> <p>Afectación articular y distribución: En las articulaciones pequeñas adicionales en la AR se incluyen la articulación temporomandibular, la articulación esternoclavicular y la articulación acromioclavicular entre otras.</p> <p>Serología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si los resultados de FR o ACPA solo están disponibles cualitativamente, un resultado positivo debe puntuarse como poco positivo. - Serología Negativo: FR o ACPA igual o menor del límite superior de la técnica analítica utilizada. - Serología poco positivo: > 1-3 veces del límite superior de la técnica analítica utilizada. - Serología alto positivo: > 3 veces del límite superior de la técnica analítica utilizada.

1.2.5.3. Monitorización de la artritis reumatoide

En los ensayos clínicos, la respuesta clínica generalmente se mide utilizando los criterios de mejora del ACR (Tabla 2) (190), aunque cada vez más se utilizan los criterios de remisión y baja actividad de la enfermedad, como son el SDAI, CDAI, DAS o el DAS28. Una mejora del 20 % (ACR20) es la respuesta mínima requerida en ensayos clínicos y discrimina bien entre el tratamiento activo y el placebo; ACR20 equivale a una reducción del 50 % en el SDAI (o CDAI). La mejora moderada de la actividad de la enfermedad se basa en una mejora del 50 % (ACR50) y se relaciona con una reducción del 70 % en el SDAI (o CDAI); mientras que una mejora del 70 % (ACR70) constituye una respuesta importante y es compatible, en la mayoría de los pacientes, con un nivel bajo de actividad de la enfermedad y se relaciona con una reducción del 85 % del SDAI (o CDAI). Sin embargo, los criterios de mejora del ACR no se utilizan en la práctica clínica habitual porque no reflejan bien los estados de baja actividad de la enfermedad o remisión a largo plazo (191).

Tabla 2. Criterios de mejora del ACR (190).

CRITERIOS DE MEJORA DEL ACR
<p>1. Mejora del $\geq 20\%$ (ACR20), $\geq 50\%$ (ACR50) y $\geq 70\%$ (ACR70) en:</p> <ul style="list-style-type: none">- Número de Articulaciones Tumefactas (NAT)- Número de Articulaciones Dolorosas (NAD)
<p>2. Además de mejora del $\geq 20\%$ (ACR20), $\geq 50\%$ (ACR50) y $\geq 70\%$ (ACR70) en al menos 3 de los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none">- Valoración Global Subjetiva (VGS)- Valoración Global Objetiva (VGO)- Escala Analógica Visual (EVA) del dolor percibido por el paciente.- Grado de discapacidad física del paciente- Reactantes de Fase Aguda (PCR o VSG).

En la actualidad, los mejores biomarcadores que se pueden utilizar en la práctica clínica diaria para monitorizar el curso y gravedad de la AR son las escalas de medida validadas de la actividad de la enfermedad (192). Las escalas de medida más utilizadas en la actualidad son: el *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), el *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), el *Disease Activity Score* (DAS) y su escala simplificada que utiliza sólo 28 articulaciones (*Disease Activity Score 28* (DAS28)) (Tabla 3). La remisión clínica de la enfermedad, según el ACR y EULAR, está basada en la medida de estos índices (193).

Tabla 3. Medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide (150).

ESCALA	FÓRMULA	ESTADOS DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD			
		REMISIÓN	BAJA ACTIVIDAD	MODERADA ACTIVIDAD	ALTA ACTIVIDAD
SDAI	NAT28 + NAD28 + VGP + VGO + PCR	≤ 3,3	> 3,3 y ≤ 11	> 11 y ≤ 26	> 26
CDAI	NAT28+ NAD28 + VGP + VGO	≤ 2,8	> 2,8 y ≤ 10	> 10 y ≤ 22	> 22
DAS	Fórmula compleja que incluye el índice de Ritchie, NAT44, VSG y CGS	< 1,6	≥ 1,6 y ≤ 2,4	> 2,4 y ≤ 3,7	> 3,7
DAS28	Fórmula compleja que incluye el NAD28, NAT28, VSG (o PCR) y VGS	< 2,6	≥ 2,6 y ≤ 3,2	> 3,2 y ≤ 5,1	> 5,1

AR, artritis reumatoide; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CGS: cuestionario global de salud; DAS: Disease Activity Score; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C-reactiva; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VGO: valoración global objetiva; VGS: valoración global subjetiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Otros criterios de remisión de la enfermedad definidos por la ACR y EULAR son los criterios de remisión booleana, que incluyen un recuento de articulaciones tumefactas (NAT) ≤ 1 , un recuento de articulaciones dolorosas (NAD) ≤ 1 , una valoración global subjetiva ≤ 1 (en una escala EVA (0-10 puntos)) y un nivel de PCR < 1 mg/dL (194). Los criterios de remisión booleana con frecuencia no se utilizan debido a que si ha habido un daño en una articulación en el pasado, la evaluación del dolor por la escala

analógica visual suele ser siempre > 1 , aún cuando en esa articulación afectada en el pasado no tenga un foco inflamatorio activo en ese momento (195).

En pacientes con AR activa, se recomienda evaluar la actividad de la enfermedad cada 1 - 3 meses dependiendo del nivel de actividad de la enfermedad (baja, moderada o alta).

Una vez que se ha alcanzado el objetivo terapéutico deseado (remisión clínica o en su defecto baja actividad de la enfermedad), se recomienda medir la actividad de la enfermedad cada 6 - 12 meses (196).

1.2.6. Calidad de vida de la artritis reumatoide

La AR afecta profundamente a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (197). En comparación con la diabetes mellitus tipo 2, el infarto agudo de miocardio y la hipertensión, las personas con AR por lo general obtienen puntuaciones más bajas en la encuesta de salud simplificada 36 (SF-36) (198). La AR reduce la CVRS tanto a nivel físico como mental. La aparición de fatiga y depresión es frecuente en este tipo de pacientes (199). El análisis del efecto del tratamiento de la AR en la CVRS (FAME sintéticos y FAME biológicos) se lleva estudiando desde hace más de 20 años (200,201). Estos estudios han demostrado que la CVRS aumenta con la mejora de la actividad de la enfermedad (Figura 12) (202).

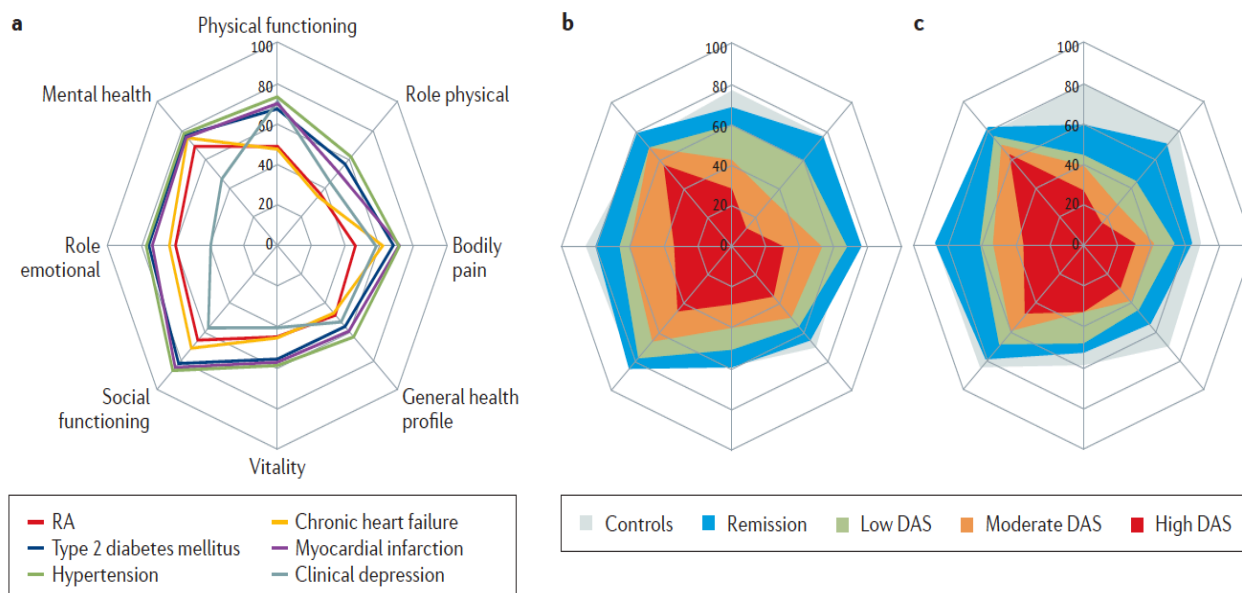


Figura 12. Gráficos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en individuos con artritis reumatoide donde incluye la capacidad física, función física, dolor corporal, perfil de salud general, vitalidad, capacidad de relación social, capacidad de relación emocional y salud mental (38). Imagen (a): CVRS en personas con artritis reumatoide en comparación con personas con otras patologías crónicas (198). Imagen (b): efectos en la CVRS del tratamiento con fármacos biológicos y los índices de la actividad de la enfermedad en individuos con AR temprana (202). Imagen (c): efectos en la CVRS del tratamiento con fármacos biológicos y los índices de la actividad de la enfermedad en individuos con AR ya establecida (202).

Los datos del registro alemán RABBIT, entre otros, demuestran que las mejoras en la CVRS son mayores después de la introducción de la primera terapia con FAME sintéticos y después de la introducción de la primera terapia con FAME biológicos en comparación con los cambios de tratamientos posteriores (203).

1.3. Espondilitis anquilosante

1.3.1. Definición de espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante (EA) es la forma prototípica de espondiloartritis (SpA) seronegativa. Es una enfermedad reumática crónica, progresiva, de foco inflamatorio que afecta principalmente a las articulaciones sacroilíacas y al esqueleto axial, aunque también puede afectar, aunque en menor medida, a articulaciones periféricas y a las entesis (Figura 13) (204).

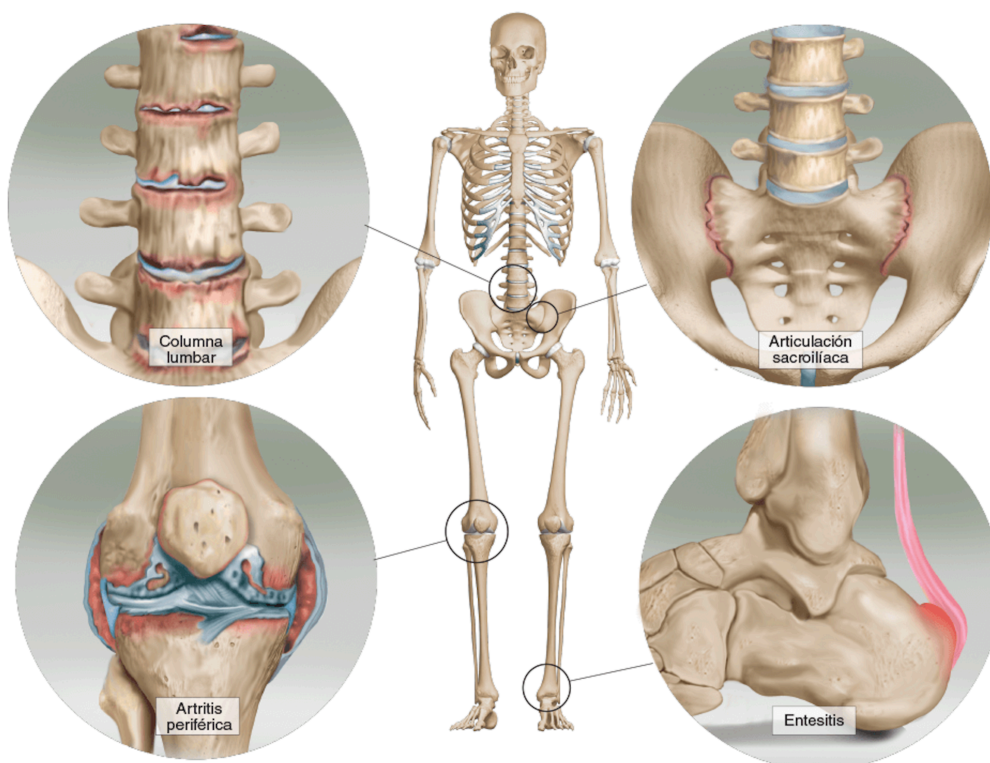


Figura 13. Principales articulaciones y entesis afectadas en la espondilitis anquilosante (205).

A pesar de que el curso de la enfermedad es muy variable, la EA es una de las SpA seronegativas más incapacitantes que existen. Las principales características clínicas que presenta la EA son el dolor de espalda y la rigidez progresiva de la columna vertebral (206). En las primeras etapas de la enfermedad, las imágenes radiográficas revelan cambios erosivos en las esquinas de los cuerpos vertebrales y en las etapas posteriores se puede observar el crecimiento de espolones óseos, conocidos como sindesmofitos. Cuando estos sindesmofitos y los cuerpos vertebrales adyacentes se fusionan, la columna vertebral aparece como una sola pieza (Figura 14). A esta manifestación clínica se le denomina “columna vertebral en forma de bambú”. Esto resulta en una disminución de la movilidad o falta de movilidad total de la articulación (207).

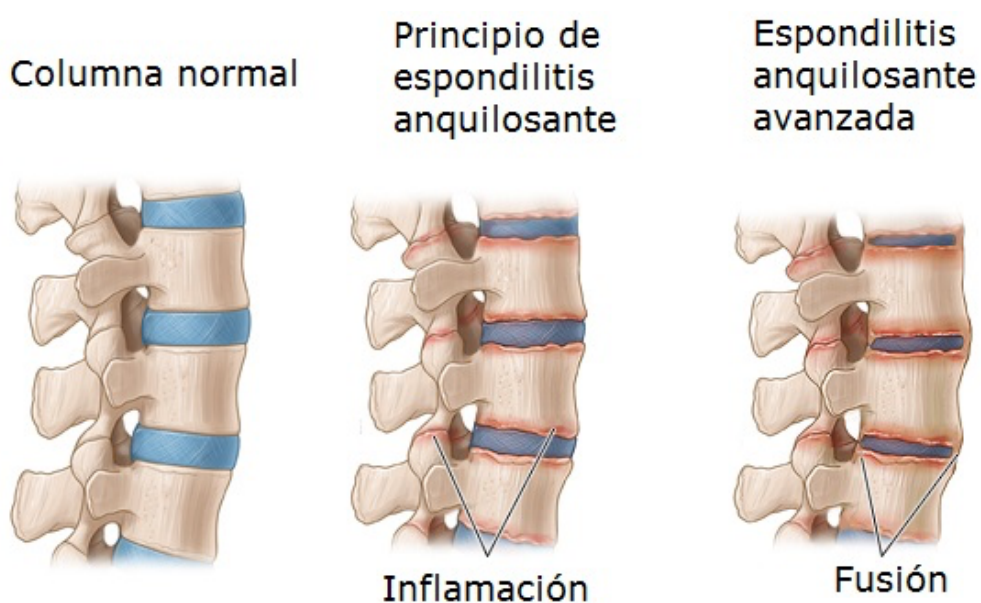


Figura 14. Progresión del daño estructural de la columna vertebral en la espondilitis anquilosante (205).

1.3.2. Epidemiología de la espondilitis anquilosante

1.3.2.1. Prevalencia de la espondilitis anquilosante

La EA afecta principalmente a adultos jóvenes con un pico de edad de inicio que se sitúa entre los 20 - 30 años. Cerca del 80 % de los pacientes con EA desarrollará los primeros síntomas antes de los 30 años y, un 85 % los presentará antes de los 40 años. Los pacientes con EA de inicio juvenil se vuelven sintomáticos en o antes de los 16 años de edad. En cuanto a la distribución por sexos, los hombres son más propensos a padecer la enfermedad que las mujeres, con una proporción de aproximadamente 3:1 (208).

En cuanto a la distribución geográfica de la EA: la prevalencia en Europa es del 0,24 %; en Asia es del 0,17 %; en América del Norte es del 0,32 %; en América latina es del 0,10 % y en África es del 0,07 % (209). Estas cifras coinciden principalmente con la distribución geográfica del HLA-B*27.

A principios de la década de 1970, se vio que había una fuerte asociación entre la EA y el HLA-B*27, donde también queda reflejada esta asociación en la distribución mundial tanto del HLA-B*27 como de la EA (Figura 15) (210). El HLA-B*27 y la EA son comunes en las poblaciones nativas del oeste de Canadá, Alaska y Siberia (prevalencia de HLA-B*27 del 40 % – 50 % y prevalencia de EA del 6 % – 10 %) y en la zona norte de Escandinavia (prevalencia de HLA-B*27 del 15 % – 25 % y prevalencia de EA del 1,1 % – 1,8 %). En Europa occidental, la prevalencia de HLA-B*27 y EA es menor (prevalencia de HLA-B*27 del 4 % – 13 % y prevalencia de EA del 0,23 % – 0,55 %,

respectivamente), y disminuye aún más desde el Medio Oriente y África del Norte (prevalencia de HLA-B*27 del 2 % - 5 % y prevalencia de EA del 0,07 % – 0,14 %) hasta Japón, donde es poco frecuente (prevalencia de HLA-B*27 del 1 % y prevalencia de EA del 0,0065 %) (210). En España, no existen datos epidemiológicos específicos de prevalencia de EA.

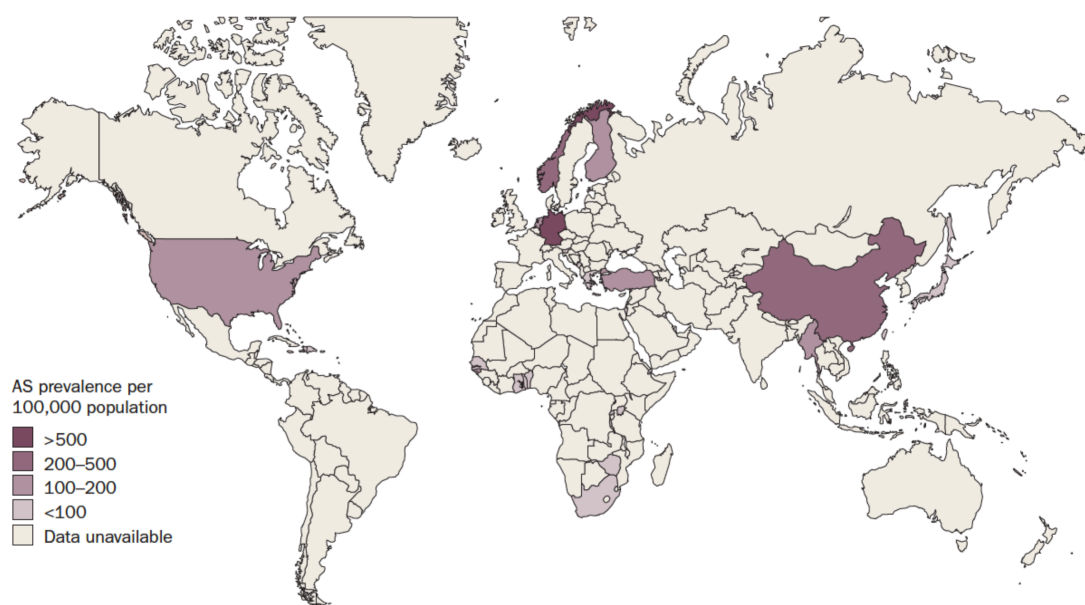


Figure 3 | Prevalence of ankylosing spondylitis in various world regions. Abbreviation: AS, ankylosing spondylitis.

Figura 15. Prevalencia global de la espondilitis anquilosante en el año 2010 (14).

Se han descubierto más de 160 subtipos del alelo HLA-B*27 (211). A pesar de ello, no todos los subtipos se distribuyen por igual en la población mundial: la EA se observa con mayor frecuencia en población del Norte de Europa de raza caucásica con HLA-B*27:05, en población de zonas del Mediterráneo con HLA-B*27:02, en poblaciones

subsaharianas y del Medio Oriente con HLA-B*27:03, en poblaciones chinas y asiáticas con HLA-B*27:04 y en poblaciones del sudeste asiático con HLA-B*27:07 (212). Además, entre los subtipos de HLA-B*27 descubiertos hasta la fecha, parece ser que la EA se ha asociado con mayor fuerza al HLA-B*27:08 y HLA-B*27:10, mientras que el HLA-B*27:06 y el HLA-B*27:09 parecen estar asociados en menor medida con la EA (212).

1.3.2.2. Incidencia de la espondilitis anquilosante

En la actualidad no existen muchos estudios donde hagan hincapié en la incidencia de la EA. En los estudios que hay publicados hasta la fecha, las estimaciones de la incidencia anual de la EA varían desde los 0,44/100.000 habitantes en Islandia (213) hasta los 7,3/100.000 habitantes/año en los E.E.U.U. (214) y el norte de Noruega (215). En Finlandia, en el año 2000, la incidencia de la EA fue de 7,0/100.000 habitantes/año con una media de edad de inicio de 31,5 años (35). En España, no existen datos epidemiológicos específicos de incidencia de EA.

1.3.2.3. Factores de riesgo asociados a la espondilitis anquilosante

1.3.2.3.1. Genética de la espondilitis anquilosante

A día de hoy, la etiología de la EA no está del todo bien establecida aunque se piensa que existen diversos factores genéticos y medioambientales que pueden contribuir a la

aparición de la enfermedad. Sin embargo, a medida que pasa el tiempo, cobra más fuerza la hipótesis de que la etiología de la EA se debe, en hasta un 90 % de los casos, a factores genéticos hereditarios (216,217).

En cuanto al riesgo de padecer la enfermedad, en estudios realizados en gemelos, la concordancia de EA fue mayor en gemelos idénticos (50 % - 63 %) que en mellizos (13 % - 20 %) y que entre familiares de primer grado (5 % - 16 %) (218). Estas cifras son altas en comparación con el riesgo de padecer la EA en la población general que es del 0,07 % - 0,24 % como hemos comentado anteriormente (209). Estos datos apoyan la teoría de la implicación que tiene la carga genética en el desarrollo de la enfermedad.

El modelo de herencia que mejor se ajusta a la EA es un modelo oligogénico con la interacción multiplicativa entre los genes susceptibles a padecer la enfermedad. Es decir, que el riesgo en sujetos que tienen varios locus de susceptibilidad de padecer la EA es igual al producto de los riesgos de cada locus (216,217).

1.3.2.3.1.1. Genes del complejo mayor de histocompatibilidad relacionados con la espondilitis anquilosante

*1.3.2.3.1.1.1. HLA-B*27 y espondilitis anquilosante*

Como hemos visto, la EA tiene un fuerte componente genético (219). La mayor asociación genética con la EA, descubierta hasta la fecha, es la del locus del HLA-B*27, ya que como la EA fue la primera enfermedad reumática vinculada con el locus del HLA-B*27, la asociación de la EA con el HLA es más fuerte que en otras

enfermedades reumáticas (220,221). Pero la carga genética de la EA no solo está asociada a la presencia del HLA-B*27. Por ejemplo, familiares de primer grado de pacientes con EA-HLA-B*27-positivo tienen una probabilidad de 6 a 16 veces mayor de padecer la enfermedad en comparación con familiares sanos con HLA-B*27-positivo (222). Esto nos hace pensar que existen otros genes y factores medioambientales que están involucrados en la patología y actúan como factores de riesgo para padecer la enfermedad. Además, el riesgo genético no sólo determina el riesgo a padecer la enfermedad sino que también puede determinar la edad de inicio y la severidad clínica y/o radiográfica de la EA.

1.3.2.3.1.1.1.1. Función y estructura del HLA-B*27

La función del HLA-B*27, que es una de las moléculas de superficie de clase I codificada por el CMH, es presentar péptidos antigénicos de proteínas procedentes de la degradación intracelular vía TCR a los linfocitos T citotóxicos (linfocitos T CD8+) (223).

La estructura cuaternaria de las moléculas HLA de clase I la conforman tres componentes (Figura 16) (224,225):

- Una cadena pesada polimórfica.
- Una cadena monomórfica ligera (β 2-microglobulina (β 2m)).
- Un oligopéptido.

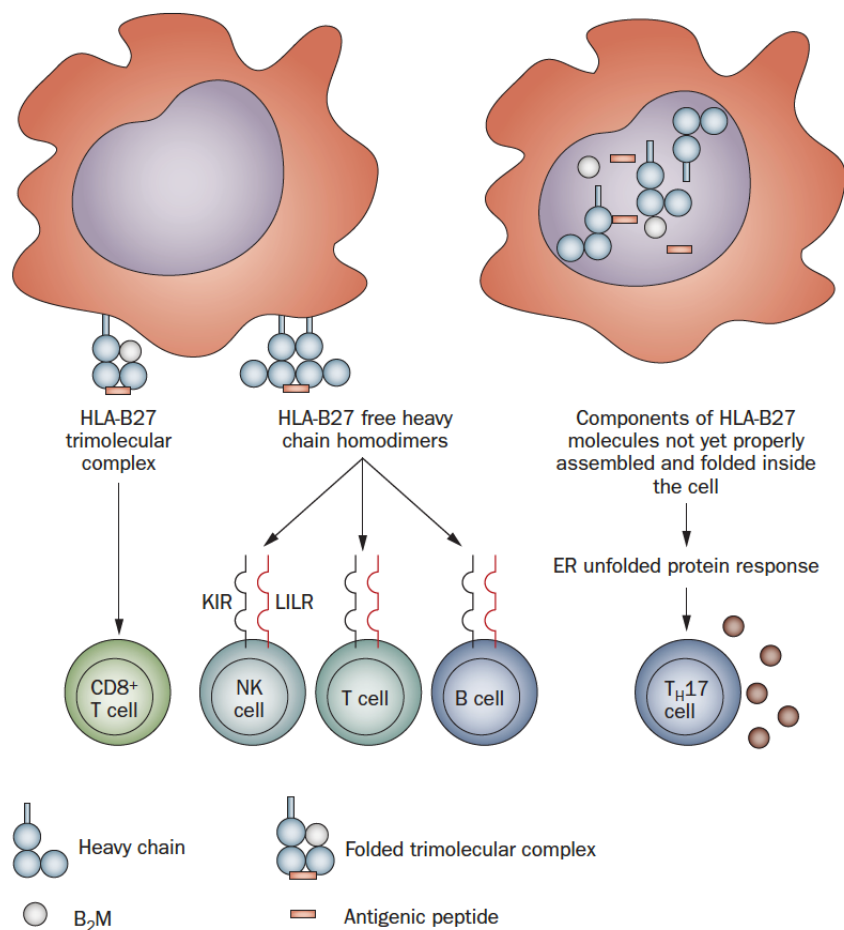


Figura 16. Estructura y función del HLA-B*27 (223).

Existen varias etapas susceptibles durante el proceso de formación de las diferentes estructuras cuaternarias finales de las proteínas del HLA de clase I (226). Más adelante veremos que cada una de las hipótesis que existen para explicar la asociación de HLA-B*27 con la EA se centran en una etapa diferente de este proceso.

1.3.2.3.1.1.1.2. Papel fisiopatológico del HLA-B*27 en la espondilitis anquilosante

Como hemos comentado anteriormente, existen diversas hipótesis que pretenden explicar la asociación fisiopatológica que tiene el HLA-B*27 con la aparición y desarrollo de la EA. Cada una de estas hipótesis está relacionada, de una u otra manera, con el sistema inmunitario, con citoquinas y con vías de señalización celular relacionadas con la respuesta inmune. Estas hipótesis están basadas fundamentalmente en estudios de experimentación animal con roedores.

1.3.2.3.1.1.1.2.1. Hipótesis del péptido artritogénico

La función principal de las moléculas del HLA de clase I, presentes en las CPA, es la de presentar péptidos antigénicos vía TCR a los linfocitos T CD8+. Los péptidos antigénicos se forman a partir de la degradación de proteínas en el citoplasma. Estos péptidos son transportados junto con el HLA de clase I hasta la superficie celular a través del aparato de Golgi. El reconocimiento del complejo HLA-péptido por el TCR completa la presentación del antígeno al linfocitos T CD8+ (225,227). En circunstancias normales, un individuo desarrolla una respuesta inmunitaria frente a bacterias y virus mediante la presentación de péptidos bacterianos o péptidos víricos utilizando esta vía (TCR-péptido-linfocito T CD8+) (228). Para prevenir el fenómeno de autoinmunidad, un individuo sano, en circunstancias normales, presenta tolerancia a péptidos derivados de proteínas propias del organismo. Sin embargo, es posible que esa tolerancia inmunológica a péptidos derivados de proteínas propias se pierda al aparecer

un patógeno infeccioso (bacteriano o vírico) en el organismo que active el sistema inmunitario vía péptidos exógenos relacionados con el desarrollo de artritis (principalmente *Yersinia spp.* y *Chlamydia spp.*) que se asemejen o sean prácticamente iguales a péptidos derivados de proteínas propias. Estos péptidos exógenos pueden llegar a producir una reacción cruzada que inicie el reconocimiento inmunológico de autoantígenos. Este mecanismo es la piedra angular de la hipótesis del péptido artritogénico en presencia de CPA-HLA-B*27-positivas (229). La razón de la asociación de ciertos subtipos de HLA-B*27 con la EA, en la hipótesis del péptido artritogénico, se fundamenta en que las alteraciones en la secuencia de aminoácidos del HLA-B*27 cambian la especificidad de péptidos derivados de ciertas proteínas bacterianas, lo que podría provocar esta reacción cruzada inmunológica (230). Los subtipos de HLA-B*27 asociados a la EA difieren solo en la secuencia de unos pocos aminoácidos en comparación con los subtipos de HLA-B*27 no asociadas a la EA, como por ejemplo pasa en el HLA-B*27:04 (asociado a la EA) y el HLA-B*27:06 (no asociado a la EA) que solo varían en los aminoácidos en las posiciones 114 (histidina por aspartato) y 116 (aspartato por tirosina) (231). Otro ejemplo lo tenemos en el HLA-B*27:05 (asociado a la EA) y el HLA-B*27:09 (no asociado a la EA) que difieren únicamente en un aminoácido en la posición 116 (aspartato por histidina) (231). Todos estos aminoácidos están ubicados en la misma zona del surco de unión a péptidos antigénicos (el bolsillo F), y el cambio en un aminoácido tiene el potencial de inducir cambios conformacionales en este bolsillo, lo que lleva a modificar sus propiedades biofísicas y a la funcionalidad final de estas moléculas (232).

La hipótesis del péptido artritogénico queda reforzada por la detección de péptidos derivados de *Campylobacter spp.*, *Chlamydia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *Yersinia spp.*, en articulaciones patológicas de pacientes con EA. Además también se han aislado linfocitos T CD8+ reactivos frente a autoantígenos derivados del propio cartílago. Al menos 18 proteínas que forman parte del cartílago han sido examinadas por su potencial autoreactividad. (206,233,234). Un péptido derivado del colágeno de tipo VI fue capaz de estimular linfocitos T CD8+ en 4 de 7 muestras obtenidas de biopsias de tejido articular de pacientes con EA (206). Otros posibles autoantígenos y antígenos exógenos relacionados con la teoría del péptido artritogénico son aquellos derivados del receptor intestinal vasoactivo 1 (VIPR1) y proteínas del virus de Epstein-Barr, respectivamente (233). A pesar de estos hallazgos, en la actualidad no hay pruebas concluyentes para demostrar que cualquiera de estos péptidos es el péptido causal de la artritis en los pacientes con EA.

1.3.2.3.1.1.1.2.2. Hipótesis de la cadena pesada libre

Otra hipótesis que podría explicar el papel patogénico del HLA-B*27 y su relación con el sistema inmunitario es la denominada hipótesis de la “cadena pesada libre” (235). Esta hipótesis se fundamenta en que en la superficie celular, la β_2m puede dissociarse de la cadena pesada del HLA, la cual pasa a denominarse “cadena pesada libre”. Estas cadenas pesadas libres tienen la capacidad de interactuar entre sí y formar homodímeros de HLA que interactúan con receptores de células NK (receptor 3DL2 de inmunoglobulina de las células NK (KIR3DL2)) (236) y con receptores de linfocitos

T y linfocitos B (receptor leucocitario tipo inmunoglobulina (LILR)) (Figura 16) (237). Esta interacción de los homodímeros de HLA y las células inmunitarias podría provocar el aumento de expresión de IL-17 e IL-23 (238) lo que acabaría provocando la inflamación articular en la EA (239).

*1.3.2.3.1.1.1.2.3. Hipótesis del mal plegamiento del HLA-B*27*

Otra de las hipótesis propuestas, hasta la fecha, que relaciona el HLA-B*27 con la EA considera cómo proceso fundamental el mal plegamiento del HLA-B*27 después de realizarse una transcripción incorrecta, proceso que provoca una respuesta inflamatoria en parte debida al TNF- α y a los IFN (240).

La cadena pesada libre del HLA se traduce de forma lineal y es trasladada al retículo endoplasmático (RE) (241). Después de la síntesis y glicosilación, las cadenas pesadas libres se estabilizan inicialmente por chaperones (calreticulina y tapasina) hasta tener una conformación adecuada. Acto seguido, la cadena pesada libre se une con la $\beta 2m$. Durante este proceso, en ausencia de $\beta 2m$, las cadenas pesadas libres se degradan. La degradación en el RE de estas proteínas es un proceso de control de calidad de las proteínas mal plegadas que van desde el RE hasta el citosol, donde se produce desglicosilación y degradación proteasomal (242).

Con el objetivo de ser funcional, el HLA todavía requiere el tercer componente que es un péptido antigénico de longitud y secuencia correcta. Los péptidos antigénicos se generan en el citosol por proteosomas, que descomponen proteínas citosólicas. Después estos péptidos antigénicos se recortan aún más, con la participación de aminopeptidasas,

hasta tener una longitud adecuada. Los péptidos generados suelen tener entre 4 - 20 aminoácidos de longitud. Acto seguido, estos péptidos antigénicos forman un complejo con la cadena pesada HLA y la β 2m. Y finalmente el complejo (cadena pesada HLA- β 2m-péptido antigénico) se pliega formando una estructura tridimensional concreta (226,243).

Una de las aminopeptidasas involucradas en este procesamiento de antígenos está codificada por el gen ERAP1 (aminopeptidasa del retículo endoplasmático 1) (244–247). Se ha relacionado a ERAP1 con la EA debido al papel estructural que juega. Una expresión inadecuada o alterada de ERAP1 podría conducir a una aminopeptidasa defectuosa lo que llevaría a una tasa de plegado de moléculas de HLA más lenta. Hay que tener en cuenta que incluso teniendo la expresión de ERAP1 normal, el HLA-B*27 normalmente se pliega a una tasa mucho más lenta que otras moléculas de HLA. Esta tasa reducida de plegamiento de proteínas podría desencadenar una respuesta de señalización intracelular en el RE de los macrófagos (248), lo que podría provocar la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-23 que, como hemos visto, es un activador de los linfocitos Th17 de fenotipo inflamatorio (248–251). En pacientes con EA existe evidencia de presencia, en las articulaciones inflamadas, de macrófagos y células dendríticas activadas debido al mal plegamiento de las proteínas en la articulación (252,253).

1.3.2.3.1.1.2. Otros genes HLA relacionados con la espondilitis anquilosante

Se han relacionado a la EA otros genes del CMH que no están asociados al HLA-B*27. Robinson et al. en el año 1989 informaron por primera vez de que la presencia del HLA-B*60 aumentaba la susceptibilidad a padecer EA en sujetos con HLA-B*27 positivos (254). Un estudio más reciente ha confirmado la relación entre el HLA-B*27 y el HLA-B*60 en pacientes de raza caucásica con EA (255). En sujetos chinos y afroamericanos con EA, se observó un aumento de la frecuencia de HLA-B*60 y una disminución de la frecuencia de HLA-B*07 (256). El HLA-B*60 y el HLA-B*61 se han asociado con EA en sujetos de Taiwán HLA-B*27-negativos (257) y el HLA-B*39 se ha asociado con EA en sujetos japoneses HLA-B*27-negativos (258). Una gran cohorte de pacientes con EA y controles de raza caucásica fueron genotipados para marcadores del CMH. Independientemente de su estado HLA-B*27, se observó un mayor riesgo de EA en sujetos HLA-B*13, HLA-B*40, HLA-B*47 y HLA-B*51, mientras que en los sujetos HLA-B*07 y HLA-B*57 disminuyó el riesgo de desarrollar EA (259). También se ha observado asociación con la EA al HLA-A*02:01 y los alelos HLA-DRB1*01:03 y HLA-DPB1 (259). En un estudio anterior se observó la asociación entre sujetos con EA con uveítis anterior aguda y el HLA-A*02:01 en pacientes HLA-B*27-positivos (260). En un estudio reciente realizado en sujetos con EA y controles de raza caucásica HLA-B*27-negativos se observó que los sujetos con EA estaban positivamente asociados con el HLA-A*29, HLA-B*38, HLA-B*49, HLA-B*52, HLA-DRB1*11 y HLA-DPB1*03:01 y estaban negativamente asociados con HLA-B*07, HLA-B*57, HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*02:01 y HLA-DQB1*06:02 (256). Estas

investigaciones sugieren que los alelos del CMH de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM y HLA-DO) (Figura 17) tienen un papel independiente en la predisposición a padecer EA, aunque el papel de la asociación de las dos clases de CMH con el desarrollo de la enfermedad no se ha establecido con exactitud a día de hoy.

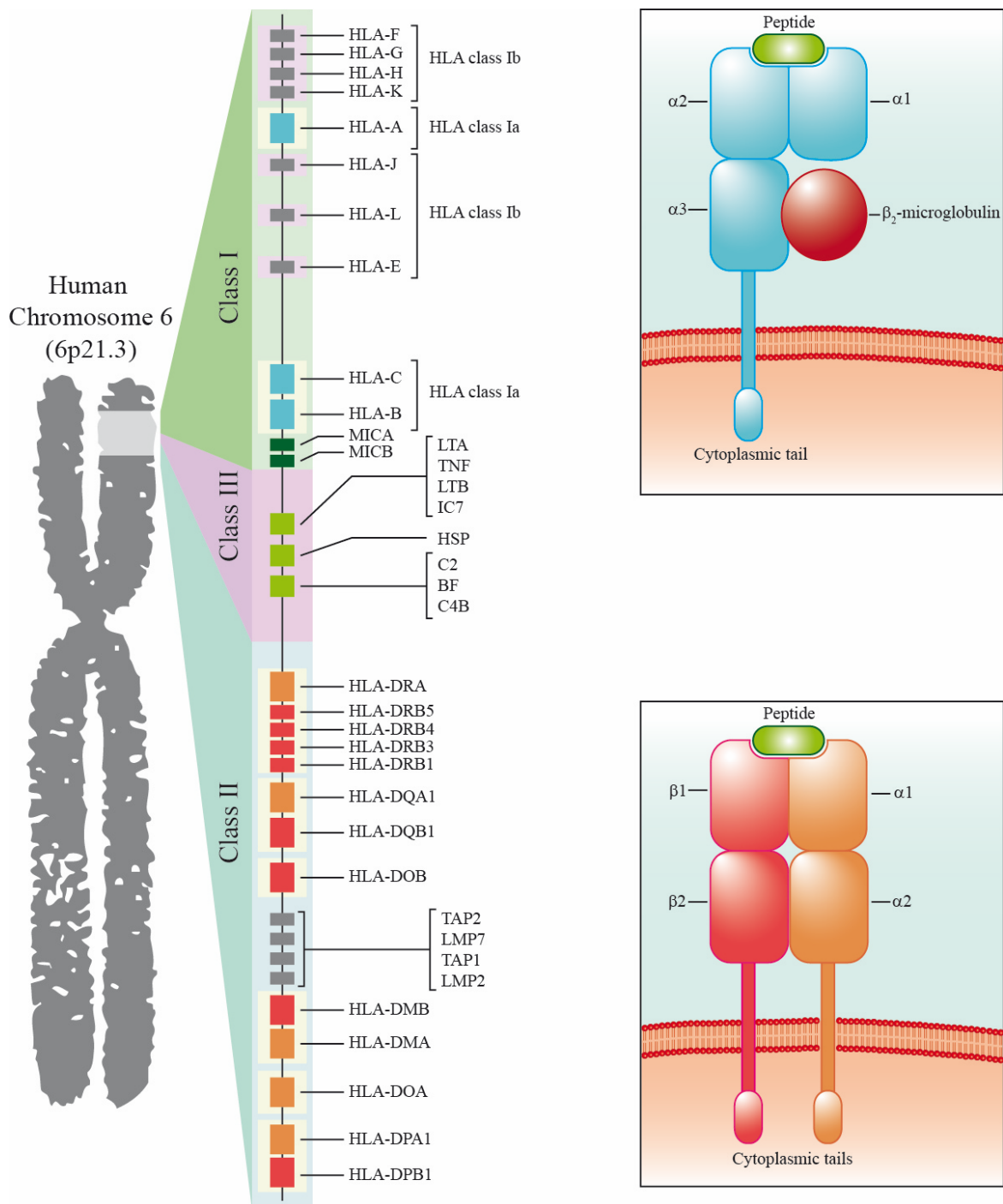


Figura 17. Representación gráfica del loci del HLA clase I, clase II, clase III y regiones internas del CMH ubicadas en el brazo corto del cromosoma 6. En la figura de arriba a la derecha se muestra la estructura del HLA de clase I y en la figura de abajo a la derecha se muestra la estructura del HLA de clase II (261).

1.3.2.3.1.2. Genes fuera del complejo mayor de histocompatibilidad relacionados con la espondilitis anquilosante

Los primeros genes descubiertos, no relacionados con el CMH, que están asociados a la EA fueron el ERAP-1, ERAP-2, NPEPPS (aminopeptidasa sensible a la puromicina) y LNPEP (leucil/cisteinil aminopeptidasa) (262,263). Como hemos comentado anteriormente, ERAP-1 recorta los péptidos para que puedan ser presentados por las moléculas de HLA de clase I (264). ERAP-2 recorta el N-terminal de los precursores de péptidos antigénicos antes de que se unan a las moléculas de HLA de clase I. Por lo tanto, las aminopeptidasas escinden los péptidos antes de su unión al HLA-B*27 y las alteraciones en su función pueden cambiar el conjunto de péptidos para su presentación por el HLA-B*27 (265).

Hay asociaciones significativas entre el SNP rs30187 de ERAP-1 y varios alelos de HLA de clase I, como el HLA-B*27 y el HLA-B*40 en la EA (257), el HLA-C*06 en psoriasis (266) y el HLA-B*51 en la enfermedad de Behcet (267). En la variante del alelo ERAP-1 rs30187 estos aminoácidos se encuentran en el surco de unión a péptidos antigénicos (268) lo que puede alterar su función. Este SNP se ha asociado con una disminución del recorte de péptidos in vitro hasta en un 40% (269). La variante del alelo ERAP-1 rs30187 únicamente se asocia con EA en presencia de HLA-B*27 o HLA-B*40 (267). Cuando el HLA-B*51 está presente, la variante del alelo ERAP-1 rs30187 se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de Behcet. Por otro lado, no se ha encontrado asociación entre el SNP rs10050860 del ERAP-1 y la EA (269).

También se realizaron estudios donde se observaba la funcionalidad de ERAP-2 en pacientes con EA homocigotos para el alelo ERAP-2 G [GG] (SNP rs2248374), que dio como resultado una ERAP-2 no funcional (270). Los pacientes con el genotipo [GG] tenían mayores concentraciones de cadenas pesadas libres de HLA-B*27 en las células mononucleares de sangre periférica en comparación con los pacientes que expresaron otros alelos de ERAP-2 (270).

Con estos datos podemos pensar que los diferentes alelos que codifican ERAP-1 y ERAP-2 tienen un impacto importante en la función de las aminopeptidasa y en la expresión de diferentes isoformas de HLA-B*27 en la superficie celular y de esta manera pueden afectar a la patogénesis de la EA.

Además de ERAP-1 y ERAP-2, hay otros genes asociados a la EA, no CMH, como los genes del IL-23R, IL-12B, IL-6R, TYK2R, IL-27R, IL-1R2 (271), IL-1R1 y STAT-3 (263). Los genes relacionados con la diferenciación de linfocitos T CD8+, como el factor de transcripción RUNX 3, el factor de transcripción TBX21, la proteína cerebral TBR2, IL-7R, y ZMIZ1 (proteína en dedo de zinc tipo MIZ 1), también se han asociado con la EA (271,272). Dos polimorfismos de RUNX3 se han asociado con la EA en pacientes del Reino Unido (rs4648889 y rs4265380) (273) y uno en pacientes coreanos (rs11249215) (274), pero estos dos polimorfismos de RUNX3 no se asociaron con EA en pacientes chinos (275). También hay evidencia con la asociación de la EA con el gen TNFSF15 y con el gen que codifica el receptor tipo 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) (276). Otro gen relacionado con la EA es el gen Dickkopf-1 (DKK-1). Este gen está relacionado con la respuesta a anti-TNF- α en la EA y en la APs. El TNF- α ,

aunque también otras citoquinas proinflamatorias, está directamente relacionado con el gen DKK-1 el cual es un inhibidor de la regulación de los sindesmofitos. La sobreexpresión de DKK-1, que se activa al haber un microambiente inflamatorio, produce un incremento de la formación de hueso, lo que representa la marca radiográfica de la EA. La inhibición del TNF- α y la inhibición de DKK-1 puede llevar consigo a un bloqueo de la formación de sindesmofitos después de reducir considerablemente la inflamación (Figura 18) (277).

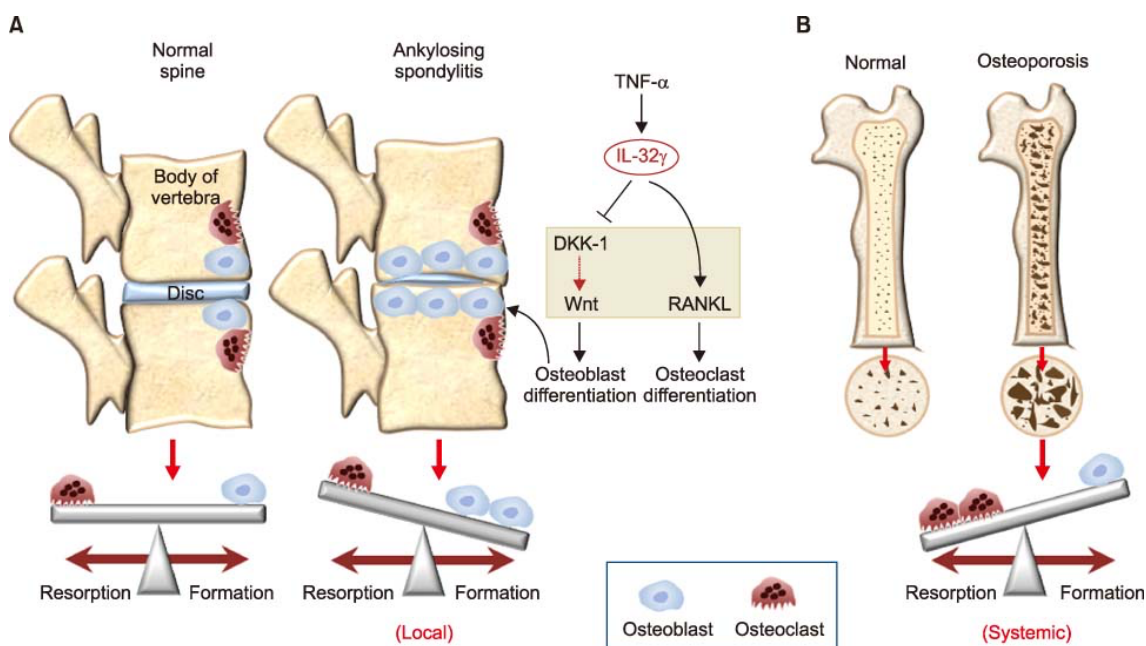


Figura 18. Cambios estructurales óseos debidos a la espondilitis anquilosante y la osteoporosis (278). Imagen (a): el proceso normal de remodelación de la columna vertebral se equilibra con la interacción entre los osteoblastos (formadores de hueso) y los osteoclastos (encargados de la resorción ósea). En las articulaciones de la columna vertebral de pacientes con espondilitis anquilosante, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), vía IL-32 γ , inhibe el Dikkoprf-1 (DKK-1), un inhibidor de Wnt que permite la

desdiferenciación hacia osteoblastos lo que provoca la posterior formación anormal de hueso nuevo. Este efecto eclipsa el efecto del TNF- α y la IL-32 γ sobre el activador del receptor de la diferenciación de osteoclastos mediada por el ligando B del factor nuclear kappa (RANKL). Imagen (b): en pacientes con osteoporosis ocurre todo lo contrario, ya que el nivel disminuido de IL-32 γ produce una expresión elevada de DKK-1, lo que conduce a una baja masa ósea y un alto riesgo de fractura.

1.3.2.3.2. Sexo y espondilitis anquilosante

En cuanto a la distribución por sexos, como hemos comentado anteriormente, los hombres son más propensos a padecer la enfermedad que las mujeres, con una proporción de aproximadamente 3:1 (208).

1.3.2.3.3. Enfermedad Inflamatoria Intestinal y espondilitis anquilosante

La EA y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) a menudo aparecen en miembros de la misma familia, y los familiares de pacientes con EA desarrollan EII tres veces más a menudo en comparación con personas que no están emparentadas (279). Estudios basados en técnicas de imagen por endoscopia digestiva han revelado que hasta el 60 % de los pacientes con SpA tienen inflamación en el ciego y/o en el íleon (280) y hasta el 6 % desarrollará EII (279). En estudios genéticos de pacientes con EA y EII, 20 de 31 genes asociados con la EA también están asociados a la EII (281). Los genes asociados más consistentemente están relacionados con la vía de la IL-23 (IL-12B, IL-23R, IL-27, TYK-2 y JAK-2). Otros genes están relacionados con otros aspectos de la fisiología intestinal, como el sistema inmunitario de la mucosa intestinal, la desdiferenciación y la

activación de las células linfoides intestinales y la detección de bacterias. La hipótesis planteada por numerosos autores es que el tener un sistema inmunitario en la mucosa intestinal defectuoso puede favorecer la aparición de EA (281,282). Esta hipótesis ha sido parcialmente confirmada por Ciccía et al. quienes observaron una mayor expresión de zonulina (proteína que modula la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células de la pared del tubo digestivo) en pacientes con EA con ileítis bacteriana (283). Estos pacientes con EA también tenían una mucosa intestinal y una vascularización intestinal alterada. En estos pacientes también se vio un aumento de la concentración de zonulina y de antígenos bacterianos detectados en sangre. In vitro, la zonulina puede inducir la expansión de macrófagos (M1) CD163⁺ y células mononucleares de sangre periférica de pacientes (PBMC) con EA (283). Se ha observado la presencia de monocitos (M1) CD163⁺ que producen IL-23 (citoquina proinflamatoria) en sangre periférica, intestino inflamado y tejidos sinoviales de pacientes con EA (284). Se ha visto en estudios de experimentación animal realizados en ratas transgénicas HLA-B*27 positivas que éstas no desarrollan inflamación intestinal ni inflamación en articulaciones periféricas si se mantienen en un ambiente libre de gérmenes (285). Esto respalda la hipótesis de que la exposición a microorganismos es importante en la patogénesis de la EA.

1.3.2.3.4. Microbiota y espondilitis anquilosante

La relación entre la microbiota y las SpA axiales ha sido analizada en varios estudios, todos basados en análisis de ARN ribosómico 16S. Un estudio realizado con biopsias

del íleon terminal de 9 pacientes con EA y 9 sujetos sanos mostró que la microbiota en pacientes con EA difería de la microbiota de los sujetos sanos (286). Los pacientes con EA tuvieron mayor abundancia de *Bacteroidaceae spp.*, *Lachnospiraceae spp.*, *Porphyromonadaceae spp.*, *Rikenellaceae spp.* y *Ruminococcaceae spp.* (Figura 19) y menor abundancia de *Prevotellaceae spp.* y *Veillonellaceae spp.*. Los sujetos sanos tuvieron mayor abundancia de *Actinomycetaceae spp.*, *Gemellaceae spp.* y *Streptococcaceae spp.*.

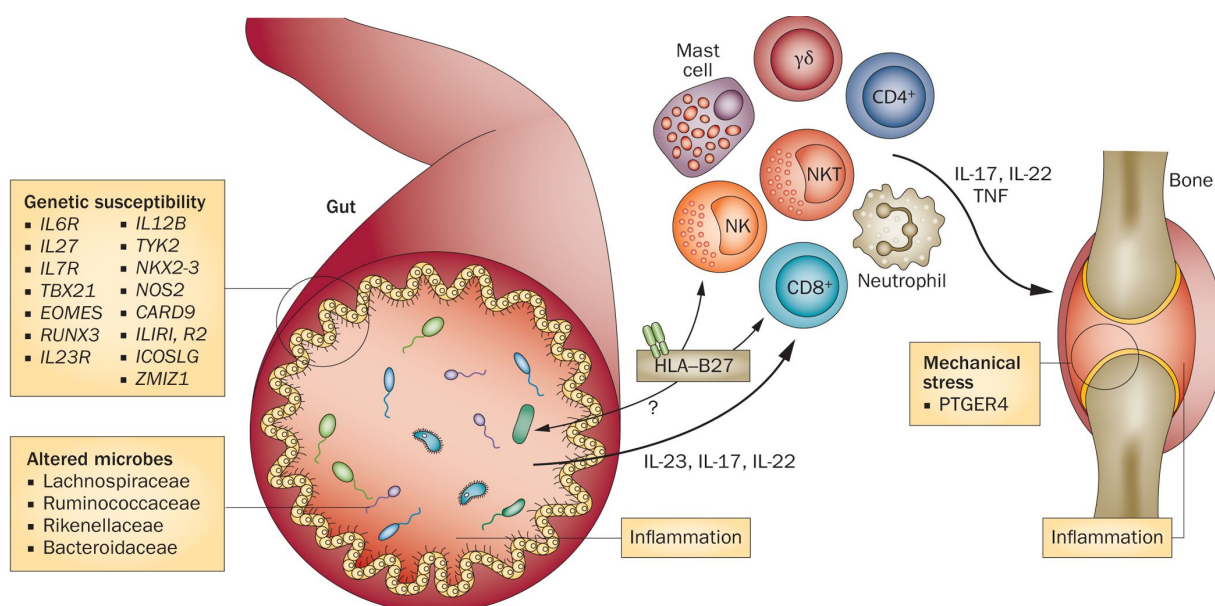


Figura 19. Influencia de la microbiota y factores genéticos en la patogénesis de la espondilitis anquilosante (287). Estos factores de riesgo estimulan la activación de células del sistema inmunitario en las articulaciones, lo que provoca, junto con el estrés biomecánico, la afectación articular.

Tito et al. compararon biopsias ileales y colónicas de 29 pacientes con SpA (14 pacientes tenían SpA e inflamación intestinal histológica) y 15 sólo tenían SpA. En este estudio observaron que los pacientes con SpA e inflamación intestinal versus aquellos con SpA sin inflamación intestinal diferían significativamente en la composición microbiana. La cantidad de *Dialister spp.* se correlacionó con la actividad clínica de la enfermedad en los pacientes con SpA e inflamación intestinal (288). El grupo de Breban et al. comparó la microbiota de 49 pacientes con SpA HLA-B*27-positivos, 17 pacientes con AR y 18 sujetos sanos. En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con SpA tenían más *Lachnospiraceae spp.*, y los pacientes con SpA y AR tenían menos *Prevotellaceae spp.* y *Paraprevotellaceae spp.* (289). También observaron que los pacientes con SpA tenían una variedad menor en la microbiota que los sujetos sanos, y el cambio más notable fue en un aumento de 2 a 3 veces en *Ruminococcus gnavus*, que se correlacionó con la actividad de la enfermedad (289).

El grupo de Rosenbaum et al. ha estudiado el impacto que tiene el HLA-B*27 en la microbiota intestinal de ratas transgénicas HLA-B*27 y han observado que la microbiota se alteró significativamente en comparación con ratas no HLA-B*27 (290). Se observó una alteración en la composición de los aminoácidos, hidratos de carbono y ácidos grasos de cadena media metabolizados por las ratas HLA-B*27 y de la flora microbiana hallada en el intestino (291). Esta alteración fue precedida por la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias producidas por linfocitos Th17 y Th1 antes del desarrollo de la disbiosis e inflamación intestinal (292). En un estudio reciente realizado en sujetos sanos, la presencia de alelos de riesgo de EA (HLA-B*27) y AR

(HLA-DRB1) influyó significativamente en la composición de la microbiota intestinal y la disbiosis intestinal, por lo tanto, la composición de la microbiota intestinal y la disbiosis no está relacionada exclusivamente con tener la enfermedad (293).

1.3.2.3.5. Otros factores de riesgo asociados a la espondilitis anquilosante

Hasta la fecha se han propuesto dos factores medioambientales que pueden contribuir al desarrollo de la EA, la microbiota (que ya hemos comentado) y la tensión mecánica en las entesis de algunas zonas anatómicas del cuerpo. Las entesis normalmente tienen la función de disipar el estrés mecánico. Las entesis, incluso en la zona del tendón de Aquiles, muestran signos de daño y reparación repetida por la tensión mecánica a la que están sometidas. Se ha propuesto que, estas tensiones en las entesis pueden contribuir a la inflamación, erosión ósea y la estimulación de la formación de hueso en los pacientes con EA (294,295).

1.3.2.4. Mortalidad de la espondilitis anquilosante

La información que hay disponible actualmente acerca de la mortalidad asociada a la EA es limitada. Algunos autores muestran en sus estudios un aumento de la mortalidad en pacientes con EA en comparación con la población general. Utilizando los datos del registro nacional de población de Suecia, el grupo de Exarchou et al. comparó la mortalidad de personas con EA versus la población general. Durante siete años, observaron 496 muertes en 8.600 pacientes con EA, en comparación con 1.533 muertes

en 40.460 controles, obteniéndose una Odds ratio de 1,60 para la EA (1,44 – 1,77; IC del 95 %). Tener un nivel sociocultural bajo, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades articulares y extraarticulares asociadas a la EA e historia de cirugía de reemplazo de cadera fueron predictores de muerte en pacientes con EA (296).

En otro estudio realizado en Argentina, por el grupo de Buschiazzi et al., acerca de la mortalidad asociada a pacientes con EA durante el período 2000 - 2010, se observó una mortalidad del 7,1 % del total de pacientes estudiados (126 pacientes). La enfermedad cardiovascular fue la causa más frecuente de muerte (55,55 %). También observaron que los pacientes fallecidos tenían una edad media y una duración media de la enfermedad de EA significativamente mayor que los pacientes vivos (68,1 ± 12,4 años frente a 46,4 ± 15,1 años, P = 0,0001 y 33,0 ± 13,7 años frente a 12,0 ± 10,7 años, P = 0,001, respectivamente), mayor frecuencia de cirugías totales ((60 %) vs (4,76 %), P = 0,002) y síndrome de cauda equina ((50 %) vs (1,72 %), P = 0,001). La frecuencia de mortalidad en pacientes con EA fue mayor que la tasa bruta de mortalidad de la población general de Argentina en el mismo período, siendo la causa cardiovascular la más frecuente (297).

1.3.3. Fisiopatología de la espondilitis anquilosante

1.3.3.1. Patogénesis de la espondilitis anquilosante

1.3.3.1.1. Células inmunitarias implicadas en la patogénesis de la espondilitis anquilosante

Con el paso del tiempo nos encontramos más cerca de identificar el fenotipo de células que interviene en la actividad de la EA. Los linfocitos B, tienen, a priori, un papel secundario en la patogénesis de la EA debido a la publicación de dos casos de pacientes con EA que carecían de linfocitos B (298). Además, estudios preliminares realizados con un anticuerpo monoclonal dirigido frente al CD20 de los linfocitos B (Rituximab) mostró que no es un tratamiento prometedor para pacientes con EA (299).

En estudios más recientes se ha conseguido tomar muestras histológicas de las articulaciones cigapofisarias (vértebras), la cadera y la articulación sacroilíaca de pacientes con EA. Los investigadores descubrieron que había predominantemente infiltrados de linfocitos T, macrófagos y OC (300–302).

En las SpA, como es el caso de la EA, los linfocitos T tienen un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad debido a que la inflamación de las articulaciones está ausente en animales atímicos, que carecen de estos linfocitos T (303–308).

1.3.3.1.1.1. Células linfoides innatas y espondilitis anquilosante

Actualmente, las células linfoides innatas (ILC) se consideran importantes en la patogénesis de la EA. Las ILC son linfocitos que carecen de receptores de reconocimiento de antígenos y se activan en respuesta a citoquinas y a través de receptores de patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). Las ILC se dividen en tres categorías: ILC del grupo 1 (ILC1) que tienen T-Bet como factor de transcripción y producen citoquinas relacionadas con linfocitos Th1 como INF- γ y TNF- α , las ILC2 que producen citoquinas relacionadas con linfocitos Th2 e ILC3 que tiene como factor transcripcional el ROR γ t (309). ROR γ t es crucial para las células inductoras de tejido linfoide (LTi) (310). En los linfocitos T, ROR γ t también tiene efectos sobre la expresión de la IL-17 y la IL-22 (311). El tipo más común de células ILC1 son las células NK, cuyo número aumenta en las biopsias ileales de pacientes con EA (312). Las células ILC3 que producen IL-17 e IL-22 aumentan en el intestino, la sangre periférica, el líquido sinovial y la médula ósea de pacientes con EA (313), y en la piel de pacientes con psoriasis (314). Las células ILC3 también están presentes en tejidos blandos y huesos adyacentes a las entesis humanas, donde expresan IL-23R y donde la estimulación con IL-23 da como resultado una regulación positiva de IL-17 (315). Finalmente, las ILC3 también juegan un papel central en la homeostasis intestinal y en los modelos animales experimentales de EII (316). El número de ILC3 en el intestino y en sangre periférica se reduce después del inicio del tratamiento farmacológico con anti-TNF- α (317).

1.3.3.1.1.2. Linfocitos T Gamma-Delta y espondilitis anquilosante

Los linfocitos T Gamma-Delta ($\gamma\delta$) son un subgrupo de linfocitos T (CD3+) que expresan un TCR con cadenas γ y δ . En pacientes con enfermedad de Crohn y en pacientes con SpA con ileítis, los linfocitos T $\gamma\delta$ son abundantes en la mucosa intestinal (318). En comparación con sujetos sanos, los pacientes con SpA axial y EA tienen un número elevado de linfocitos T $\gamma\delta$ que producen IL-17 y expresan IL-23R (319). El grupo de Kenna et al. ha estudiado la relación entre la señalización de IL-23R y la IL-17 (320) y han observado que en pacientes con EA, el número de linfocitos T $\gamma\delta$ aumentó 3 veces en sangre periférica en comparación con sujetos sanos, y aumentó 3 - 5 veces los linfocitos T $\gamma\delta$ en los pacientes que expresaron IL-23R en comparación con sujetos sanos. La frecuencia de linfocitos T $\gamma\delta$ que producen IL-17 fue 5 veces mayor en pacientes con EA, donde solo los linfocitos T $\gamma\delta$ con IL-23R produjeron IL-17. La estimulación de linfocitos T $\gamma\delta$ con IL-23 dio como resultado un aumento de 6 veces de IL-17, y cuando se agregó anti-CD3/CD28 dio como resultado un aumento de 9 veces de IL-17 y una pequeña cantidad de IFN- γ . En sujetos sanos, INF- γ aumento 20 veces por estimulación de linfocitos T y 1,5 veces más por estimulación de IL-23, mientras que la IL-17 solo aumentó 1,5 veces. Los linfocitos T CD4+ y los linfocitos T CD8+ no estaban aumentados. Los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8+, los linfocitos Treg (LTreg) y las células NK expresaron la misma concentración de IL-23R (321). Por lo tanto, la IL-23 estimula a los linfocitos T $\gamma\delta$ a través de IL-23R para producir IL-17 en sangre periférica de pacientes con EA pero no en sujetos sanos. El grupo de Venken et al. descubrieron recientemente un nuevo subconjunto de ILC, las células NK invariantes

(iNKT), y demostraron que estas células, así como los linfocitos T $\gamma\delta$, respondieron rápidamente a la estimulación con IL-23 producida por linfocitos Th17 (322).

1.3.3.1.1.3. Linfocitos T invariantes asociados a la mucosa y espondilitis anquilosante

En humanos, los linfocitos T invariantes asociados a la mucosa (células MAIT) expresan una única cadena TCR- α caracterizada por V α 7.2 y J α 12, J α 20 o J α 33 y un repertorio restringido de cadenas β caracterizado por V β 2, V β 8, V β 13 o V β 22 (323). Estos TCR son activados por células que expresan moléculas similares a HLA de clase I después de una infección por bacterias, y esto da como resultado la producción de citoquinas y la inducción de actividad citolítica (324).

Varios estudios han investigado el papel de las células MAIT en pacientes con EA (325,326). En estos estudios la cantidad de células MAIT no difirió entre los pacientes con SpA y los sujetos sanos, mientras que en otros estudios se encontraron con una menor proporción de células MAIT en la circulación de pacientes con EA en comparación con sujetos sanos (327–329). El grupo de Gracey et al. estudiaron el fenotipo funcional de las células MAIT en pacientes con EA, AR y sujetos sanos (329). En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con EA tenían una proporción significativamente mayor de células MAIT IL-17-positivas en sangre, mientras que la proporción de células MAIT IFN- γ -positivas era significativamente menor, y la proporción de células MAIT TNF- α -positivas era similar. Los sujetos de sexo masculino con EA tuvieron una mayor proporción de células MAIT IL-17-positivas con respecto a los sujetos de sexo femenino con EA. En el líquido sinovial de pacientes con

EA y AR, la proporción de células MAIT IFN- γ -positivas y TNF- α -positivas fue similar, pero los pacientes con EA tuvieron una proporción significativamente menor de células MAIT IFN- γ -positivas y TNF- α -positivas en el líquido sinovial que en sangre (329). La estimulación con IL-7, una citoquina involucrada en la activación de linfocitos T y la homeostasis, indujo la sobreexpresión de IL-7R en las células MAIT tanto en pacientes con EA como en sujetos sanos. Sin embargo, la expresión de IL-7R fue significativamente mayor en pacientes con EA. Además, el SNP rs11742270 del IL-7R relacionado con la EA no cambió la expresión o función del IL-7R (329). El grupo de Toussiro et al. examinaron la capacidad funcional de las células MAIT para inducir la expresión de citoquinas como la IL-17A, IL-22 e IFN- γ (327). Los pacientes con EA, independientemente del género, tenían una mayor frecuencia de células MAIT IL-17^a-positivas, células MAIT IFN- γ -negativas y células MAIT IL-22-positivas, mientras que solo las mujeres tenían células MAIT IL-17A-positivas y células MAIT IFN- γ -negativas (327). No se observó asociación entre la actividad de la enfermedad y la frecuencia de las células MAIT IL-17A-positivas o las células MAIT IL-22-positivas (327).

1.3.3.1.2. Daño estructural asociado a la espondilitis anquilosante

Los lugares donde se observa mayor inflamación en la EA son las entesis, articulaciones sacroilíacas, cuerpos vertebrales, articulaciones periféricas sinoviales, y en menor medida en el tracto gastrointestinal y ojos. En estas zonas, el hueso destruido inicialmente es reemplazado por tejido óseo nuevo, lo que resulta en una osificación

endocondral sobretodo de la columna vertebral (sindesmofitos) y aparición de anquilosis ósea, que es característica de los pacientes con EA.

En cuanto al proceso de destrucción ósea inicial, el examen histopatológico de biopsias obtenidas de pacientes con EA revelaron que están sobreexpresados dos factores destructivos óseos principales en las articulaciones afectadas. Estos dos factores destructivos son la proteasa colagenolítica catepsina K y la MMP1, los cuales son altamente expresados por los OC adheridos a la superficie de los huesos y los discos intervertebrales de los pacientes con EA (330).

En cuanto al proceso de neoformación posterior de hueso, que es característica de la EA, tenemos que destacar el papel de los condrocitos y los OB. Las células mesenquimales se desdiferencian en condrocitos y OB en el hueso endocondral, los cuales van a formar tanto la matriz ósea como su componente mineral (331). La formación de hueso endocondral es controlada por dos grandes vías moleculares. En las primeras etapas de la formación del hueso, el control de la diferenciación de los condrocitos es principalmente regulado por la proteína morfogenética ósea (BMP), y por otras citoquinas y factores de crecimiento que pertenecen a la familia del TGF- β (331–333). Una etapa posterior en la formación de hueso se centra en la actividad de la familia de las glicoproteínas Wnt. Estas glicoproteínas Wnt activan un complejo de receptores en las células mesenquimales que inducen la desdiferenciación hacia OB (Figura 18) (334).

1.3.3.1.3. Citoquinas y vías de señalización celular implicadas en la patogénesis de la espondilitis anquilosante

1.3.3.1.3.1. Factor de necrosis tumoral α y espondilitis anquilosante

El hallazgo más importante en la reumatología moderna fue probablemente que muchos tipos de artritis inflamatorias responden de manera muy eficaz al tratamiento con inhibidores del TNF- α . Esto fue demostrado por primera vez en pacientes diagnosticados de AR y también poco después en pacientes con EA (335,336).

A pesar de que el TNF- α es un importante mediador de los procesos inflamatorios en la EA, esta citoquina proinflamatoria no participa de manera activa en la erosión o en la formación ósea de sindesmofitos. Como se puede observar en muchos pacientes, el dolor se alivia con la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y la mayoría de los pacientes refractarios a los AINE responden a la terapia farmacológica que actúa bloqueando el TNF- α (336–338). Desafortunadamente, el bloqueo de TNF- α en pacientes AINE resistentes no parece detener la erosión del hueso o la formación de sindesmofitos, incluso en pacientes que no tienen sintomatología clínica (339–342). A pesar de estas limitaciones, no hay duda de que el TNF- α es una de las citoquinas responsables de la aparición del dolor, fatiga, inflamación de las articulaciones y la rigidez matutina. Sin embargo, muchas preguntas acerca del papel del TNF- α como mediador celular en la EA siguen sin respuesta. Por ejemplo, se desconoce cual es el estímulo que provoca la inducción del TNF- α en esta patología. En segundo lugar, el TNF- α puede dirigirse a múltiples tipos de células pero la célula efectora específica que

inicia la inducción del resto de células se desconoce (335,343). Por último, un considerable número de pacientes con EA no alcanza la remisión clínica completa después de terapias anti-TNF- α (336). Por lo tanto, es necesario conocer el papel exacto de esta citoquina y de otras citoquinas relacionadas con los procesos de erosión y destrucción ósea de la EA para mejorar el abordaje terapéutico de estos pacientes (Figura 20).

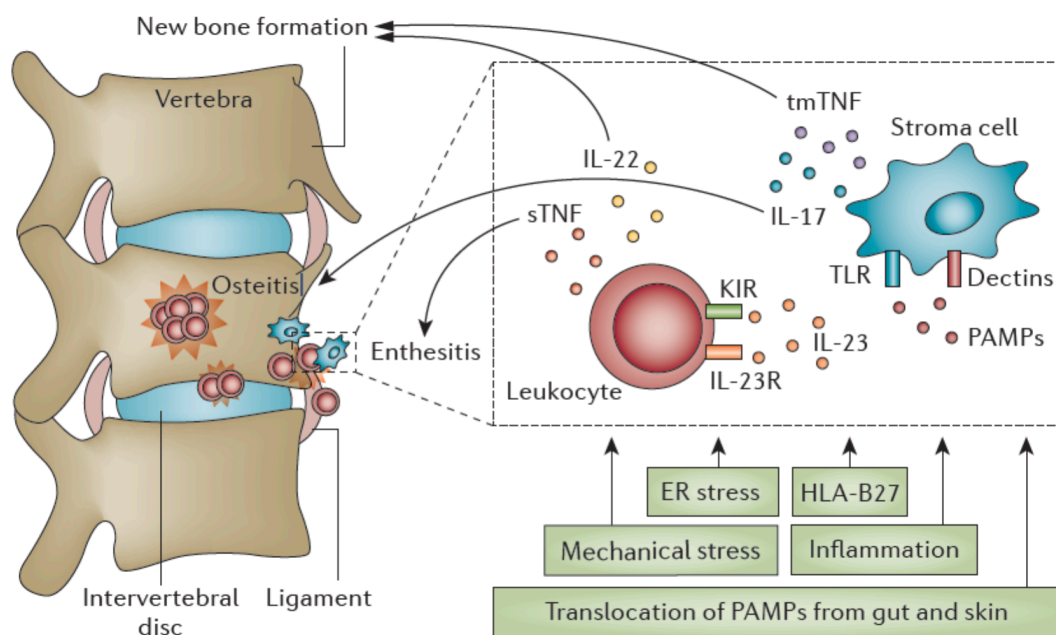


Figura 20. Influencia del TNF- α , IL-17 e IL-23 en la patogénesis de la espondilitis anquilosante (344). Estas tres citoquinas, fundamentalmente, estimulan la inflamación articular y la formación de hueso nuevo en las articulaciones afectadas en la espondilitis anquilosante.

1.3.3.1.3.2. Interleuquina 17 y espondilitis anquilosante

En pacientes con EA, la IL-17 es producida por células del sistema inmunitario innato, como los neutrófilos, los mastocitos, las ILC3, los linfocitos T $\gamma\delta$, las células MAIT, linfocitos T CD8⁺ (productoras de IL-17) y los linfocitos Th17 (325,329,345). La relación entre las ILC3, células MAIT y linfocitos T $\gamma\delta$ ya la hemos descrito en apartados anteriores.

La histopatología de la articulación facetaria (Figura 21) mostró que la proporción de células que secretan IL-17 fue significativamente mayor en la médula ósea subcondral en pacientes con EA en comparación con pacientes con osteoartritis (345).

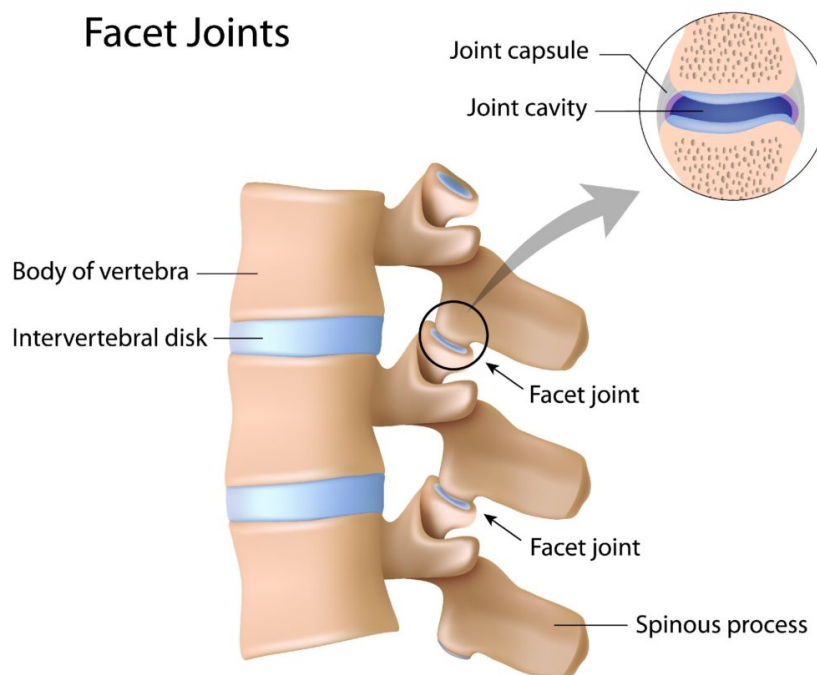


Figura 21. Articulaciones facetarias de la columna vertebral (346).

La IL-17 tiene efectos complejos sobre el metabolismo óseo. Está bien establecida como una citoquina que promueve la actividad de los OC. En un modelo experimental animal en ratas con artritis inducida por colágeno (347) y en un modelo experimental animal en ratas con artritis inducida por antígeno (348), la inhibición de la IL-17 suprimió la inflamación de las articulaciones y redujo la erosión ósea. Pero la IL-17A también puede proteger contra la pérdida ósea generalizada al inducir la generación de osteoblastos (OB) a partir de células madre mesenquimales (349). El impacto de la IL-17A en la desdiferenciación de OB puede depender de la etapa de desdiferenciación de la célula, así como de la duración de la exposición. La administración de un tratamiento farmacológico experimental con un anticuerpo monoclonal inhibidor de la IL-17A en ratas transgénicas HLA-B*27 condujo a una disminución de la inflamación y la formación de hueso nuevo, siendo este último más claro en las articulaciones periféricas en comparación de las articulaciones axiales (350). Por lo tanto, es posible que la inhibición de la IL-17A pueda reducir la formación de hueso nuevo en las SpA axiales como es el caso de la EA.

1.3.3.1.3.3. Interleuquina 23 y espondilitis anquilosante

La IL-23 es una citoquina heterodimérica compuesta por la subunidad IL-12B (IL-12p40) que se comparte con la IL-12 y la subunidad IL-23A (IL-23p19) que es específica de la IL-23 (351). Los macrófagos y las células dendríticas producen IL-23 (352), y también es secretada por el epitelio intestinal (353). Los estudios han

demostrado que la IL-23 está presente en el íleon terminal de pacientes con EA con enfermedad intestinal subclínica en comparación con sujetos sanos (354). La IL-23 puede activar, expandir y mantener linfocitos Th17 que expresan IL-17, y puede inducir a la citoquina inmunomoduladora IL-22 (355). La IL-23 también regula la expresión de IL-17 e IL-22 en linfocitos T $\gamma\delta$, células NK, mastocitos e ILC (356). Además, la IL-23 estimula la inflamación en las entesis a través de linfocitos T CD3+ (357). La neutralización de la subunidad IL-23p19 dio como resultado una reducción de la actividad clínica de la enfermedad y la regulación negativa de los mediadores y genes implicados en la erosión ósea, como la IL-6, IL-1B, MMP y RANKL (357). A pesar de todos estos datos, la investigación en humanos dirigida a la IL-23 en la EA no ha sido tan exitosa como en modelos de experimentación animal con EA inducida. Este hecho puede reflejar la importancia de las células que expresan IL-17A que no dependen de la regulación por parte de la IL-23, como los linfocitos T $\gamma\delta$ (358).

1.3.4. Manifestaciones clínicas de la espondilitis anquilosante

1.3.4.1. Manifestaciones articulares de la espondilitis anquilosante

La EA es el modelo prototípico de SpA axial. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de dolor de espalda de origen vertebral, que lleva a una limitación de la movilidad y por la evidencia radiológica de cambios estructurales a nivel de articulaciones sacroilíacas y de columna vertebral. Este dolor de espalda es la primera

manifestación clínica en el 75 % de los pacientes con EA. Generalmente el dolor empieza en la región lumbar o en la conjunción lumbosacra y la participación de las caderas suele ser bilateral (359,360). Una de las características estructurales más preocupantes que aparecen en los pacientes con EA es la formación de sindesmofitos (Figura 22) y la progresión de la columna vertebral a anquilosis (Figura 23) debido a que en la EA predomina la osteoproliferación en lugar de la destrucción articular como ocurre en otras patologías reumáticas (223).

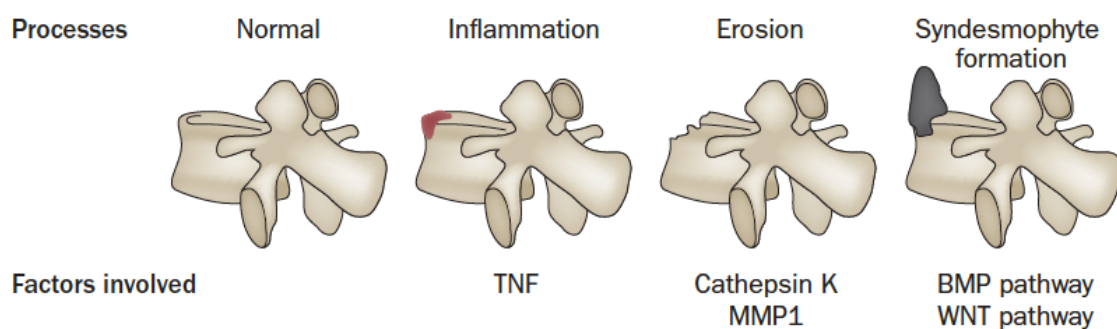


Figura 22. Progresión del proceso de destrucción y neoformación ósea en pacientes con espondilitis anquilosante (223).

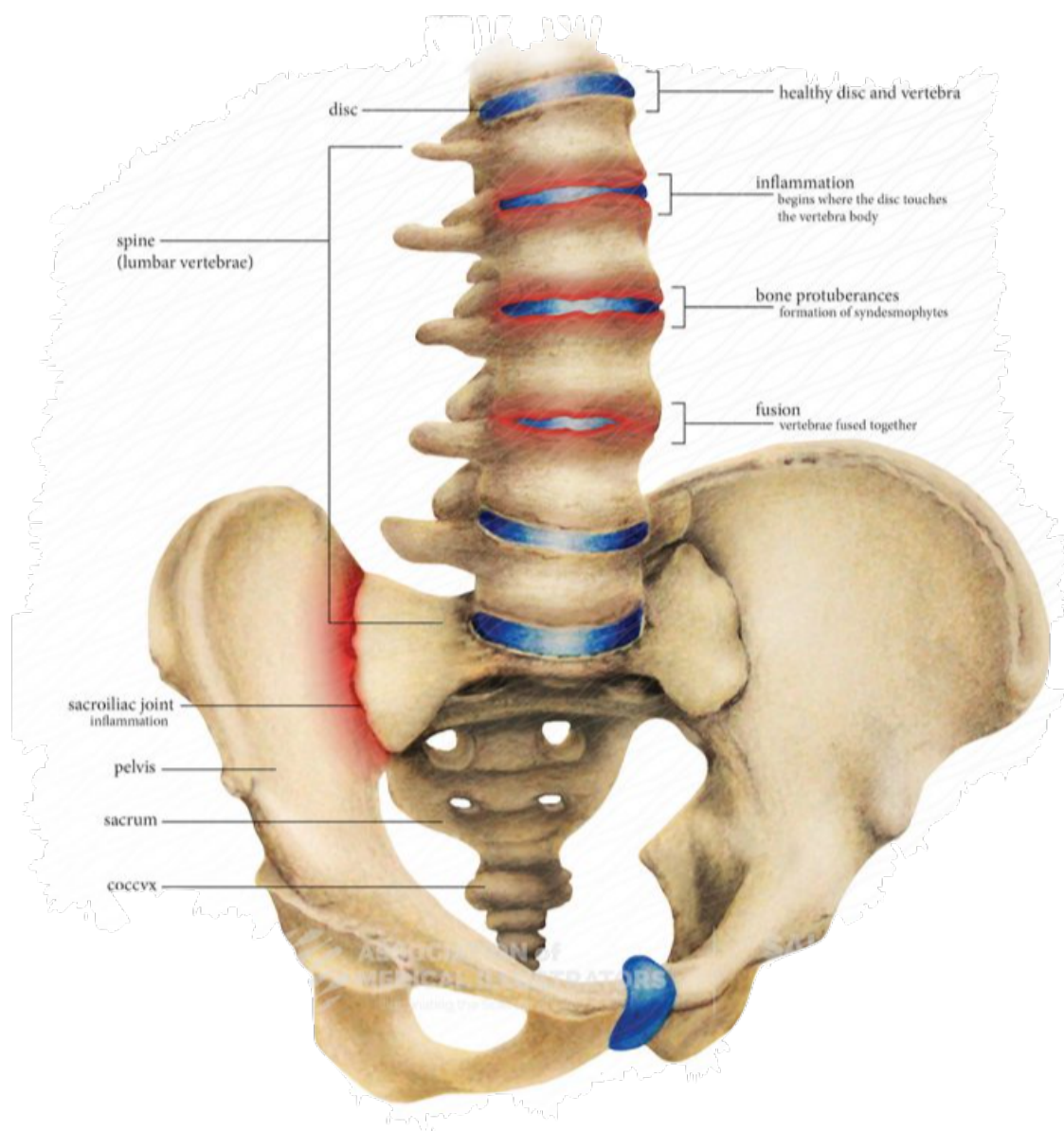


Figura 23. Afectación de las articulaciones lumbares y sacroilíacas en la espondilitis anquilosante en fase avanzada de la enfermedad con presencia de anquilosis en la columna vertebral (205).

Otra de las zonas anatómicas más frecuentemente afectadas en la EA son las entesis (zona de inserción en el hueso de un tendón, un músculo o un ligamento) con hasta una

afectación del 40 % - 60 % de los pacientes (361). En concreto, la entesis más involucrada en esta patología es la que se encuentra en el tendón de Aquiles, donde aparece inflamación en los ligamentos y tendones insertados en el hueso esponjoso del calcáneo unidos a través de conexiones de fibrocartílago. La entesitis de la membrana sinovial de la bursa retrocalcánea que forma parte del tendón de Aquiles también es característica de esta enfermedad (362,363).

Por último, en cuanto a las manifestaciones articulares de la EA, aunque esta patología está asociada a la formación de hueso nuevo en las zonas anatómicas donde hay inflamación, paradójicamente la osteoporosis en la columna vertebral aparece frecuentemente, resultando en un incremento del riesgo de fracturas con un Odds ratio de 3,26 (1,51 – 7,02; IC 95 %) (364).

1.3.4.2. Manifestaciones extraarticulares de la espondilitis anquilosante

Además de las manifestaciones articulares, en la EA también pueden aparecer manifestaciones extraarticulares. La más frecuente es la uveítis anterior aguda afectando hasta a un 30 % - 50 % de los pacientes (365). Otras manifestaciones extraarticulares que pueden aparecer, aunque en menor medida, en la EA son: manifestaciones cardiovasculares (bloqueo cardíaco, insuficiencia aórtica secundaria), pulmonares (fibrosis apical), renales (amiloidosis renal, urolitiasis), gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal) y dermatológicas (psoriasis) (366,367).

1.3.5. Diagnóstico, clasificación y monitorización de la espondilitis anquilosante

A día de hoy, las herramientas diagnósticas más utilizadas en la EA son la exploración física (manifestaciones articulares y sistémicas), pruebas de imagen (radiografías y resonancia magnética nuclear) y parámetros de laboratorio (HLA-B27, RFA, VSG y PCR). Es necesario recalcar, igual que pasa en la AR, que aunque estas herramientas diagnósticas se utilicen en la práctica clínica diaria, los únicos criterios que están validados y reconocidos a nivel internacional son los criterios de clasificación de pacientes con EA y no los criterios diagnósticos (368). Los criterios de clasificación los detallaremos más adelante.

1.3.5.1. Diagnóstico de la espondilitis anquilosante

1.3.5.1.1. Exploración física en la espondilitis anquilosante

Como ya hemos comentado anteriormente, en el apartado de las manifestaciones clínicas, las articulaciones que con mayor frecuencia se ven afectadas en la EA son las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral. Estos pacientes presentan dolor de espalda que empieza normalmente en la región lumbar o en la conjunción lumbosacra y también en la zona de las caderas (359,360). Este dolor en la zona de la espalda suele estar acompañado de rigidez matutina de duración variable (normalmente mayor a los 30 minutos). También puede aparecer inflamación en articulaciones sinoviales periféricas y osteoporosis (369).

1.3.5.1.2. Pruebas de imagen en la espondilitis anquilosante

1.3.5.1.2.1. Radiografía simple en la espondilitis anquilosante

Los exámenes por radiografía simple de la columna vertebral, articulaciones sacroilíacas y articulaciones periféricas siguen siendo una herramienta útil en el diagnóstico y monitorización del daño articular en la EA. La marca radiográfica principal que aparece en la EA es la sacroileítis observándose cambios radiográficos en cuanto a erosiones, esclerosis y anquilosis de la articulación. En la EA la sacroileítis suele ser bilateral. En la columna vertebral suele aparecer cuadratura de las vertebrae debido a la erosión de los márgenes superiores e inferiores de los cuerpos vertebrales. Como hemos comentado anteriormente, en estadios avanzados de la enfermedad pueden aparecer sindesmofitos, lo que provocaría la anquilosis de la columna vertebral y la aparición del fenotipo patológico de “columna vertebral en forma de bambú” (359,360). Imágenes radiográficas de otras zonas anatómicas como las caderas o los talones podrían mostrar evidencia de entesitis (361).

A día de hoy, se han descrito tres métodos utilizados para cuantificar el daño radiológico y la progresión del daño articular en la EA: *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI), *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* (SASSS) y *el Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* (mSASSS). Estos métodos se basan en la cuantificación del daño radiológico de las articulaciones de la pelvis y articulaciones vertebrales cervicales y lumbares, a excepción del SASSS que únicamente evalúa las articulaciones vertebrales lumbares. En práctica clínica habitual

el método más utilizado es el *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI) (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) (370).

1.3.5.1.2.2. Resonancia magnética nuclear en la espondilitis anquilosante

Con la RMN, en la EA, se puede detectar mucho antes lesiones inflamatorias y edema periarticular que con las radiografías simples. Cuando en un paciente existe sospecha clínica de EA pero no se observa sacroileítis en la radiografía simple, la RMN puede proporcionar evidencia de sacroileítis y entesitis. Se han descrito cuatro escalas para valorar la imagen por RMN en la EA (la escala del *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC); *Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity* (ASspiMRI-a); *Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis* (ASspiMRI-c) y la escala *Berlin*). La escala más utilizada para valorar el daño articular por RMN es el SPARCC (método que detallaremos en el apartado de material y métodos). El uso habitual de la RMN en la práctica clínica habitual con los pacientes con EA está más establecido que en la AR (371).

1.3.5.1.2.3. Ultrasonografía Doppler en la espondilitis anquilosante

El uso de la US Doppler, en la práctica clínica habitual en los pacientes con EA, no es adecuado para evaluar la enfermedad axial porque los cambios generalmente se localizan en zonas inaccesibles para la US Doppler, sin embargo, en pacientes con EA con afectación periférica sí que se pueden observar cambios (372). Como ya hemos

comentado en la AR, se han descrito varias escalas semicuantitativas relacionadas con la US-Doppler en enfermedades reumáticas: la *Gray Scale Ultrasound* (GS-US) (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) y la *Power Doppler Ultrasound* (PD-US) (177).

1.3.5.1.3. Parámetros de laboratorio en la espondilitis anquilosante

1.3.5.1.3.1. HLA-B*27 como parámetro de laboratorio en la espondilitis anquilosante

En cuanto a los parámetros de laboratorio, a día de hoy, no existe un biomarcador específico de diagnóstico de EA, aunque, como ya hemos comentado anteriormente, existe evidencia importante entre el HLA-B*27 y la EA (229). El HLA-B*27 es positivo para el 92 % de sujetos de raza caucásica diagnosticados de EA y el 50 % de sujetos de raza afroamericana con EA son HLA-B*27-positivos. A diferencia del 8 % de sujetos de raza caucásica sanos que son HLA-B*27-positivos y un 4 % de sujetos de raza afroamericana sanos son HLA-B*27-positivos (373). En los pacientes con EA, el ser HLA-B*27-positivo se asocia con una menor edad de inicio de la enfermedad, desarrollo de uveítis anterior aguda, e historia familiar positiva de SpA, pero no se asocia con un aumento del daño radiográfico (374).

1.3.5.1.3.2. Otros parámetros de laboratorio utilizados en la espondilitis anquilosante

Otros parámetros de laboratorio que suelen estar aumentados en la EA son la VSG y la PCR (374). Los niveles aumentados de PCR se asocian a mayor aumento del daño articular e inflamación observado con RMN (375). Es necesario resaltar que estos parámetros analíticos no son específicos de la EA.

1.3.5.2. Clasificación de la espondilitis anquilosante

Como para la mayoría de las enfermedades reumáticas, como vimos en la AR, en la actualidad sólo existen criterios validados de clasificación para la EA. Los criterios de clasificación utilizados en la EA son los *criterios de Nueva York modificados* (publicados en 1984) (Tabla 4) (376), los *criterios de Amor* (publicados en 1990) (Tabla 5) (377), los *criterios del Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías* (ESSG) (publicados en 1991) (Tabla 6) (378) y los criterios de la *Spondiloarthritis International Society* (ASAS) (publicados en el 2009) (Tablas 7 - 8) (379,380).

1.3.5.2.1. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante

El diagnóstico de la EA se basa en una combinación de características clínicas y evidencia de sacroileítis mediante técnicas de imagen. Estos criterios de Nueva York modificados (Tabla 4) (376) tienen una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 98 %. A pesar de la alta sensibilidad y la alta especificidad que muestran estos criterios de

clasificación, una de sus grandes limitaciones es la no presencia de signos o síntomas relacionados con la afectación articular en miembros inferiores (20 % - 35 % de los pacientes con EA tienen afectación periférica). Además tampoco tienen en cuenta a las manifestaciones extraarticulares (381).

Tabla 4. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE NUEVA YORK MODIFICADOS
Criterios clínicos
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo.
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal.
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo.
Criterio radiológico
a) Sacroileítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4.
Interpretación: se establece el diagnóstico de espondilitis anquilosante si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

1.3.5.2.2. Criterios de Amor y criterios del Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante

Los criterios de clasificación de Amor (Tabla 5) (377) y los criterios del Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías (Tabla 6) (378) tienen la ventaja, con respecto a los criterios de Nueva York modificados, de que no es imprescindible la aparición de sacroileítis para realizar el diagnóstico de la EA. Estos criterios de clasificación permiten detectar a un número elevado de pacientes, pero tienen un problema de validez con el seguimiento a largo plazo. El grupo de Collantes et al. demostró que al cabo de cinco años, sólo el 53 % de los pacientes previamente clasificados como EA definidos con los criterios del ESSG seguían estando enmarcados en ese mismo grupo, por lo que actualmente estos criterios no se consideran lo suficientemente robustos (382). Los autores de este estudio también concluyeron que los criterios de Amor eran más eficaces, a largo plazo, que los criterios del ESSG.

Tabla 5. Criterios de Amor para la clasificación de las espondiloartritis.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE AMOR		PUNTOS
Signos clínicos, historia clínica		
1. Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal, o ambos.		1
2. Oligoartritis asimétrica.		2
3. Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno.		1 o 2
4. Dactilitis.		2
5. Talalgia u otra Entesopatía.		2
6. Iritis.		2
7. Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis.		1
8. Antecedentes de diarrea un mes antes del inicio de la artritis.		1
9. Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas.		2
Signos radiológicos		
10. Sacroileítis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior).		3
Predisposición genética		
11. HLA-B*27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía.		2
Respuesta al tratamiento		
12. Mejoría franca de los síntomas en 48 h con el empleo de AINE, recaída rápida (48 h) de las molestias con su interrupción, o ambos factores.		2
Interpretación: Se diagnostica SpA si la suma de los puntos de los 12 criterios es ≥ 6 puntos. EA: Espondilitis Anquilosante; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.		

Tabla 6. Criterios del Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartritis para la clasificación para las espondiloartritis.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL GRUPO EUROPEO DE ESTUDIO DE LAS ESPONDILOARTRITIS
1. Dolor lumbar inflamatorio o sinovitis y al menos uno de los siguientes:
a) Historia familiar positiva.
b) Psoriasis.
c) Enfermedad inflamatoria intestinal.
d) Uretritis/cervicitis/diarreas agudas en el mes anterior al inicio de la artritis.
e) Dolor en las regiones glúteas alternante.
f) Entesopatía.
g) Sacroileítis.
Interpretación: Se diagnostica SpA si cumple el primer criterio y al menos uno de los restantes (a-g).

1.3.5.2.3. Criterios de la Assessment of Spondylarthritis International Society para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante

Los últimos criterios de clasificación de SpA fueron publicados en el año 2009 por la *Assessment of Spondylarthritis international Society* (ASAS) que diferenciaba entre SpA axiales (Tabla 7) y SpA con componente periférico (Tabla 8) (379,380). La sensibilidad de los criterios de clasificación de SpA axiales es del 82,9 % y la especificidad es del 84,4 %, respectivamente. La sensibilidad de los criterios de clasificación de SpA con componente periférico es del 75 % y la especificidad es del 82,2 %, respectivamente (383). En la actualidad, estos criterios de clasificación son los más utilizados en la práctica clínica habitual para realizar el diagnóstico de EA.

Tabla 7. Criterios de la Assessment of Spondiloarthritis International Society para la clasificación para las espondiloartritis axiales.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ASSESSMENT OF SPONDILOARTHRITIS INTERNATIONAL SOCIETY DE ESPONDILOARTRITIS AXIAL
Pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años
A. Criterios clínicos
1. Lumbalgia inflamatoria.
2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico).
3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo).
4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico).
5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE).
6. Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII).
7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo).
8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico).
9. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico).
10. HLA-B*27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar).
11. Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas de elevación de PCR).
B. Sacroileítis en imagen
1. Sacroileítis (radiológica, RMN): sacroileítis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RMN (es altamente sugestiva de sacroileítis asociada a SpA).
C. Predisposición genética
1. HLA-B27 positivo
<p>Interpretación: se clasifican como SpA axial si se cumple el criterio de sacroileítis en imagen, y al menos uno de los criterios clínicos, o el criterio de HLA-B*27 positivo si se asocia al menos a 2 criterios clínicos.</p> <p>Lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de: 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con el reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).</p> <p>AINE: antiinflamatorio no esteroideo; SpA: espondiloartritis; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; Are: artritis reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; RMN: resonancia magnética nuclear.</p>

Tabla 8. Criterios de la Assessment of Spondyloarthritis International Society para la clasificación para las espondiloartritis con componente periférico.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ASSESSMENT OF SPONDILOARTHRITIS INTERNATIONAL SOCIETY DE ESPONDILOARTRITIS PREDOMINANTEMENTE PERIFÉRICA
Pacientes con edad de inicio de los síntomas < 45 años
Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:
≥ 1 de los siguientes:
1. Infección previa.
2. Sacroileítis (Rx o RMN).
3. Uveítis.
4. Psoriasis.
5. EII.
6. HLA-B*27.
O alternativamente, artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:
≥ 2 de los siguientes:
1. Artritis.
2. Entesitis.
3. Dactilitis.
4. Dolor lumbar inflamatorio.
5. Historia familiar de SpA.
EII: enfermedad inflamatoria intestinal; Rx: radiografía simple; RMN: resonancia magnética nuclear; SpA: espondiloartritis.

1.3.5.3. Monitorización de la espondilitis anquilosante

El índice compuesto más utilizado para la monitorización de la actividad de la enfermedad en las SpA axiales es el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) (Tabla 9). Éste índice está orientado a la medición de la sintomatología del paciente (dolor de espalda, dolor en las entesis, dolor o inflamación de articulaciones

periféricas, fatiga y rigidez matutina). Esta herramienta se utiliza frecuentemente en ensayos clínicos, aunque también se utiliza en la práctica clínica habitual. La puntuación del BASDAI va desde los 0 puntos (nula actividad de la enfermedad) hasta los 10 puntos (máxima actividad de la enfermedad) (384). Otra escala de medida también utilizada para la monitorización de la actividad de la enfermedad en las SpA axiales es el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS). Esta escala contiene los parámetros sintomatológicos del paciente, como el dolor y la rigidez matutina, pero además también incluye los niveles de PCR (384). En los pacientes con EA con componente predominantemente periférico, la actividad de la enfermedad se evalúa mediante el DAS28 (ya comentado en el apartado de la monitorización de la AR) (384).

Tabla 9. Medidas de actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante (384).

ESCALA	FÓRMULA	ESTADOS DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD			
		REMISIÓN	BAJA ACTIVIDAD	MODERADA ACTIVIDAD	ALTA ACTIVIDAD
Enfermedad predominantemente axial					
BASDAI	Fórmula compleja que incluye el EVA de fatiga, dolor espinal, dolor no espinal, grado de rigidez matutina y duración de la misma	< 4	≥ 4		
ASDAS	Fórmula compleja que incluye el EVA de dolor espinal, dolor no espinal, duración de la rigidez matutina, VGS y PCR (o VSG)	< 1,3	≥ 1,3 y < 2,1	ALTA ≥ 2,1 y ≤ 3,5	MUY ALTA > 3,5
Enfermedad predominantemente periférica					
DAS28	Fórmula compleja que incluye el NAD28, NAT28, VSG (o PCR) y VGS	< 2,6	≥ 2,6 y ≤ 3,2	> 3,2 y ≤ 5,1	> 5,1
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; EVA: escala analógica visual; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C-reactiva; VGS: valoración global subjetiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.					

En pacientes con EA activa, se recomienda evaluar la actividad de la enfermedad cada 1 - 3 meses dependiendo del nivel de actividad de la enfermedad (baja, moderada o

alta). Una vez que se ha alcanzado el objetivo terapéutico deseado (remisión clínica o en su defecto baja actividad de la enfermedad), se recomienda medir la actividad de la enfermedad cada 6 - 12 meses (384).

1.3.6. Calidad de vida de la espondilitis anquilosante

La EA es una enfermedad reumática sistémica compleja que a menudo causa un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes llegando a presentar rigidez corporal, fatiga, incapacidad funcional y limitación de las actividades sociales básicas. Estudios recientes indican que los pacientes con EA tienen una peor calidad de vida en comparación con la población general, pero similar a la de pacientes con otras enfermedades reumáticas (385).

La actividad de la enfermedad es uno de los predictores más potentes de la calidad de vida de este tipo de pacientes. Además, se ha visto que con el tratamiento farmacológico con anti-TNF- α y con el ejercicio físico se pueden minimizar los efectos perjudiciales que tiene la EA en la calidad de vida (385). Los síntomas de depresión, ansiedad y la incapacidad laboral de estos pacientes contribuyen al deterioro de la calidad de vida tanto directa como indirectamente al influir en la actividad de la enfermedad (386,387). También se ha observado que otras variables psicosociales están directamente relacionadas con la calidad de vida de los pacientes con EA como son el nivel sociocultural y el estado civil (388). Sin embargo, se necesitan más estudios en este campo que contribuyan al desarrollo de intervenciones psicosociales personalizadas para este tipo de pacientes.

1.4. Artritis psoriásica

1.4.1. Definición de artritis psoriásica

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica articular (axial y/o periférica), de origen autoinmune, cuya característica diferencial principal, con el resto de SpA seronegativas, es que presenta un foco inflamatorio adicional a nivel cutáneo y/o ungueal como en la psoriasis (Ps) (Figura 24) (389). La Ps es una afección cutánea inflamatoria crónica multisistémica que se manifiesta con la aparición de placas eritematosas escamosas que afectan con mayor frecuencia las superficies extensoras de los codos y las rodillas, el área intergluteal y umbilical, y otras partes del cuerpo (390).

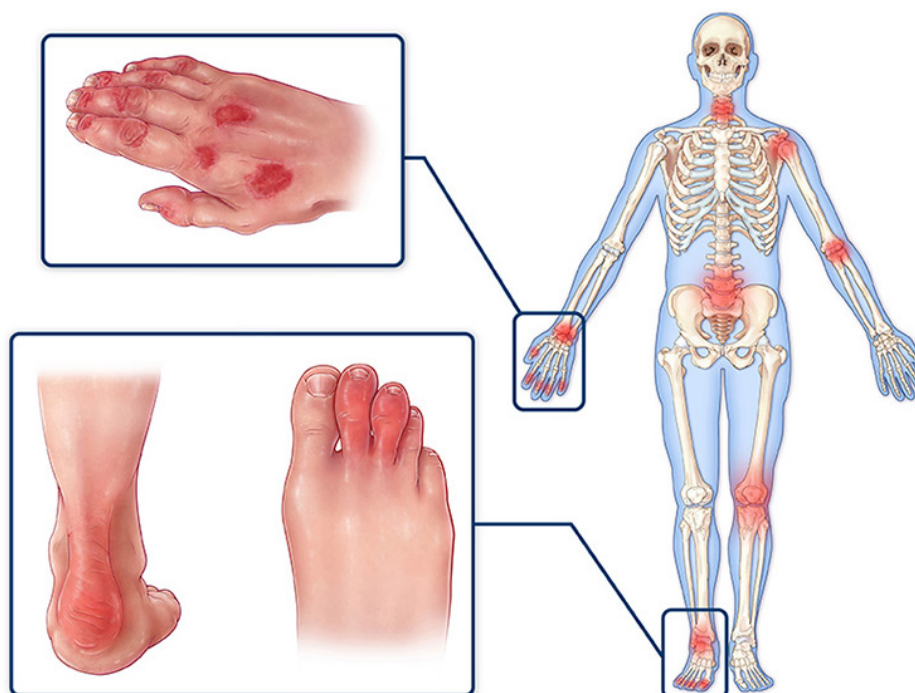


Figura 24. Principales manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica (391).

1.4.2. Epidemiología de la artritis psoriásica

1.4.2.1. Prevalencia de la artritis psoriásica

Se han realizado pocos estudios epidemiológicos específicos de la APs a nivel mundial. La prevalencia de la APs varía según la zona geográfica y va desde el 0,001 % en Japón (392) hasta el 0,42 % en Italia (393). Un estudio realizado en el año 2018 en Israel obtuvo unos resultados de prevalencia de APs del 0,153 % (0,149 - 0,158; IC del 95 %) (394). La prevalencia suele ser igual en hombres y en mujeres (1:1) (395). En España, no existen datos epidemiológicos específicos de prevalencia de APs.

En cuanto a la relación entre la APs y la Ps (prevalencia del 2 % - 4 % en adultos occidentales (396)) es importante destacar que entre el 20 % y el 30 % de los pacientes con Ps en el futuro desarrollarán APs (397). En un estudio prospectivo de 464 pacientes con diagnóstico de Ps (sin presencia de artritis inflamatoria), al cabo de 8 años se observó la presencia de APs en 51 de estos sujetos (11,0 %) (398).

1.4.2.2. Incidencia de la artritis psoriásica

La incidencia anual de la APs a nivel mundial varía dependiendo de la zona geográfica estudiada, por ejemplo, en Japón se observó una incidencia anual de 0,1/100.000 habitantes (392) y en Finlandia se observó una incidencia anual de 6/100.000 habitantes con una media de edad de inicio de la enfermedad de 47 años (399), datos que coinciden con los picos de edad de incidencia de la enfermedad a nivel mundial que van desde los

30 años hasta los 50 años (35). La incidencia en Europa y América del Norte varía de 3/100.000 habitantes hasta los 23,1/100.000 habitantes (395). En un estudio realizado en Israel se obtuvieron unos resultados de incidencia de APs de 10,9/100.000 habitantes (9,8 - 12,3; IC del 95 %) (394). En España, no existen datos epidemiológicos específicos de incidencia de APs.

1.4.2.3. Factores de riesgo asociados a la artritis psoriásica

1.4.2.3.1. Genética de la artritis psoriásica

Como pasa en otras enfermedades reumáticas, la carga genética juega un papel fundamental en el desarrollo de la APs. Alrededor del 15 % de los familiares de un paciente diagnosticados de APs también desarrollarán la enfermedad (400). La identificación de genes implicados en la heredabilidad de la APs está en continua evolución, pero, entre los principales genes identificados hasta la fecha, los genes del CMH implicados en el HLA son los que tienen mayor asociación en el desarrollo de la APs (401).

1.4.2.3.1.1. Genes del complejo mayor de histocompatibilidad relacionados con la artritis psoriásica

En cuanto a la carga genética de los individuos que presentan APs, los genes más importantes que podemos encontrar, a día de hoy, relacionados con la enfermedad son

los genes del CMH de clase I, en particular las variantes alélicas en el locus del HLA-B y el HLA-C. En un estudio realizado con 712 pacientes con APs y 335 pacientes con Ps (sin presencia de artritis) se observó que los alelos HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38 y HLA-B*39 son factores de riesgo para desarrollar APs, mientras que el HLA-C*06 confiere al individuo un fenotipo más grave de enfermedad de la piel y un promedio de intervalo de tiempo ≥ 10 años entre la aparición de la Ps y el desarrollo de las características patológicas en el aparato locomotor (402,403). Dato importante a destacar es que el HLA-C*06 es un factor de riesgo importante para el desarrollo de Ps (389). El HLA-B*27:05:02 se asoció con un mayor riesgo de entesitis, dactilitis y sacroileítis simétrica, mientras que los alelos HLA-B*08:01:01 y HLA-C*07:01:01 se asociaron con fusión articular y deformidades (404). Dato a destacar en relación al HLA-B*27 y la APs es que la mayoría de pacientes con esta enfermedad carecen de este alelo, observándose solamente en el 15 % de pacientes (305).

El grupo de Ho et al. demostró en un estudio realizado en pacientes con APs, que el alelo HLA-DRB1*04, que codifican el “epítopo compartido” y que están fuertemente asociado al desarrollo de AR, no se asoció con la APs (405). Además, también demostraron que el HLA-C*06 y el HLA-DRB1*07 estaban asociados a pacientes con APs con psoriasis de tipo I (de diagnóstico antes de los 40 años), pero no con la APs con psoriasis de tipo II (diagnóstico después de los 40 años). Los autores de este estudio concluyeron que los pacientes con APs que tienen psoriasis de tipo I tiene una carga genética diferente de los pacientes con APs que tienen psoriasis de tipo II (405).

1.4.2.3.1.2. Genes fuera del complejo mayor de histocompatibilidad relacionados con la artritis psoriásica

En cuanto a genes relacionados con la APs que se encuentran fuera de la zona del CMH podemos encontrar el gen ERAP1 (relacionado con el HLA-B*27), el gen DKK-1 (relacionado con la formación de hueso en la EA), genes implicados en la señalización del NF- κ B (REL, TNIP1, NFKBIA y CARD14), señalización de IFN (IL-28RA y TYK2), regulación de linfocitos T (RUNX3, IL-13, TAGAP, ETS1, y MBD2), señalización antiviral (IFIH1, DDX58 y RNF114) y genes involucrados en la vía de la IL-23 (TNFAIP3, IL-23R, IL-12B, TRAF3IP2, IL-23A, y STAT3) (406), muchos de ellos ya comentados en apartados anteriores y relacionados con la AR y la EA (Figura 25). Otros genes propuestos, a día de hoy, por su posible relación con la APs son el KIR2DS2 (407), NOTCH2NL, HAT1, CXCL10 y el SETD2 (408).

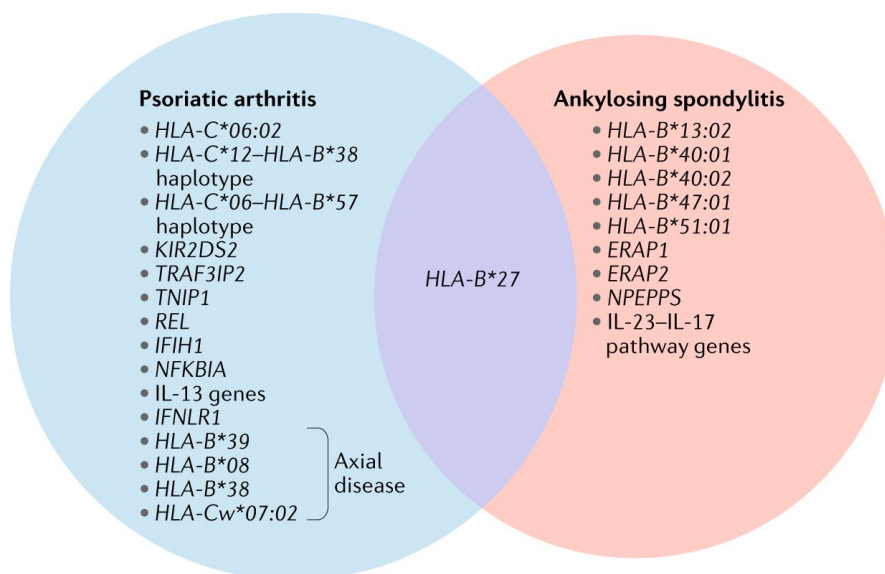


Figura 25. Principales genes involucrados en el desarrollo de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante (409).

1.4.2.3.2. Sexo y artritis psoriásica

Como ya hemos comentado anteriormente, la prevalencia de la APs suele ser igual tanto en hombres como en mujeres, por lo que, actualmente, el sexo no está considerado como un factor de riesgo para desarrollar APs (395).

1.4.2.3.3. Agentes infecciosos y artritis psoriásica

Existe cierta evidencia de la asociación entre la infección de vías respiratorias superiores producidas por estreptococos del grupo A y la APs. El grupo de Vasey et al. encontró niveles elevados de anticuerpos con actividad frente a la exotoxina de estreptococos del grupo A en pacientes con APs (410).

1.4.2.3.4. Microbiota y artritis psoriásica

En varias zonas del intestino de pacientes con APs (íleon y colon) puede haber disbiosis microbiana que puede desencadenar un proceso inflamatorio mediado por linfocitos Th17 y estimular la liberación de IL-23, como también pasaba en los pacientes con EA (411).

1.4.2.3.5. Otros factores de riesgo asociados a la artritis psoriásica

En cuanto a la influencia de factores medioambientales en la aparición de la APs, estudios epidemiológicos apoyan el papel potencial que tiene las infecciones y los

traumatismos en el período antes del desarrollo de la APs en aquellos pacientes con Ps (412). En un estudio realizado con 98 sujetos británicos con APs y 163 sujetos sanos, durante un periodo de exposición de hasta 10 años, una serie de exposiciones ambientales fueron asociadas a la aparición de artritis en los pacientes con Ps. Estas exposiciones medioambientales incluían la vacunación contra la rubéola, el daño producido por un traumatismo suficientemente importante como para requerir una consulta médica, la presencia de úlceras orales y el traslado a una casa nueva (413). En el año 2011, el grupo de Eder et al. observó, en un estudio de casos y controles, que las infecciones que requerían tratamiento con antibióticos, lesiones y trabajos que implicaban levantar pesas pesadas estaban asociadas con el desarrollo de APs, mientras que había una asociación inversa con el tabaquismo (414). También hay alguna evidencia de la asociación entre la obesidad y la APs (415).

1.4.2.4. Mortalidad de la artritis psoriásica

Además de las manifestaciones articulares y cutáneas, la APs también se asocia con enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad, depresión y ansiedad (416). Los primeros estudios epidemiológicos que se realizaron para estudiar la mortalidad asociada a la APs observaron un mayor riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes, aunque este riesgo ha ido reduciéndose con el paso del tiempo gracias a la introducción de nuevos tratamientos farmacológicos más específicos para tratar la enfermedad (417). Estudios más recientes sugieren que no existe un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con APs con respecto a la población general (418,419).

1.4.3. Fisiopatología de la artritis psoriásica

1.4.3.1. Patogénesis de la artritis psoriásica

1.4.3.1.1. Células inmunitarias implicadas en la patogénesis de la artritis psoriásica

Se ha visto que los linfocitos T, en particular los linfocitos T CD8+, están muy involucrados en la patogénesis de la APs y la Ps. La activación de los linfocitos T CD8+ y las células NK en la membrana sinovial con afectación psoriásica y la respuesta efectiva a tratamiento farmacológico inmunomodulador de estas enfermedades sugieren que el sistema inmunitario tiene una influencia significativa en la patogénesis de la APs y la Ps (420).

1.4.3.1.1.1. Linfocitos T CD8 y artritis psoriásica

En los últimos años ha habido un gran avance en la comprensión de la etiopatogenia de la APs. Se piensa cada vez más que la APs es una enfermedad autoinmune mediada fundamentalmente por linfocitos T CD8+, aunque también se pueden encontrar en el tejido sinovial afectado linfocitos B, linfocitos Th17, macrófagos CD68+ y OC, además de haber una significativa proliferación neovascular y la presencia de una capa íntima de la membrana sinovial relativamente delgada en las articulaciones afectadas debido a la proliferación de los FLS (421).

En cuanto a las características fenotípicas de los infiltrados celulares localizados en las articulaciones sinoviales en pacientes con APs, en varios estudios se realizaron biopsias de líquido sinovial y membrana sinovial para aislar células y ácido ribonucleico (ARN) de estas poblaciones celulares con el fin de determinar que receptores expresaban en sus membranas y así poder determinar el repertorio celular que estaba implicado en esta patología. El objetivo de estos estudios era definir la medida en que el infiltrado sinovial se compone de uno o varios clones celulares específicos dominantes (422,423). Los resultados de estos estudios revelaron la presencia de grandes expansiones clonales de linfocitos T CD8+, presumiblemente atraídos por quimioquinas, que demuestran la implicación del sistema inmunitario adaptativo en la APs. Sin embargo, estas expansiones clonales carecían de motivos estructurales comunes evidentes que impliquen la presencia del reconocimiento del mismo autoantígenos. Esto implica que hay algún conjunto concreto de circunstancias, aún no establecidas, que desencadenan la respuesta inmune adaptativa de expansión oligoclonal (424). El hallazgo de diferentes clones de linfocitos T CD8+ en diferentes articulaciones y a diferentes tiempos en los pacientes con APs no es coherente con la hipótesis de un único clon promotor común, y se sugiere que una explicación más plausible es que existan diferentes clones dominantes en el tiempo y en el espacio en la APs.

Como hemos comentado anteriormente, los linfocitos T CD8+, que están activados en la APs, actúan ejerciendo su acción contra moléculas propias del individuo produciendo autoreactividad. Una vez activado el sistema inmunitario se desarrollan las dos características principales de la APs (424):

- El infiltrado celular inflamatorio que se produce en las entesis y en las membranas sinoviales de las articulaciones, compuesto fundamentalmente por linfocitos T CD8+.
- La respuesta inflamatoria del tejido sinovial y la afectación de las entesis como consecuencia del infiltrado celular.

En la APs, además de tener en cuenta el papel central que juegan los linfocitos T CD8+ activados, hay que destacar también la actividad que ejercen diversas citoquinas proinflamatorias relacionadas con la enfermedad como la IL-17A, IL-22 y diversas quimioquinas (420).

1.4.3.1.1.2. Células Natural Killer y artritis psoriásica

Otro tipo de células también muy implicadas en la aparición y desarrollo de la APs son las células NK (Natural Killer). Las células NK en condiciones normales, son activadas fundamentalmente por virus y bacterias, aunque también ejercen su acción contra células tumorales. Los virus tienen diversas herramientas para evitar su reconocimiento por el CMH de clase I, y la principal herramienta es la reducción de la expresión de moléculas del CMH de clase I en la superficie de la célula infectada. Para hacer frente a este mecanismo de evasión viral, los organismos más evolucionados disponen de las células NK, que son un linaje específico de linfocitos, que son especialistas en el reconocimiento celular ante la ausencia de expresión normal de moléculas del CMH de clase I. Hay muchos factores que intervienen en la regulación y maduración de las células NK. Entre estos factores, la IL-15 parece ser la citoquina con mayor influencia en la homeostasis y la supervivencia de estas células NK (425,426). Las células NK

ejercen su acción citotóxica vía receptores de NK (receptores de tipo inmunoglobulina de las células killer (KIR)). Actualmente, se han descubierto catorce tipos diferentes de receptores tipo KIR: siete responsables de la inhibición (KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3 y KIR2DL5), seis responsables de la activación (KIR3DS1, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4 y KIR2DS5), y uno que combina tanto funciones inhibitorias como activadoras (KIR2DL4) (427). Estos receptores KIR, además de localizarse en las células NK también se encuentran en la superficie de los linfocitos T CD8+. Estos receptores pueden activarse vía citoquinas proinflamatorias o vía señales de estrés celular. Estos receptores KIR pueden reemplazar a las señales coestimuladoras de las moléculas CD28 expresadas en los linfocitos T naive. Una hipótesis planteada acerca de la aparición de la APs es que una sobreexpresión de señales coestimuladoras y la activación de los linfocitos T CD8+ a través de los receptores KIR son responsables de la activación de los clones de linfocitos T CD8+ característicos de la APs. La activación de las células NK por los receptores KIR se ha propuesto como característica etiopatológica fundamental en la APs (412). Del mismo modo, la activación de otras células inmunitarias, como las células de memoria producidas en respuesta a patógenos por ligandos de receptores TLR, puede provocar la activación de las células NK y también podría desencadenar la aparición de APs (428). Estas teorías son apoyadas por la identificación de células NK halladas en zonas anatómicas afectadas de pacientes con enfermedades autoinmunes (429,430).

Durante el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, las células NK son reclutadas como primera línea de defensa en el lugar de la reacción autoinmune. Además, en enfermedades autoinmunes relacionadas con procesos infecciosos, las células NK pueden suprimir la autoinmunidad por una rápida destrucción del patógeno y la inhibición del daño tisular resultante de la inflamación provocado por el proceso autoinmune (431). Sin embargo, un ataque contundente de las células NK dirigido contra los tejidos infectados podría resultar en la destrucción de las células infectadas y podría provocar la liberación de autoantígenos (432). Esta situación podría conducir a la activación de linfocitos T CD8⁺ con actividad frente a autoantígenos. Es probable que la activación de las células NK en la primera línea de defensa frente a procesos autoinmunes provocados por procesos infecciosos pueda conducir a perpetuar la inflamación y la enfermedad autoinmune (433). Además, las células NK secretan citoquinas tales como el IFN- γ , que activa a los macrófagos y dirige la respuesta inmunitaria hacia linfocitos T CD8⁺. En este contexto, es posible que la expresión de un mayor número de receptores KIR permita la pérdida de autotolerancia frente a moléculas propias del organismo (434,435).

1.4.3.1.1.3. Queratinocitos y artritis psoriásica

En la piel de los pacientes con APs, los queratinocitos, bajo situaciones de estrés inflamatorio, se ha visto que producen una activación del péptido antibacteriano LL-37, lo que estimula a las células dendríticas plasmocitoides a liberar IFN- α . Esto activa las células dendríticas dérmicas, que migran a los ganglios linfáticos y son capaces de

desencadenar la desdiferenciación de los linfocitos Th1 y Th17 (Figura 26). Acto seguido, los linfocitos Th1 y Th17 migran a la dermis y liberan IL-12, IL-17, IL-22 y TNF- α , que además de provocar el proceso inflamatorio mediado por estas citoquinas proinflamatorias, también se promueve la proliferación de más queratinocitos, lo que provoca la sintomatología característica de la APs y la Ps a nivel cutáneo (436).

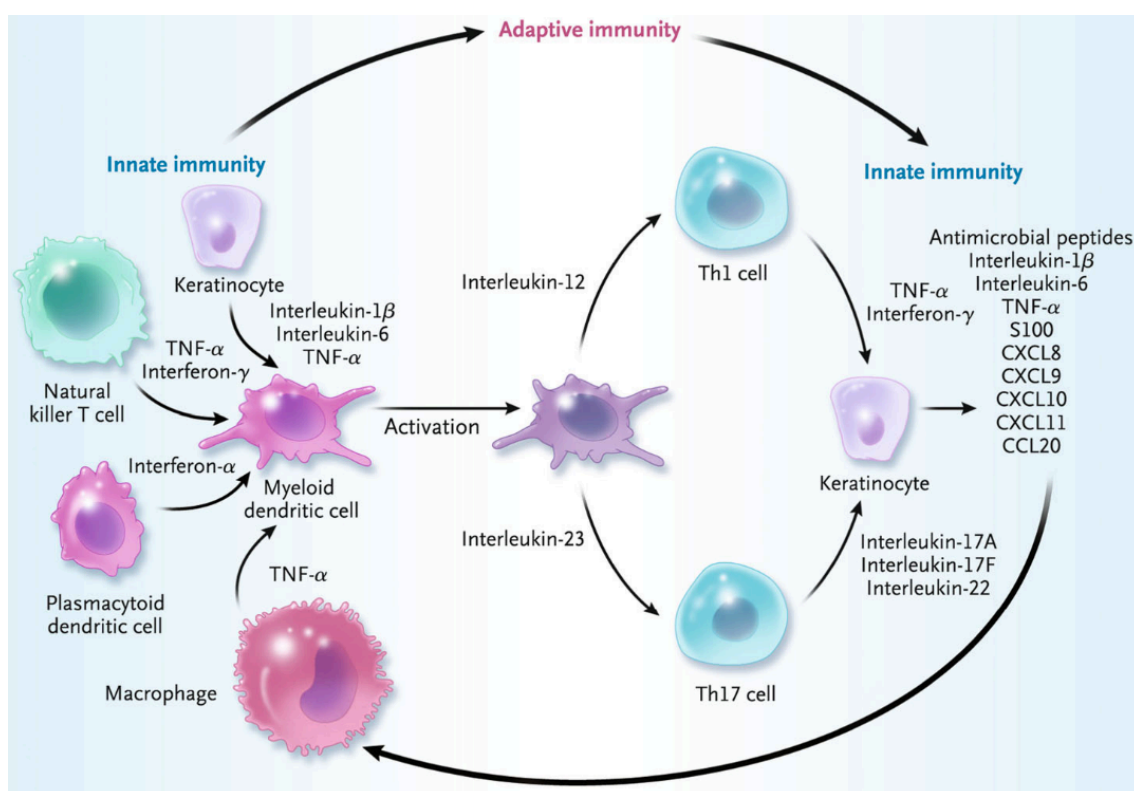


Figura 26. Células del sistema inmunitario innato y adaptativo implicadas en la patogénesis de la APs (437). En la imagen podemos ver como los linfocitos Th1, linfocitos Th17, las células NK y los queratinocitos, entre otros, promueven la aparición, desarrollo y perpetuación de la APs a través de la actividad de diferentes citoquinas relacionadas con procesos inflamatorios como el TNF- α , IL-17, IL-22, IL-23 y diversas quimioquinas.

1.4.3.1.2. Daño estructural asociado a la artritis psoriásica

El equipo de Ritchlin et al. demostró, *in vitro*, que las PBMC se desdiferencian fácilmente en OC (438). En un análisis más detallado, realizado mediante técnicas de inmunohistoquímica, del hueso subcondral y de la membrana sinovial de pacientes con APs se observaron PBMC y OC en presencia de RANKL. En la APs, el RANKL se sobreexpresa en la membrana sinovial, mientras que la osteoprotegerina (OPG) (factor inhibidor de la osteoclastogénesis) se observó que se quedaba restringida al endotelio vascular. Aunque las erosiones óseas no son una característica principal en la mayoría de pacientes con APs, se han desarrollado varios modelos histopatológicos para intentar comprender la patogénesis de las erosiones agresivas del hueso en algunos pacientes diagnosticados de APs. Se propuso que los OC, que se encuentran en el tejido sinovial y en hueso subcondral, derivan de PBMC activadas por TNF- α y RANKL, los cuales inducen la osteoclastogénesis provocando la erosión (439). La presencia de estas lesiones, además de sinovitis y destrucción del cartílago de la articulación, ha demostrado que en los pacientes con APs con un fenotipo más erosivo, los OC están significativamente activados, lo que contribuye a la aparición de mayor inflamación y erosión ósea (440). Otras células que se piensa que también podrían estar implicadas en la aparición y desarrollo de la APs son los FLS activados vía IL-17A. La IL-17A incrementaría la producción de mediadores que ayudan a mantener el estado de inflamación crónica. La IL-17A también actúa en OB y OC favoreciendo la resorción ósea (389). Además, la IL-17A está relacionada indirectamente con la IL-23. Igual que se ha observado en varios estudios de la EA, la IL-23 es una citoquina clave implicada

en la patología de la APs y la Ps. El incremento de la expresión de la IL-23 en tejidos sinoviales se asocia con una mayor actividad en la APs. La IL-23 incrementa la desdiferenciación de linfocitos Th17, que están incrementados en el líquido sinovial de pacientes con APs e induce la liberación de IL-17A y promueve el reclutamiento de células inmunitarias (436). En relación a la IL-23, cuando hay trauma o estrés biomecánico en el sitio de inserción del tendón, se libera IL-23, IL-22 y TNF- α , lo que resulta en inflamación, erosión ósea y formación ósea anormal. La IL-22 y otros factores estimulan a las células mesenquimales a desdiferenciarse en OB, formando entesofitos en las entesis periféricas y articulaciones y sindesmofitos en la columna vertebral (441,442). Gracias a estos hallazgos podemos ver el papel tan importante que tienen el TNF- α , RANKL, IL-17A e IL-23, entre otros, en la patogénesis de la APs y su relación con las células del sistema inmunitario (Figura 27).

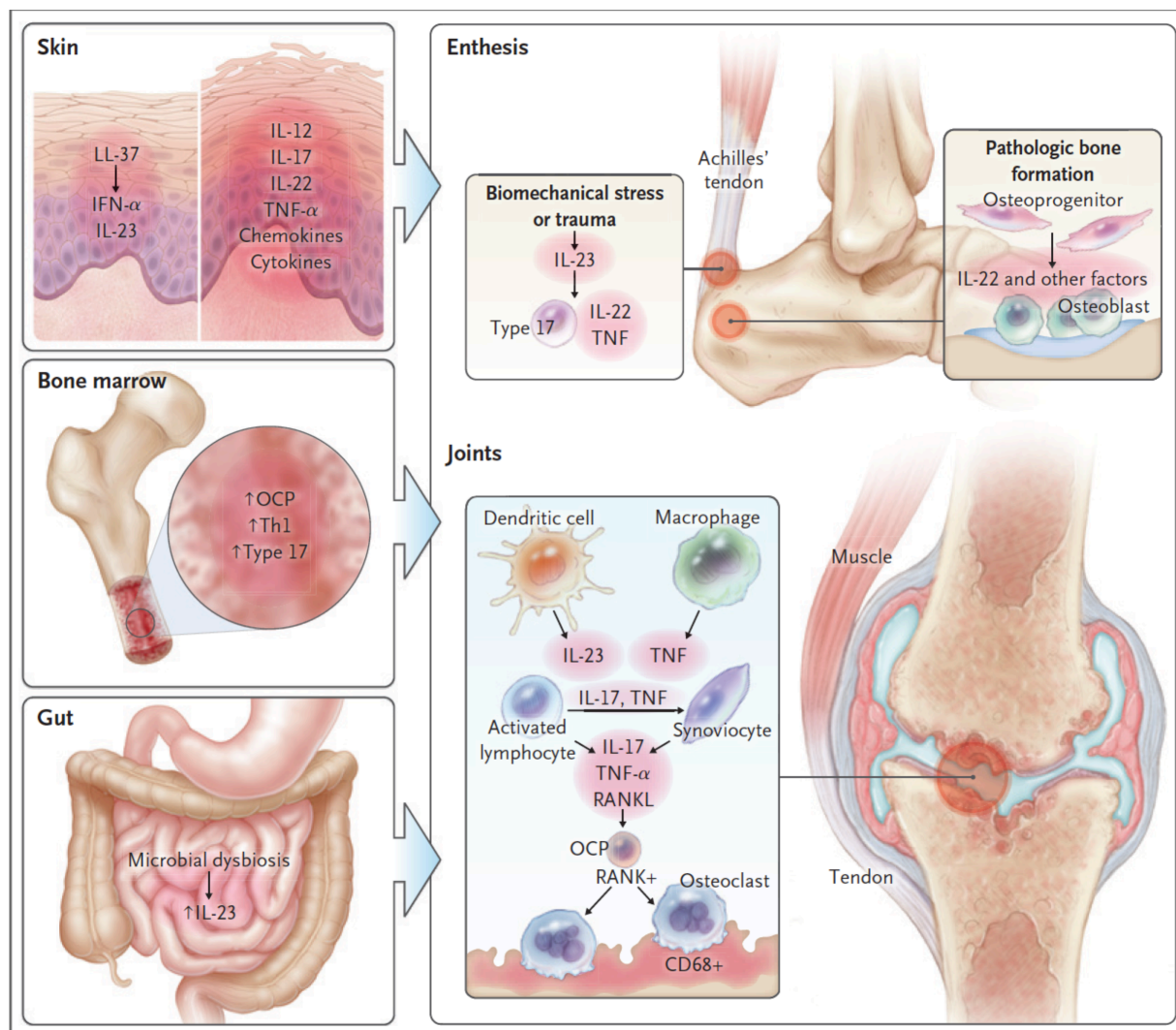


Figura 27. Vías patológicas relacionadas con la artritis psoriásica (389). En esta figura se muestran los eventos inflamatorios que se producen potencialmente en la piel, médula ósea, intestino, entesis, membrana sinovial y hueso en pacientes con artritis psoriásica. La interacción entre ciertos factores genéticos y medioambientales desencadena una respuesta inflamatoria en diversas zonas anatómicas del cuerpo. En la placa psoriásica que se forma en la piel, el ADN liberado por los queratinocitos activados se une al péptido antibacteriano LL-37 y estimula la liberación de IFN- α por las células dendríticas plasmocitoides, activando las células dendríticas dérmicas, que migran a los ganglios linfáticos y desencadenan la desdiferenciación de los linfocitos

Th1 y Th17. Estos linfocitos Th1 y Th17, a su vez, liberan IL-12, IL-17, IL-22, TNF- α y numerosas quimioquinas. La expansión de los linfocitos Th1 y Th17, junto con precursores de osteoclastos (OCP), también puede tener lugar en la médula ósea. En el intestino, la disbiosis microbiana puede iniciar la inflamación en el íleon y en el colon y puede desencadenar la liberación de IL-23. En las entesis, la liberación de IL-23 en respuesta al estrés o trauma biomecánico activa los linfocitos Th17 y otras citoquinas inflamatorias, incluidas la IL-22 y el TNF- α , con la resultante inflamación, erosión ósea y formación ósea patológica. Las células mesenquimales se desdiferencian en osteoblastos en respuesta a la IL-22 y otras vías de señalización, formando entesofitos en las entesis periféricas y articulaciones y sindesmofitos en la columna vertebral. Los linfocitos Th17, los OCP y las células dendríticas alcanzan la articulación desde las entesis adyacentes o el torrente sanguíneo. El aumento de la expresión del RANKL por los fibroblastos sinoviales en el revestimiento articular, junto con niveles aumentados de TNF- α , IL-17 y RANKL expresados por las células infiltrantes, estimula la desdiferenciación de OCP en osteoclastos, con sinovitis y resorción ósea.

1.4.3.1.3. Citoquinas y vías de señalización celular implicadas en la patogénesis de la artritis psoriásica

En cuanto al perfil de citoquinas sobreexpresadas en la APs (Figura 27), además del TNF- α , RANKL, IL-17A e IL-23, también podemos encontrar IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-22 e IL-18 (157,443–445). Adicionalmente encontramos sobreexpresión de quimioquinas (CXCL10, CXCL13 y CCL21) que favorecen la migración celular hacia las zonas anatómicas afectadas (446,447). De acuerdo con los cambios vasculares que se producen en la APs, también encontramos sobreexpresión de promotores de la angiogénesis como VEGF (448). Y en cuanto a las metaloproteinasas, la más sobreexpresada en los pacientes con APs es fundamentalmente la MMP-3 (449).

1.4.4. Manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica

Las manifestaciones clínicas principales, de origen autoinmune, que aparecen en la APs se deben fundamentalmente al proceso de inflamación crónica que ocurre en diferentes tejidos y órganos de los pacientes que incluyen principalmente las articulaciones periféricas y axiales, entesis, piel y uñas (450,451). Además, a la APs también se le asocia la aparición de otras manifestaciones clínicas como son la osteoporosis, uveítis, inflamación intestinal subclínica y enfermedad cardiovascular (450,451).

1.4.4.1. Manifestaciones articulares y cutáneas de la artritis psoriásica

La APs comienza normalmente con una afectación oligoarticular leve, de distribución asimétrica, que puede progresar hasta una presentación poliarticular más severa (Figura 28). Aparece erosión y nueva formación de hueso, sobretodo a nivel de la columna vertebral. A pesar de esto, hay escasa osteopenia periarticular y relativa preservación del espacio articular (452). Al ser una SpA, como en el caso de la EA, en la mayoría de casos también se ven afectadas las articulaciones sacroilíacas y al esqueleto axial (453). La inflamación en la columna vertebral es una característica diferencial entre la APs y la AR. A diferencia de la AR, en el que la participación de la columna vertebral se reduce principalmente a la afectación de las facetas articulares de las vértebras C1-C2, los cambios en la columna vertebral en la APs pueden afectar a cualquier parte de la columna vertebral y a las articulaciones sacroilíacas, que ocurre clínicamente en hasta el 50 % de los pacientes con APs (454). Las lesiones de la columna vertebral incluyen la

osteítis, entesitis, afectación de facetas articulares, artritis de articulaciones sacroilíacas y sindesmofitos (333). La entesitis es una característica clínica diferencial entre la APs y la AR. Varios estudios han demostrado la frecuencia de entesitis en cohortes de pacientes con APs en el 30 % - 50 % de los pacientes (455,456). Estos estudios de imagen diagnóstica además de demostrar la frecuencia de aparición de entesitis en la APs, también demostró la predilección de aparición de entesitis en zonas de las extremidades inferiores, tales como el tendón de Aquiles, la inserción del hueso calcáneo con la fascia plantar, la inserción del tendón rotuliano y la cresta ilíaca (295,457). Estas zonas soportan mucho estrés biomecánico, lo que como hemos comentado en otros apartados, es considerado un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad .

La dactilitis, que es una manifestación clínica característica, aunque no específica, de las SpA, es más común en la APs (40 % - 50 % de los pacientes con APs) (389). A diferencia de la sinovitis, la inflamación no sólo se limita a la articulación sino que afecta al dedo entero (dedo en forma de salchicha). Esto es debido a una combinación de sinovitis, tenosinovitis y entesitis. La aparición de dactilitis se asocia a enfermedad más grave caracterizada en la mayoría de los casos por poliartritis, erosión ósea, y nueva formación de hueso (389).



Figura 28. Manifestaciones clínicas articulares de la artritis psoriásica (389). Imagen (a): Artritis psoriásica subtipo distal, con onicólisis adyacente. Imagen (b): Artritis psoriásica subtipo oligoarticular. Imagen (c): Artritis psoriásica subtipo poliarticular.

Imagen (d): Artritis psoriásica subtipo mutilante asimétrica con presencia de dactilitis. Imagen (e): Artritis psoriásica con espondilitis y afectación cutánea. Imagen (f): Artritis psoriásica con entesitis del tendón de Aquiles (flecha). Imagen (g): Artritis psoriásica con dactilitis de los dedos gordos de los pies.

En cuanto a la afectación cutánea y/o ungueal en la APs, se ha visto que las lesiones ungueales ocurren en más del 80 % de los pacientes con APs en comparación con aproximadamente el 40 % de los pacientes con Ps sin artritis (458). También es bastante frecuente en los pacientes con APs la aparición de lesiones descamativas en cuero cabelludo y en la zona intergluteal (Figura 29) (459).

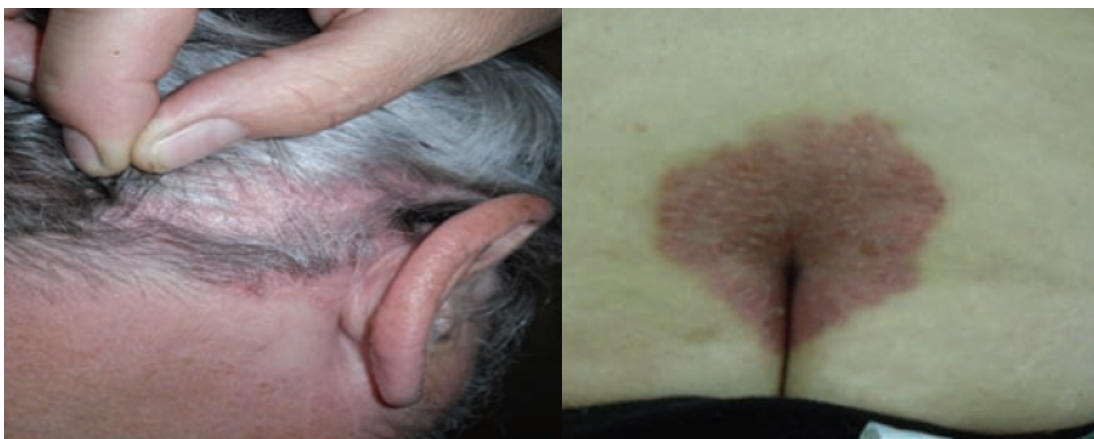


Figura 29. Manifestaciones clínicas cutáneas de la artritis psoriásica (460). En la imagen de la izquierda podemos observar lesiones descamativas del cuero cabelludo y en la imagen de la derecha podemos apreciar la aparición de afectación cutánea en la zona intergluteal.

1.4.4.2. Otras manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica

Como hemos comentado anteriormente, la APs puede presentarse con comorbilidades asociadas a la enfermedad que incluyen la osteoporosis, uveítis anterior aguda, inflamación intestinal subclínica y enfermedad cardiovascular (450,451). También se han descrito otras manifestaciones clínicas relacionadas con la APs, aunque con menor frecuencia de aparición: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico e hígado graso (461–464).

1.4.5. Diagnóstico, clasificación y monitorización de la artritis psoriásica

A día de hoy, las herramientas diagnósticas más utilizadas en la APs son la exploración física (manifestaciones articulares y cutáneas) y las pruebas de imagen (radiografías y ultrasonografía). En la APs los parámetros de laboratorio tienen un papel más secundario (VSG y PCR). Es necesario recalcar, igual que pasa en la AR y en la EA, que aunque estas herramientas diagnósticas se utilicen en la práctica clínica diaria, los únicos criterios que están validados y reconocidos a nivel internacional son los criterios de clasificación de pacientes con APs y no los criterios diagnósticos (465). Los criterios de clasificación los detallaremos más adelante.

1.4.5.1. Diagnóstico de la artritis psoriásica

1.4.5.1.1. Exploración física en la artritis psoriásica

Como ya hemos comentado anteriormente, en el apartado de las manifestaciones clínicas principales de esta enfermedad, las zonas anatómicas que con mayor frecuencia se ven afectadas en la APs son las articulaciones periféricas (sobretudo articulaciones de los dedos de las manos y los pies con aparición de dactilitis), columna vertebral, articulaciones sacroilíacas, las entesis, la piel (cuero cabelludo y zona intergluteal) y las uñas (450,451).

1.4.5.1.2. Pruebas de imagen en la artritis psoriásica

1.4.5.1.2.1. Radiografía simple en la artritis psoriásica

Los exámenes por radiografía simple de la columna vertebral, articulaciones sacroilíacas y articulaciones periféricas siguen siendo la herramienta más utilizada en el diagnóstico y monitorización del daño articular en la APs. La marca radiográfica principal que aparece en la APs es la formación de hueso nuevo/calcificación en las entesis (entesofitos), la resorción ósea, la sacroileítis (que a menudo es asimétrica) y las deformidades articulares en los dedos de las manos y los pies (que resultan de una combinación de formación y destrucción ósea). También mediante radiografía simple se puede observar disminución del espacio articular, y anquilosis (381).

A día de hoy, se han descrito cuatro métodos utilizados para cuantificar el daño radiológico y la progresión del daño articular en las articulaciones periféricas en la APs: *Modified Steinbrocker Method*, *Psoriatic Arthritis Ratingen Score (PARS)*, *Sharp method* y el *Modified Sharp/Van der Heijde score for APs (MSvdHs)*. Estos métodos se basan en la cuantificación del daño radiológico de las articulaciones de las manos, muñecas y pies. En práctica clínica habitual el método más utilizado es el *Modified Sharp/Van der Heijde score for APs (MSvdHs)* (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) (466). En cuanto al daño radiológico axial en la APs también se han descrito cuatro métodos utilizados para cuantificar el daño radiológico y la progresión del daño articular en las articulaciones de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas: los utilizados en la EA (BASRI, SASSS y mSASSS) y el método más utilizado actualmente que es el *Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index (PASRI)* (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) (467).

1.4.5.1.2.2. Resonancia magnética nuclear en la artritis psoriásica

En las muñecas, manos y pies la RMN puede ser una herramienta útil para el diagnóstico y monitorización de la APs y para la detección de sinovitis, tenosinovitis, dactilitis, erosión, entesitis y edema. La RMN muestra la afectación de tendones y ligamentos que no se puede apreciar mediante la exploración física. Se ha descrito una escala para valorar la imagen por RMN en la APs (*Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS)*) (468). El uso rutinario de la RMN en la APs aún no se ha establecido en la práctica clínica habitual.

1.4.5.1.2.3. Ultrasonografía Doppler en la artritis psoriásica

La ultrasonografía (US) Doppler es una herramienta útil en el manejo de pacientes con APs ya que permite identificar sinovitis o tenosinovitis subclínica, tanto al inicio como durante el curso de la enfermedad. Por tanto, la US-Doppler se utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad. Mediante esta técnica también se puede observar edema, hipertrofia sinovial, erosiones óseas y erosiones del cartílago articular (176). Se suele utilizar en manos, muñecas y pies aunque no es de utilidad en zonas axiales. Se han descrito varias escalas semicuantitativas relacionadas con la US-Doppler en enfermedades reumáticas: la *Gray Scale Ultrasound* (GS-US) (método que detallaremos en el apartado de material y métodos) y la *Power Doppler Ultrasound* (PD-US) (177). Igual que en la AR, los tiempos para realizar la US todavía no están del todo bien establecidos (178).

1.4.5.1.3. Parámetros de laboratorio en la artritis psoriásica

En cuanto a los parámetros de laboratorio, como hemos comentado anteriormente, en la actualidad no existen biomarcadores específicos para el diagnóstico de la APs. En cuanto al HLA-B*27, sólo un 15 % de pacientes con APs son positivos (305). La PCR y la VSG sólo están aumentadas en el 40 % de los pacientes con APs (368).

1.4.5.2. Clasificación de la artritis psoriásica

Como para la mayoría de las enfermedades reumáticas, en la actualidad sólo existen criterios validados de clasificación. Los criterios de clasificación que se utilizan actualmente en la APs son los *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) para la APs con afectación predominantemente periférica (Tabla 10) (465) y los criterios del *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) para el diagnóstico de la APs con afectación predominantemente axial (Tabla 11) (469). Aunque los criterios de clasificación están destinados a identificar pacientes en el entorno de los ensayos clínicos, estos criterios actualmente se utilizan en la práctica clínica habitual ya que son capaces de identificar pacientes con enfermedad temprana y pacientes con enfermedad ya establecida (470).

Tabla 10. Criterios “*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*” para la artritis psoriásica predominantemente periférica (465).

CLASSIFICATION CRITERIA FOR PSORIATIC ARTHRITIS (CASPAR) DE PREDOMINIO PERIFÉRICO	
1. Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entésica), con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:	
CATEGORÍAS	PUNTUACIÓN
a) Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis.	
Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo.	2
La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado.	1
La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente.	1
b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis, observados en la exploración actual.	1
c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia.	1
d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.	1
e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos).	1

Tabla 11. Criterios del “*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA)” para la artritis psoriásica predominantemente axial (469).

CRITERIOS DEL <i>GROUP FOR RESEARCH AND ASSESSMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS</i> (GRAPPA) DE PREDOMINIO AXIAL	
El diagnóstico de afectación axial se debe basar en la presencia de 2 de los siguientes criterios:	
Dolor lumbar inflamatorio	Edad de inicio < 45 años, duración >3 meses, rigidez matutina >30 minutos, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, dolor alternante en nalgas.
Limitación funcional	Limitación en la movilidad cervical, dorsal o lumbar en el plano sagital y frontal. Notar las diferencias con la EA, por ejemplo que habitualmente la limitación en el movimiento es menor y más asimétrica.
Radiológico	Sacroileítis unilateral \geq grado 2 en radiografía simple, presencia de sindesmofitos, en resonancia magnética de sacroilíacas: edema de médula ósea, erosiones o disminución del espacio articular.

1.4.5.3. Monitorización de la artritis psoriásica

En los ensayos clínicos de la APs, la respuesta clínica generalmente se mide utilizando los criterios de mejora del ACR, igual que con la AR (Tabla 2) (190). Sin embargo, los criterios de mejora del ACR no se utilizan en la práctica clínica habitual porque no reflejan bien los estados de baja actividad de la enfermedad o remisión a largo plazo (191). En la actualidad, los mejores biomarcadores que se pueden utilizar en la práctica clínica diaria para monitorizar el curso y la gravedad de la APs son las escalas de medida validadas de la actividad de la enfermedad (471). Las escalas de medida más

utilizadas en la actualidad para la APs predominantemente periférica son dos escalas utilizadas también en la AR: el *Disease Activity Score* (DAS) y su escala simplificada que utiliza sólo 28 articulaciones (*Disease Activity Score 28* (DAS28)) (Tabla 12). Las escalas de medida más utilizadas en la actualidad para la APs predominantemente axial son dos escalas utilizadas también en la EA: el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) y el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) (Tabla 12). La remisión clínica de la enfermedad, está basada en la medida de estos índices (471).

Otras escalas de medida de la actividad de la enfermedad, pero utilizadas en el entorno de los ensayos clínicos, son: el *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI), el *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), el *Minimal Disease Activity* (MDA) y el *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS) (472).

En pacientes con APs activa, se recomienda evaluar la actividad de la enfermedad cada 1 - 3 meses dependiendo del nivel de actividad de la enfermedad (baja, moderada o alta). Una vez que se ha alcanzado el objetivo terapéutico deseado (remisión clínica o en su defecto baja actividad de la enfermedad), se recomienda medir la actividad de la enfermedad cada 6 - 12 meses (471).

Tabla 12. Medidas de la actividad de la enfermedad en la artritis psoriásica (471).

ESCALA	FÓRMULA	ESTADOS DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD							
		REMISIÓN	BAJA ACTIVIDAD	MODERADA ACTIVIDAD	ALTA ACTIVIDAD				
Enfermedad predominantemente periférica									
DAS	Fórmula compleja que incluye el índice de Ritchie, NAT44, VSG y CGS	< 1,6	$\geq 1,6$ y $\leq 2,4$	$> 2,4$ y $\leq 3,7$	> 3,7				
DAS28	Fórmula compleja que incluye el NAD28, NAT28, VSG (o PCR) y VGS	< 2,6	$\geq 2,6$ y $\leq 3,2$	$> 3,2$ y $\leq 5,1$	> 5,1				
Enfermedad predominantemente axial									
BASDAI	Fórmula compleja que incluye el EVA de fatiga, dolor espinal, dolor no espinal, grado de rigidez matutina y duración de la misma	< 4	≥ 4						
ASDAS	Fórmula compleja que incluye el EVA de dolor espinal, dolor no espinal, duración de la rigidez matutina, VGS y PCR (o VSG)	< 1,3	$\geq 1,3$ y $< 2,1$		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">ALTA</td> <td style="text-align: center;">MUY ALTA</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">$\geq 2,1$ y $\leq 3,5$</td> <td style="text-align: center;">$> 3,5$</td> </tr> </table>	ALTA	MUY ALTA	$\geq 2,1$ y $\leq 3,5$	$> 3,5$
ALTA	MUY ALTA								
$\geq 2,1$ y $\leq 3,5$	$> 3,5$								
<p>ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CGS: cuestionario global de salud; DAS: Disease Activity Score; EVA: escala analógica visual; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C-reactiva; VGS: valoración global subjetiva y VSG: velocidad de sedimentación globular.</p>									

1.4.6. Calidad de vida de la artritis psoriásica

Se ha demostrado que el diagnóstico tardío de la APs está asociado con una peor función física (473). El grupo de Haroon et al. demostraron que incluso un retraso de 6 meses desde el inicio de los síntomas hasta la primera visita al reumatólogo resultó en un peor resultado para los pacientes con APs, con más erosiones de las articulaciones periféricas, sacroileítis y peores puntajes en cuestionarios de evaluación de CVRS (474). En los últimos años, en los pacientes con APs, ha aumentado la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, depresión y ansiedad, que en algunos casos se desencadena por el estado inflamatorio persistente en de la APs no tratada (475). Además, en este tipo de pacientes también se ha visto mayor incidencia de dolor articular, fatiga, incapacidad funcional, problemas de insomnio y problemas a la hora de establecer y mantener relaciones sociales (Figura 30) (476). Sin embargo, con el desarrollo y disponibilidad de mejores tratamientos farmacológicos para la APs y teniendo más control sobre los factores de riesgo asociados a esta enfermedad, se espera que estos pacientes puedan experimentar en el futuro menos comorbilidades, así como una menor mortalidad y una mejor calidad de vida (477).

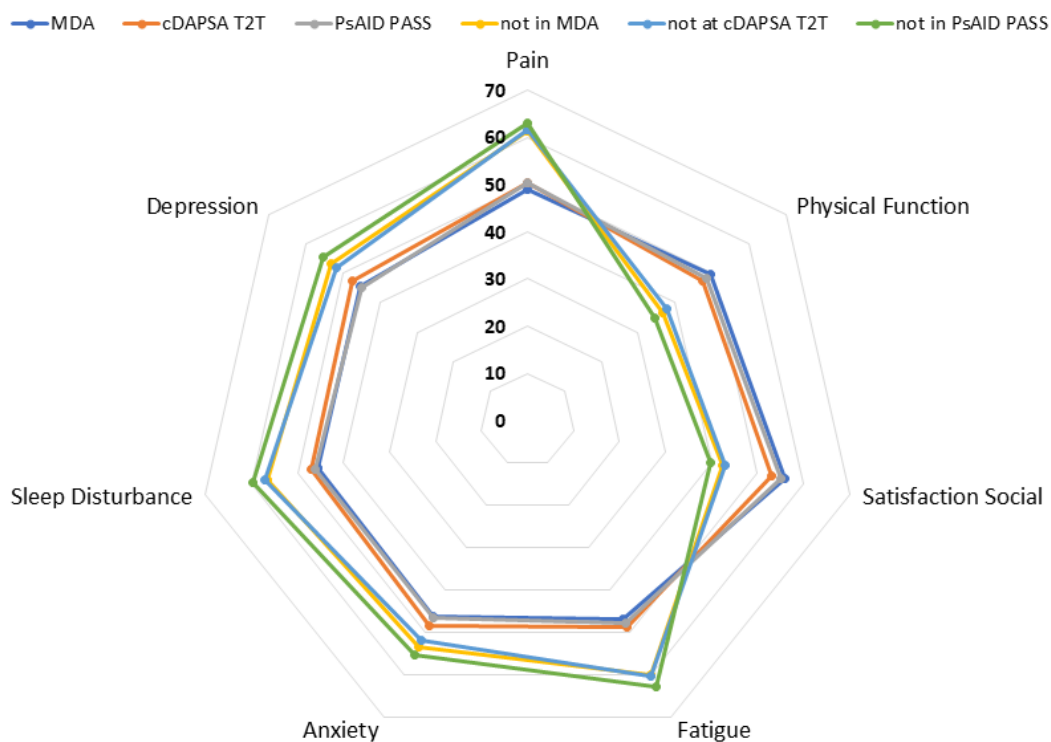


Figura 30. Diagrama de calidad de vida relacionado con la salud (CVRS) en pacientes con APs (476). Como vemos en la figura, los pacientes con APs, en la mayoría de los casos, presentan dolor, disfunción física, insatisfacción social, fatiga, ansiedad, problemas de insomnio y depresión. MDA: Minimal Disease Activity; cDAPSA: clinical Disease Activity in Psoriatic Arthritis; PsAID PASS: Psoriatic Arthritis Impact of Disease-patient acceptable symptom state.

1.5. Tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas

La estrategia de tratamiento actual de las enfermedades reumáticas se fundamenta en la monitorización continua de la actividad de la enfermedad y en el cambio de tratamiento si no se alcanza el objetivo terapéutico adecuado y pactado con el paciente (478).

El objetivo actual del tratamiento es la remisión clínica de la enfermedad (o en su defecto una baja actividad de la enfermedad), que normaliza las capacidades físicas en la enfermedad temprana y maximiza las capacidades físicas en la enfermedad ya establecida. Además, la remisión clínica previene o retrasa la aparición del daño y destrucción articular (479).

Cualquier tratamiento nuevo debe, al menos, mejorar en un 50 % la actividad de la enfermedad de los pacientes dentro de los tres primeros meses y debe cumplir con el objetivo terapéutico, propuesto antes de iniciar el tratamiento, dentro de los primeros seis meses. De no ser así, el tratamiento debe ajustarse o modificarse, aunque esta decisión se debe de tomar de manera pactada con el propio paciente (480).

1.5.1. Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

El tratamiento de la AR ha evolucionado significativamente en los últimos 20 años. Este cambio se ha debido a que el tratamiento farmacológico de la AR ha pasado de controlar meramente los síntomas clínicos de la enfermedad mediante el empleo de AINE y glucocorticoides (GC) a cambiar el curso de la enfermedad con la aparición de los FAME tanto sintéticos como biológicos (481).

Los agentes sintomáticos (AINE), mejoran los signos y síntomas, pero no modifican el proceso patológico ni interfieren con los mecanismos que conducen al daño articular, aunque alivian el dolor y la hinchazón generalmente debido a la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que son responsables de la síntesis de prostaglandinas (PG) (141). Los GC tienen actividad modificadora de la enfermedad, pero sus efectos adversos impiden su uso a largo plazo. Sin embargo, dada su rápida actividad antiinflamatoria, pueden administrarse durante un período limitado de tiempo junto con los FAME sintéticos hasta que estos ejerzan su acción antiinflamatoria (141). Los FAME sintéticos se pueden clasificar en FAME sintéticos convencionales, cuyos mecanismos de acción son en su mayoría desconocidos, y los FAME sintéticos específicos que ejercen su acción a nivel de dianas terapéuticas intracelulares. Los FAME biológicos ejercen su acción a nivel de proteínas extracelulares y asociadas a la membrana celular con una alta especificidad (141).

En la actualidad el manejo farmacológico inicial del paciente con AR se basa en tener una actitud más agresiva a la hora de tratar esta patología, incluyendo el uso de los FAME sintéticos convencionales al inicio de la enfermedad y al uso temprano de FAME sintéticos específicos o FAME biológicos, permitiendo, así, establecer una estrategia terapéutica dirigida a una diana concreta, teniendo como objetivo principal la remisión clínica de la enfermedad (482).

1.5.1.1. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales y glucocorticoides en la artritis reumatoide

La actualización del año 2016 de las recomendaciones de manejo farmacológico de la EULAR en la AR sugiere comenzar el tratamiento con Metotrexato (MTX) más GC a corto plazo (483). El MTX se debe aumentar rápidamente a la dosis óptima (aumento de 25 mg/semana) y añadir la toma de un complemento de ácido fólico para mitigar o prevenir posibles efectos adversos derivados de la acción del MTX sin interferir con su efectividad. Una curiosidad del MTX es que, en contraste con los efectos antiproliferativos del MTX que ocurren a dosis mucho más altas que las utilizadas en la AR (ejemplo: tratamiento de osteosarcomas a dosis de 3g - 5g/m²), los efectos antiinflamatorios del metotrexato, en la mayoría de los casos, no interfieren las vías del folato (484).

Los GC realizan sus acciones a través de la unión a receptores citosólicos específicos. En el núcleo celular regulan la expresión génica y modulan la síntesis de diferentes proteínas relacionadas con la inflamación y el sistema inmunitario. Los GC utilizados en la AR, como la prednisona o la metilprednisolona oral, deben administrarse a dosis bajas o dosis intermedias durante las primeras semanas hasta un máximo de cuatro a cinco meses, cuando el metotrexato (u otro FAME sintético convencional) debe haber alcanzado su pico de efectividad (484). Es posible que los pacientes con enfermedad muy activa requieran dosis iniciales más alta de GC (485). Alternativamente, se puede utilizar una inyección intramuscular única de metilprednisolona (486) o una infusión

intravenosa única de una dosis alta de prednisolona al inicio del tratamiento con MTX (487).

Todos los estudios disponibles muestran que, como primera estrategia de tratamiento en la AR, la combinación de MTX más GC conduce a una remisión clínica de la enfermedad en alrededor del 25 % de los pacientes dentro de los seis primeros meses, con una proporción similar o incluso mayor en aquellos pacientes que alcanzan un estado de baja actividad de la enfermedad. Es necesario añadir que, en los estudios realizados, la combinación de dos o tres FAME sintéticos convencionales más GC no supera los resultados obtenidos ni con MTX más GC (488) ni con anti-TNF- α más MTX (487). Cuando no se puede utilizar MTX, los FAME sintéticos convencionales alternativos disponibles actualmente en España son: Leflunomida, Cloroquina e Hidroxicloroquina (489) (Tabla 13). Existen otros FAME sintéticos convencionales, pero no suelen utilizarse en el tratamiento de la AR debido a su perfil beneficio/riesgo desfavorable (Azatioprina, Sales de oro, Minociclina, Ciclosporina y D-penicilamina) (489).

Tabla 13. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales utilizados en la artritis reumatoide aprobados en España (Junio 2020).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Metotrexato	Inhíbe la dihidrofolato reductasa (DHFR) → Inhíbe la síntesis de ADN y aumenta la adenosina extracelular → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	AR, AIJ, Ps, APs, Enf. de Crohn y Neoplasias	Dosis máxima: 25mg/m ² Semanal Oral, SC	Estomatitis, alopecia, náuseas, vómitos, aumento transaminasas, leucopenia, anemia, trombocitopenia, neumonitis, depresión y malestar general.
Leflunomida	Inhíbe la dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) → Inhíbe la síntesis de ADN y ARN → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	AR y APs	10-20 mg/día Oral	Eccema, alopecia, síndrome de Steven-Johnson, diarrea, náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, leucopenia, anemia, Enf. pulmonar intersticial, hipertensión, cefaleas.
Cloroquina e Hidroxicloroquina	Inhíbe la quimiotaxis y el sistema del complemento → Efecto inmunosupresor	AR, espondiloartritis (como EA), LES, conectivopatías, infecciones por helmintos y malaria	Cloroquina: < 2,5 mg/Kg/día Oral Hidroxicloroquina: 200-400 mg/día Oral	Anorexia, cefaleas, alteración de la visión, náuseas, vómitos y diarrea.

ADN: ácido desoxirribonucleico; AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; ARN: ácido ribonucleico; DHFR: dihidrofolato reductasa; DHODH: dihidroorotato deshidrogenasa humana; EA: espondilitis anquilosante; Enf. Crohn: enfermedad de Crohn; LES: lupus eritematoso sistémico; Ps: psoriasis y SC: subcutáneo.

1.5.1.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos específicos en la artritis reumatoide

Cuando el MTX más GC a corto plazo no consiguen un efecto terapéutico adecuado, se recomienda estratificar a los pacientes según factores pronósticos de AR (ACPA o FR positivos, alta actividad de la enfermedad o daño radiológico articular) (483):

- Pacientes que no tengan factores pronósticos desfavorables pueden recibir otro FAME sintético convencional en monoterapia o en combinación con MTX más un ciclo corto de GC (490).

- Pacientes que tengan factores pronósticos desfavorables o que no hayan respondido a dos tratamientos con FAME sintético convencional deben recibir un FAME biológico o un FAME sintético específico (491). Actualmente, la EULAR recomienda utilizar en primer lugar FAME biológicos en lugar de FAME sintéticos específicos debido a la mayor experiencia de uso que se tiene con los FAME biológicos (483).

Los fármacos y mecanismos de acción de los FAME biológicos y de los FAME sintéticos específicos más utilizados en España actualmente se muestran en la figura 31 (150):

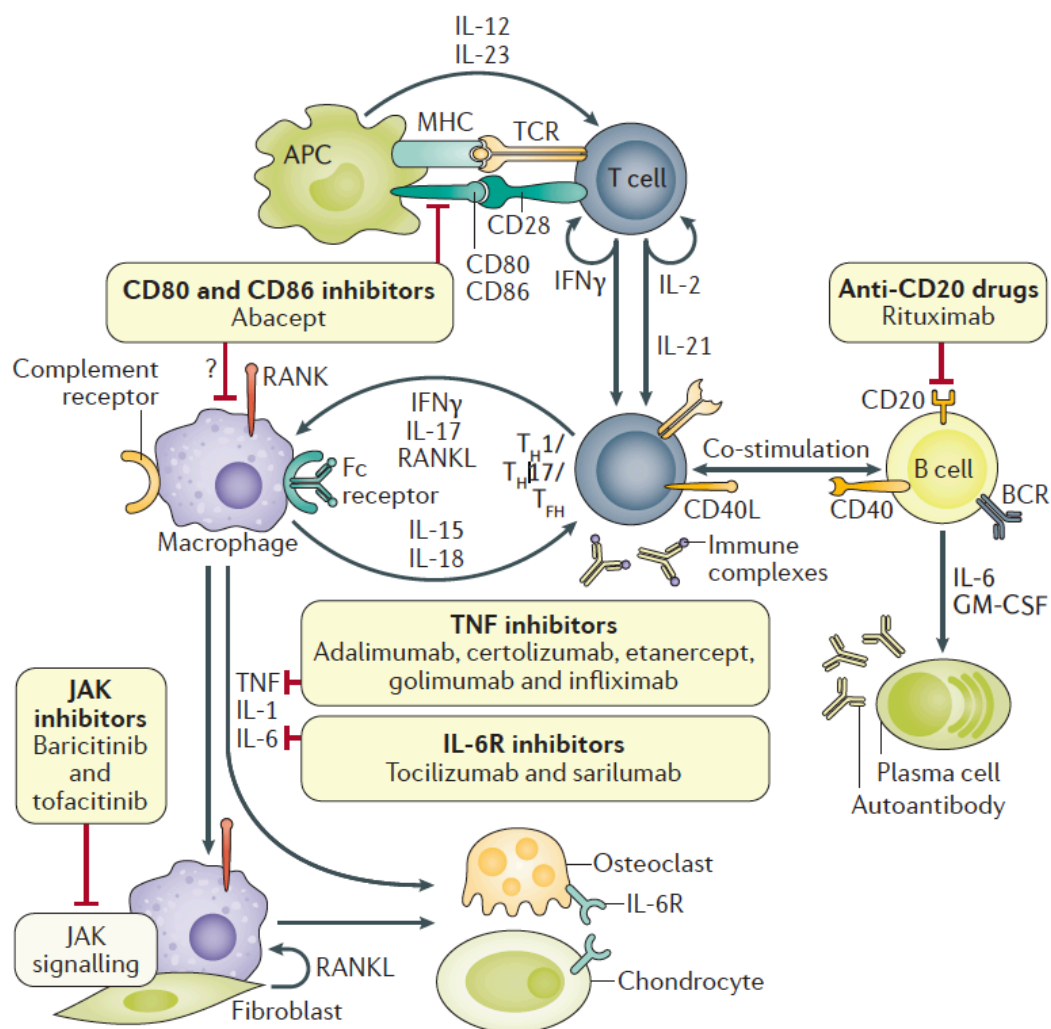


Figura 31. Manejo de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos específicos (150). Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), los inhibidores del receptor de IL-6 (IL-6R) y los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) bloquean la acción de las citoquinas proinflamatorias involucradas en el inicio y la progresión de la artritis reumatoide. Abatacept y Rituximab ejercen su acción a través de la interacción con receptores de membrana de células inmunitarias lo que lleva a una regulación negativa de estas citoquinas proinflamatorias. APC (CPA): célula presentadora de antígeno; BCR: receptor de linfocitos B; CD: cluster de diferenciación; CD40L: ligando de CD40;

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; CMH (HMC): complejo mayor de histocompatibilidad; RANK: receptor activador del factor nuclear- κ B; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; TCR: receptor de linfocitos T; TFH: linfocito T auxiliar folicular; TH: linfocito T auxiliar.

1.5.1.2.1. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide

Los FAME biológicos que hay disponibles actualmente para tratar a los pacientes con AR son proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales diseñados, en ambos casos, mediante técnicas de ingeniería genética producidos en cultivos celulares. Los FAME biológicos se dividen, principalmente, en dos grupos: antagonistas del TNF- α y los no antagonistas del TNF- α .

1.5.1.2.1.1. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral α en la artritis reumatoide

Los FAME biológicos antagonistas del TNF- α fueron los primeros FAME biológicos disponibles para tratar la AR, por ello, son los FAME biológicos con mayor experiencia clínica en el tratamiento de esta `patología. En la actualidad hay cinco antagonistas del TNF- α comercializados en España, los anticuerpos monoclonales neutralizantes anti-TNF- α infliximab, adalimumab y golimumab, el fragmento de anticuerpo monoclonal certolizumab pegol (polietilenglicol), y la proteína dimérica construida por fusión del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75) unido al dominio Fc de la IgG1 humana, Etanercept (Tabla 14) (492,493).

Tabla 14. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral α utilizados en la artritis reumatoide aprobados en España (Junio 2020).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Adalimumab	Inhibe el TNF- α → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	AR, AIJ, EA, APs, Ps, HS, Enf. De Crohn, Colitis ulcerosa y Uveítis	40 mg/2 semanas Intensificación (AR, Ps, HS, Enf. De Crohn y Colitis ulcerosa): 80 mg/2 semanas SC	Reacción en el lugar de la inyección, celulitis, aumento transaminasas, leucopenia, anemia, Enf. pulmonar intersticial, hipertensión, cefaleas y anorexia.
Certolizumab pegol		AR, EA, APs y Ps	200 mg/2 semanas SC	
Etanercept		AR, AIJ, EA, APs y PS	50 mg/semana SC	
Golimumab		AR, EA, APs y Colitis ulcerosa	AR, EA, APs: 50 mg/mes Pacientes > 100 Kg: 100 mg/mes Colitis ulcerosa: 100 mg/mes Pacientes > 80 Kg: 200 mg/mes SC	
Infliximab		AR, EA, APs, Ps, Enf. De Crohn y Colitis ulcerosa	3,5mg-7,5 mg/Kg/ 6-8 semanas IV	

AIJ: artritis idiopática juvenil; **APs:** artritis psoriásica; **AR:** artritis reumatoide; **EA:** espondilitis anquilosante; **Enf. Crohn:** enfermedad de Crohn; **HS:** hidradenitis supurativa; **IV:** intravenoso; **Ps:** psoriasis; **SC:** subcutáneo y **TNF- α :** factor de necrosis tumoral α .

A pesar de que todos ellos neutralizan el TNF- α bloqueando su unión al receptor soluble transmembrana, su estructura y sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas son diferentes, por lo que no pueden considerarse equivalentes terapéuticos (Figura 32) (494).

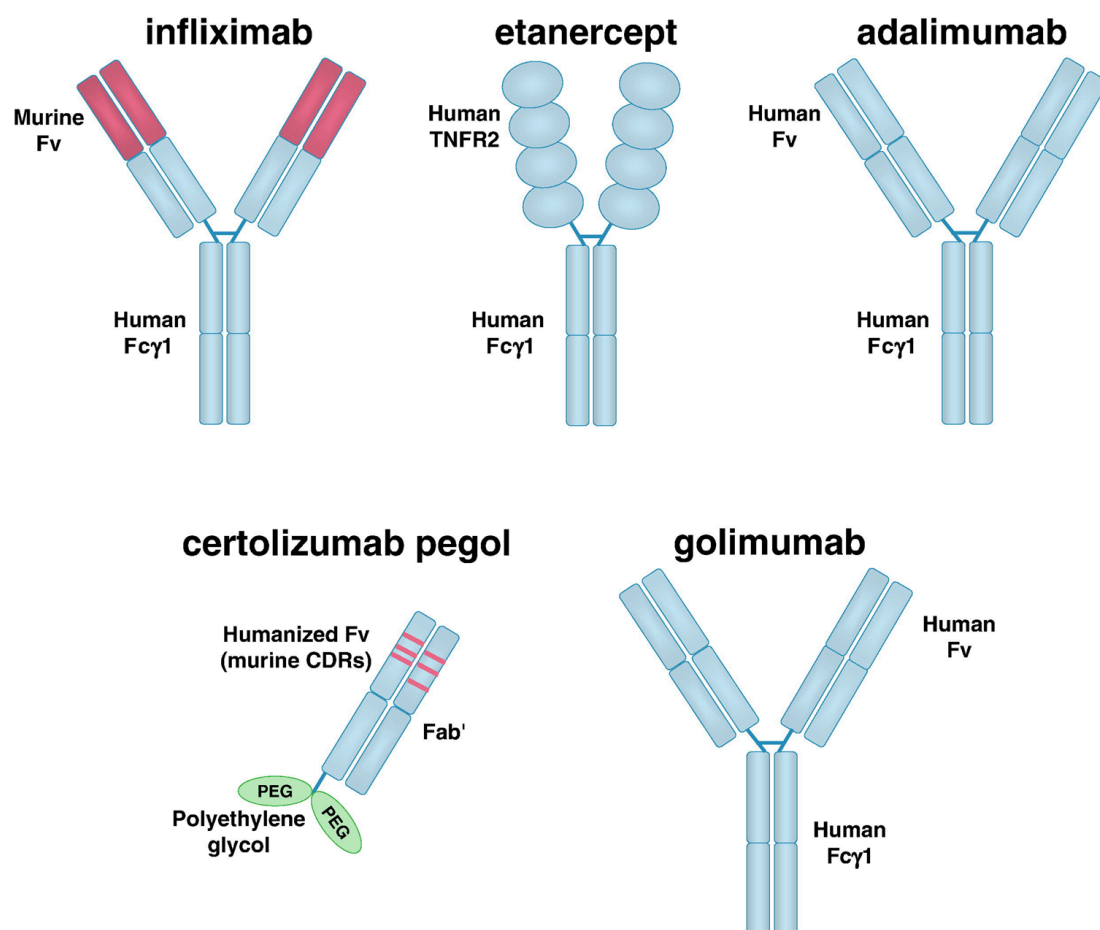


Figura 32. Estructura de los cinco fármacos anti-TNF- α autorizados para el tratamiento de la artritis reumatoide en España en 2020 (493).

Todos los antagonistas del TNF- α , excepto certolizumab, tienen una fracción constante (Fc) de IgG, que se une específicamente a los receptores de superficie celular Fc gamma (Fc γ R), lo que permite no sólo modificar su vida media, sino que también modifica ciertas respuestas del sistema inmunitario innato y adaptativo como la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de anticuerpo. La terapia anti-TNF- α actúa frente a los procesos patogénicos a múltiples niveles, como son la inhibición del reclutamiento de células inflamatorias, induciendo la muerte celular a las células inflamatorias y reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias. Estos efectos combinados detienen el daño inducido por la inflamación y permiten la recuperación funcional de los tejidos afectados (495).

1.5.1.2.1.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos no antagonistas del factor de necrosis tumoral α en la artritis reumatoide

Los FAME biológicos no antagonistas del TNF- α disponibles actualmente en España para el tratamiento de pacientes con AR son: Abatacept (proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1)); Rituximab (anticuerpo monoclonal tipo IgG1 recombinante humanizado dirigido contra el receptor CD20 de linfocitos B); Tocilizumab y Sarilumab (anticuerpos monoclonales tipo IgG1 recombinante humanizado dirigidos contra los receptores de IL-6 solubles y de membrana (IL-6Rs e IL-6Rm) y Anakinra (Antagonista del receptor humano de la IL-1 (IL-1 α e IL-1 β)) (Tabla 15) (493).

Tabla 15. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos no antagonistas del factor de necrosis tumoral α utilizados en la artritis reumatoide aprobados en España (Junio 2020).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Abatacept	Inhíbe la vía de coestimulación de los linfocitos T-CD8 (CD80 y CD86) → Efecto inmunosupresor	AR, AIJ, APs	AR y APS: a) < 60 Kg: 500 mg/4 semanas b) ≥ 60 Kg y ≤ 100 Kg: 750 mg/4 semanas c) > 100 kg: 1.000 mg/4 semanas AIJ: a) < 75 Kg: 10 mg/Kg/4 semanas b) > 75 kg: 1.000 mg/4 semanas IV, SC	Rash, herpes, náuseas, diarrea, hiperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia, bronquitis, infección urinaria, fatiga, pérdida de peso, hipertensión y cefaleas
Rituximab	Bloquea el receptor de membrana CD20 de los linfocitos B-CD20 → Efecto inmunosupresor	AR, LNH, LLC, GCP, PM y Pénfigo vulgar	AR: 1.000 mg semana 0 y 1.000 mg semana 2. IV, SC (hematología)	Reacciones infusionales, reactivación hepatitis B, leucopenia, pancitopenia e infecciones respiratorias.
Tocilizumab	Bloquea los receptores de la IL-6 (IL-6Rs e IL-6Rm) →	AR, AIJ y Arteritis de Células Gigantes	162 mg/semana IV, SC	Reacciones en el lugar de la inyección, hiperlipidemia, aumento transaminasas, diverticulitis, perforación intestinal, neutropenia e infección respiratoria.
Sarilumab	Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	AR	200 mg/2 semanas SC	
Anakinra	Bloquea al receptor de tipo I de la IL-1 (IL-1R1) → Efecto antiinflamatorio	AR, AIJ, CAPS y Enfermedad de Still	100 mg/día CAPS: 1-8 mg/kg/día SC	Reacciones en el lugar de la inyección, hiperlipidemia, neutropenia, trombocitopenia e infección respiratoria.

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CAPS: síndrome autoinflamatorio asociado a criopirinas; EA: espondilitis anquilosante; GCP: granulomatosis con poliangeítis; IV: intravenoso; LLC: leucemia linfática crónica; LNH: linfoma no-Hodgkin, PM: poliangeítis microscópica y SC: subcutáneo.

En la actualidad hay varias moléculas biológicas no antagonistas del TNF- α en investigación con posibles indicaciones en la AR que son anticuerpos monoclonales dirigidos frente a ciertas citoquinas como la IL-6 (Clazakizumab, Olokizumab y Sirukumab) (496–498) o el GM-CSF (Mavrilimumab), anticuerpo monoclonal ya comentado en el apartado de la fisiopatología de la AR (499).

1.5.1.2.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos específicos en la artritis reumatoide

Los FAME sintéticos específicos disponibles en España actualmente para el tratamiento de pacientes con AR son: Baricitinib (inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK1 y JAK2) y Tofacitinib (inhibidor potente y selectivo de JAK1, JAK2 y JAK3) (Tabla 16) (493).

Tabla 16. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos específicos utilizados en la artritis reumatoide aprobados en España (Junio 2020).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Baricitinib	Inhíbe vías de señalización celular relacionadas con JAK1 y JAK2 → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	AR	4 mg/día Oral	Erupción cutánea, aumento de transaminasas, hipercolesterolemia, trombocitosis, infecciones respiratorias y náuseas
Tofacitinib	señalización celular relacionadas con JAK1, JAK2 y JAK3 → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	AR, APs y Colitis ulcerosa	5-10 mg/12 horas Oral	Erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea, anemia, infecciones respiratorias fatiga, hipertensión y cefaleas.
APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide y JAK: Janus quinasa.				

1.5.1.3. Manejo del paciente con artritis reumatoide no respondedor a tratamiento farmacológico

Hay que señalar que alrededor de un 20 % - 40 % de pacientes tratados con anti-TNF- α no responde eficazmente a estos tratamientos y no logran alcanzar una respuesta clínicamente significativa según los criterios de mejora del ACR (Tabla 2). La falta de respuesta al tratamiento se puede clasificar en:

- Pacientes que nunca tuvieron una respuesta efectiva a un determinado fármaco (no respondedores primarios o fallo primario).
- Pacientes cuya efectividad al tratamiento disminuye con el paso del tiempo, probablemente debido al desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico empleado (no respondedores secundarios o fallo secundario). Este tipo de fallo al tratamiento es más frecuente que el fallo primario.

En los pacientes no respondedores, se aconseja modificar el tratamiento a otro FAME biológico o a un FAME sintético específico. Los FAME sintéticos específicos muestran una respuesta algo mayor que otros FAME biológicos en pacientes que han fallado previamente a FAME biológicos.

Aunque todos los FAME biológicos muestran una eficacia similar en ensayos clínicos, la tasa de respuesta disminuye con el aumento de la duración de la enfermedad o con la exposición a múltiples fármacos. De hecho, los pacientes que tienen una actividad de la enfermedad activa, a pesar del uso previo de anti-TNF- α , resulta que responden peor a otros FAME biológicos y otros FAME sintéticos específicos que aquellos pacientes que únicamente fallaron al tratamiento con MTX (141). Es necesario destacar que en aquellos pacientes que responden de manera insuficiente a los anti-TNF- α , el tratamiento con otros FAME biológicos (con mecanismo de acción diferente de los anti-TNF- α) no es más efectivo que el tratamiento con otro anti-TNF- α (500). Además, con respecto a los no respondedores primarios, Certolizumab fue eficaz en pacientes no respondedores primarios a Adalimumab y viceversa (501). Sin embargo, en los pacientes con AR, aunque cabría esperar que se necesita un fármaco con un mecanismo

de acción diferente en los pacientes no respondedores, el uso de un fármaco con el mismo mecanismo de acción pero con una inmunogenicidad diferente, a menudo funciona bien. A pesar de esto, son necesarios más estudios que avalen esta estrategia terapéutica, especialmente en pacientes no respondedores primarios.

1.5.1.4. Selección y optimización de fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos específicos en la artritis reumatoide

Todos los FAME biológicos y FAME sintéticos específicos son más eficaces en combinación con un FAME sintético convencional que en monoterapia (502). Sin embargo, los FAME biológicos que bloquean el receptor de la IL-6 (anti-IL-6R) en monoterapia tienen mayor eficacia que los anti-TNF- α en monoterapia, y los inhibidores de JAK en monoterapia son más eficaces que el MTX en monoterapia (502,503). Como consecuencia, cuando no se toleran los FAME sintéticos convencionales, se prefieren los anti-IL-6R o los inhibidores de JAK (483). Diversos metaanálisis y estudios comparativos han demostrado que cuando los FAME biológicos y los FAME sintéticos específicos se combinan con MTX todos tienen una eficacia similar (501,502,504,505). En cuanto a la retirada de FAME biológicos, la mayoría de pacientes sufren una recaída de su enfermedad en los meses posteriores a la discontinuación del tratamiento. Es por ello que la retirada de FAME biológicos no se recomienda como práctica clínica habitual. Sin embargo, se han publicado estudios realizados en pacientes que habían alcanzado la remisión clínica temprana de su enfermedad (menos de 3 meses después de introducir el FAME biológico) y que se les había modificado el tratamiento hacia una

terapia libre de FAME biológico. En estos pacientes se observó una remisión clínica sostenida en el tiempo (506–508). Por esta razón, a pesar de la búsqueda continua de marcadores pronósticos de respuesta a FAME biológicos para poder optimizar la terapia, hoy en día no hay un biomarcador pronóstico de respuesta a FAME biológicos bien establecido que pueda utilizarse en la práctica clínica.

1.5.2. Tratamiento farmacológico de la espondilitis anquilosante

1.5.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos en la espondilitis anquilosante

La eficacia del tratamiento con AINE para mejorar la sintomatología en la EA se ha reportado en numerosos estudios. La evidencia de que el uso continuado de AINE, en este caso diclofenaco y celecoxib, de como resultado una tasa más lenta de anquilosis en pacientes con EA en comparación con el uso de AINE a demanda, es escasa e inconcluyente (509,510). A pesar de ello, se recomienda el uso continuado de AINE en pacientes con EA activa para ayudar a controlar los síntomas clínicos de la enfermedad (511). La decisión de usar AINE de forma continuada puede variar según la gravedad de los síntomas, las preferencias del paciente y las comorbilidades asociadas a la toma de AINE, en particular las comorbilidades gastrointestinales y renales, y las enfermedades cardiovasculares.

1.5.2.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales y específicos en la espondilitis anquilosante

En cuanto al tratamiento de la EA con MTX hay varios ensayos clínicos publicados con resultados negativos con dosis de ≤ 10 mg a la semana (512,513). En otro estudio no controlado de MTX con dosis de 20 mg a la semana no mostró mejoría en los síntomas axiales, pero sí una disminución en el recuento de articulaciones inflamadas (514). El tratamiento con MTX puede considerarse en pacientes con EA predominantemente periférica, aunque hay escasa evidencia en su uso.

Un estudio de fase II de Tofacitinib en pacientes con EA predominantemente axial mostró beneficios clínicos en cuanto a actividad de la enfermedad y a pruebas de imagen durante 16 semanas (515). El uso de Tofacitinib en la EA podría ser una opción terapéutica, aunque los resultados de los ensayos de fase III todavía no están disponibles.

Actualmente no se recomienda el uso de Leflunomida ni Apremilast (fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4 indicado actualmente para el tratamiento de la artritis psoriásica, psoriasis y enfermedad de Behcet) al no haber evidencia de su eficacia en pacientes con EA (511).

1.5.2.3. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la espondilitis anquilosante

1.5.2.3.1. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral α en la espondilitis anquilosante

El avance más importante en el campo del tratamiento farmacológico de la EA es la aparición de los anti-TNF- α para el tratamiento de pacientes con enfermedad activa y refractaria, llegando a alcanzar tasas de respuesta de hasta el 70 %. Es altamente eficaz tanto para la enfermedad axial como para la enfermedad con componente predominantemente periférico. También los anti-TNF- α han demostrado mejoría en la fatiga, en la funcionalidad y en la calidad de vida de los pacientes. Los estudios a más largo plazo sugieren que la eficacia se mantiene en el tiempo, con un perfil de seguridad aceptable. Prácticamente se utilizan en monoterapia sin combinación con FAME sintéticos convencionales. Se recomienda el uso de anti-TNF- α en EA cuando los pacientes hallan fallado al tratamiento con al menos dos AINE y presenten enfermedad activa durante más de 4 semanas (511).

La eficacia de los anti-TNF- α en pacientes con EA activa se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos controlados aleatorizados, la mayoría de los cuales fueron estudios controlados con placebo a corto plazo (6 meses o menos). En estos ensayos clínicos se obtuvo una mejora significativa en cuanto a la actividad de la enfermedad, a la valoración por parte del paciente y en la inflamación de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas observada en la RMN (516). En cuanto a las comparaciones

indirectas de los anti-TNF- α , en varios metaanálisis realizados con los datos de ensayos clínicos, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia a corto plazo entre los diferentes anti-TNF- α en el tratamiento de la EA activa (516).

Como ya hemos comentado en el apartado de tratamiento farmacológico de la AR, los fármacos anti-TNF- α aprobados actualmente en España para el tratamiento de la EA son los mismos que para la AR: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab e Infliximab (Tabla 14) (493).

1.5.2.3.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos no antagonistas del factor de necrosis tumoral α en la espondilitis anquilosante

El uso de Secukinumab (anticuerpo monoclonal tipo IgG1 dirigido contra la IL-17A) (Tabla 17) en pacientes con EA activa está respaldado por datos de ensayos clínicos controlados con placebo (517,518). A pesar de sus significativos datos de eficacia en la EA, se recomienda el uso de anti-TNF- α antes que Secukinumab por la mayor experiencia clínica que se tiene con los anti-TNF- α y porque se conoce mejor su perfil de seguridad y toxicidad a largo plazo (511).

Tabla 17. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos no antagonistas del factor de necrosis tumoral α utilizados en la espondilitis anquilosante aprobados en España (Junio 2020) .

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Secukinumab	Inhibe la IL-17A → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	EA, APs y PS	150 mg–300 mg / 4 semanas SC	Infecciones respiratorias, rinorrea y diarrea.
APs: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; Ps: psoriasis y SC: subcutáneo.				

1.5.2.4. Selección y optimización de fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos específicos en la espondilitis anquilosante

Los datos de varios estudios observacionales sugieren que la interrupción del tratamiento con anti-TNF- α después de lograr la remisión clínica o la baja actividad de la enfermedad provoca recaídas en hasta el 60 % - 74 % de los pacientes en unos pocos meses incluso en unas pocas semanas (519). La interrupción del tratamiento con anti-TNF- α podría plantearse en pacientes que se encontrasen en remisión clínica sostenida (varios años), con la expectativa de que solo un tercio de los pacientes no experimentará una recaída. La disminución gradual del anti-TNF- α podría plantearse como un cambio en la dosis o en la frecuencia de administración del fármaco (ampliación del intervalo

posológico). Dos ensayos clínicos controlados no ciegos realizados en pacientes con EA estable tratados con Etanercept basados en un estudio comparativo entre un régimen en ampliación de intervalo posológico (Etanercept a 50 mg / 14 días) y un régimen con dosis habitual de mantenimiento de Etanercept (Etanercept 50 mg / 7 días) mostraron que la remisión clínica era menos probable en aquellos pacientes con ampliación del intervalo posológico (520,521). Por otro lado, en pequeños estudios observacionales, se observó que entre el 53 % y el 70 % de los pacientes con SpA (EA y APs) con un régimen en ampliación de intervalo posológico con anti-TNF- α seguían en una situación de remisión clínica o baja actividad de la enfermedad al cabo de 2 años (522,523). Una situación donde se podría considerar la disminución gradual de la dosis o la ampliación del intervalo posológico sería en pacientes con EA estable de manera prolongada (años), y siempre tomando la decisión compartida entre el médico y el paciente.

1.5.3. Tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica

1.5.3.1. Antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides en la artritis psoriásica

Las recomendaciones de la EULAR en cuanto al manejo farmacológico de los pacientes con APs establecen que los AINE pueden emplearse para aliviar la sintomatología de la APs. A pesar de ello, advierten de que la evidencia que hay actualmente disponible es limitada y que los AINE deben elegirse a la menor dosis posible, durante el tiempo mínimo necesario y teniendo en cuenta los posibles efectos adversos anteriormente comentados (524).

Los GC, en el manejo farmacológico de los pacientes con APs, pueden emplearse a dosis bajas orales (5 mg - 7,5 mg/día de prednisona o equivalente) o en infiltraciones locales, pero durante el mínimo tiempo posible. Como regla general, no se deben realizar más de 3 o 4 infiltraciones al año sobre la misma zona anatómica (525).

1.5.3.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales en la artritis psoriásica

En aquellos pacientes con APs activa, que no controlen su sintomatología con AINE o con GC, se debería considerar el uso de FAME sintéticos convencionales (Leflunomida, Ciclosporina o MTX) (Tabla 13). Se ha demostrado que este tipo de fármacos mejoran la sintomatología en los pacientes con APs, aunque con una evidencia menor para el MTX. A pesar de ello, todavía no se ha demostrado que ninguno de estos fármacos enlentezca la progresión radiográfica, ayude con la sintomatología axial ni alivie la uveítis, la entesis o la dactilitis. Se recomienda su utilización en pacientes con APs predominantemente periférica (526).

1.5.3.3. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis psoriásica

1.5.3.3.1. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral α en la artritis psoriásica

Todos los antagonistas del TNF- α (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab e Infliximab) (Tabla 14) tienen la indicación aprobada en España para el tratamiento de pacientes con APs con respuesta insuficiente a FAME sintético convencional y su eficacia ha sido demostrada no solo en la artritis (periférica o axial), sino también han demostrado eficacia en términos de entesitis, dactilitis y lesiones de uñas y piel. También se ha demostrado su efecto beneficioso sobre la progresión radiográfica. La evidencia científica de que son más eficaces en combinación con un FAME sintético convencional, especialmente con MTX, es limitada (527).

1.5.3.3.2. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos no antagonistas del factor de necrosis tumoral α en la artritis psoriásica

Otros FAME biológicos, en este caso, no antagonistas del TNF- α , disponibles actualmente en España para el tratamiento de pacientes con APs son: Abatacept (proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1) (Tabla 15); Secukinumab (Tabla 17) e Ixekizumab (anticuerpos monoclonales tipo IgG1 dirigidos contra la IL-17A) y el Ustekinumab

(anticuerpo monoclonal tipo IgG1 dirigido contra la IL-12/23) (Tabla 18) (528). Secukinumab e Ixekizumab han demostrado eficacia en pacientes que habían fallado previamente a anti-TNF- α (528,529). Ixekizumab y Ustekinumab han demostrado mayor eficacia que los anti-TNF- α en pacientes con APs con afectación cutánea severa, aunque Ustekinumab ha resultado ser menos eficaz que los anti-TNF- α en pacientes con afectación articular importante (530,531).

Tabla 18. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos no antagonistas del factor de necrosis tumoral α utilizados en la artritis psoriásica aprobados en España (Junio 2020) .

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Ixekizumab	Inhíbe la IL-17A → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	APs y Ps	80 mg / 4 semanas SC	Reacción en el lugar de la inyección, infecciones respiratorias, infecciones mucocutáneas, dolor orofaríngeo y náuseas
Ustekinumab	Inhíbe la IL-12/23 → Efecto antiinflamatorio e inmunosupresor	APs, Ps, Enf. de Crohn y Colitis ulcerosa	45-90 mg / 4 semanas IV y SC	Reacción en el lugar de la inyección, infecciones respiratorias, mareo, cefaleas, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, mialgias y fatiga.

APs: artritis psoriásica; IV: intravenoso; Ps: psoriasis y SC: subcutáneo.

1.5.3.4. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos específicos en la artritis psoriásica

Los FAME sintéticos específicos disponibles en España actualmente para el tratamiento de pacientes con APs son: Tofacitinib (inhibidor potente y selectivo de JAK1, JAK2 y JAK3) (Tabla 16) (493) y Apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)) (Tabla 19) (532).

Tabla 19. Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos específicos utilizados en la artritis psoriásica aprobados en España (Junio 2020).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA (2020)	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
Apremilast	Inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4) → Efecto antiinflamatorio	APs y Ps	30 mg / 12 horas Oral	Infecciones respiratorias, disminución del apetito, insomnio, depresión, migraña, cefaleas, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de espalda y fatiga.

APs: artritis psoriásica y Ps: psoriasis.

1.5.3.5. Otros fármacos en investigación para la artritis psoriásica

En la actualidad hay varias moléculas biológicas no antagonistas del TNF- α en investigación con posibles indicaciones en la APs que son anticuerpos monoclonales dirigidos frente a ciertas citoquinas como la IL-23 (Guselkumab y Risankizumab) (533,534). También se están investigando otras dos moléculas como FAME sintético convencional con posibles indicaciones en la APs que son inhibidores específicos de JAK1 (Filgotinib y Upadacitinib) (533,535).

1.6. Farmacocinética y farmacodinamia de Adalimumab y Etanercept en enfermedades reumáticas

1.6.1. Farmacocinética y farmacodinamia de anticuerpos monoclonales

1.6.1.1. Absorción de anticuerpos monoclonales

Inicialmente, los anticuerpos monoclonales (mAb) se desarrollaron para ser administrados por vía intravenosa IV, pero, con el paso del tiempo, se están desarrollando cada vez más formas farmacéuticas dirigidas a la administración SC, para facilitar la administración y evitar el riesgo de infecciones sistémicas debidas a la administración de estos fármacos por vía IV. El mecanismo de absorción de estos mAb después de la administración SC aún no se ha establecido completamente, pero, en varios estudios, se ha sugerido que la absorción sistémica de estos mAb desde el tejido

subcutáneo, se produce por difusión a través de los vasos sanguíneos y acto seguido pasan al sistema linfático. Debido a que el flujo a través de los vasos linfáticos es lento, la absorción generalmente dura varios días, con una gran variabilidad interindividual (536–538).

1.6.1.2. Distribución de anticuerpos monoclonales

Los volúmenes de distribución (Vd) de todos los mAb estudiados (Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Infliximab, Rituximab y Tocilizumab) (539–545) fueron similares (3 - 4 L), incluido el Vd de Certolizumab pegol (pegilado). Al ser moléculas hidrófilas de gran peso molecular (> 150 kDa), los mAb tienen una baja penetración en los tejidos y se limitan a los vasos sanguíneos y linfáticos (536). Sin embargo, penetran en las células a través de un mecanismo de endocitosis, especialmente en las células endoteliales, o por endocitosis mediada por receptores de Fc (FCR) expresados en la membrana de las células inmunitarias. Además, los FCR son responsables de la transcitosis de estos mAb y, por lo tanto, este mecanismo puede explicar su penetración en ciertos tejidos y permitirles ejercer su acción terapéutica (536–538).

1.6.1.3. Eliminación de anticuerpos monoclonales

Los fármacos de pequeño tamaño se eliminan vía excreción renal o biliar y/o por metabolismo hepático. Sin embargo, los mAb no siguen estas vías de eliminación

debido a su gran tamaño. La eliminación de los mAb se produce por dos vías diferentes, la eliminación intracelular no específica, principalmente (catabolismo intracelular después de la absorción intracelular) (537,538,546,547) y la eliminación mediada por células inmunitarias (eliminación del inmunocomplejo (mAb-antígeno)) (548,549).

1.6.1.4. Variabilidad interindividual de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anticuerpos monoclonales

Se ha visto que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los mAb pueden ser muy variables entre pacientes. Por ejemplo, en los mAb aprobados para el tratamiento de la AR, se ha visto que el Vd puede llegar a tener una desviación estándar comprendida entre el 12 % y el 97 % y una desviación estándar comprendida entre el 17 % y el 44 % en relación al aclaramiento (538,550). Entre las variables que pueden estar relacionadas con estas variaciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas entre pacientes podemos encontrar los factores demográficos (sexo, peso, talla) (551); las concentraciones séricas de TNF- α (552,553) o la PCR (554–556); la utilización de MTX (puede aumentar la concentración sérica de ciertos anti-TNF- α) (553,557); el embarazo y la lactancia (558,559) y la presencia de anticuerpos con actividad frente a mAb (560–564).

1.6.2. Farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad de Adalimumab

Como hemos comentado anteriormente, a pesar del bajo Vd de Adalimumab, en varios estudios realizados con pacientes con AR se observó que las concentraciones de Adalimumab en el líquido sinovial variaba desde el 31 % hasta el 96 % de las concentraciones séricas observadas, pudiéndose explicar este suceso mediante modelos farmacocinéticos bicompartimentales (565). Además, también se ha observado que la disminución de los niveles del TNF- α por Adalimumab puede depender de la capacidad de Adalimumab de penetrar en el espacio sinovial, así como de los niveles que halla de TNF- α en el espacio sinovial y en el suero de los pacientes, el cual puede variar en función de la gravedad de la enfermedad (565). Teniendo en cuenta todos los estudios farmacocinéticos realizados hasta la fecha con Adalimumab en AR (Tablas 20 - 24), tras la administración por vía SC de 40 mg de Adalimumab cada 14 días en pacientes adultos con AR, las concentraciones séricas valle (antes de la administración de la dosis) variaron entre los 5,0 $\mu\text{g/mL}$ y los 12,0 $\mu\text{g/mL}$ (563,566–570), observándose, en estos estudios, un intervalo de concentraciones séricas valle relacionado con buena respuesta al tratamiento situado entre 5,0 $\mu\text{g/mL}$ y 8,0 $\mu\text{g/mL}$. En cuanto a la diferencia entre las concentraciones séricas de Adalimumab debida al tratamiento inmunosupresor concomitante, en algunos estudios se han reportado concentraciones séricas mayores de Adalimumab más MTX con respecto a Adalimumab en monoterapia, 11,44 $\mu\text{g/mL}$ y 8,03 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (569). En otras patologías reumáticas, tales como la EA o la APs, la buena respuesta al tratamiento también se ha observado cuando la concentración sérica valle de Adalimumab se sitúa en el intervalo entre 5,0 $\mu\text{g/mL}$ y 8,0

$\mu\text{g/mL}$ (568,571,572), aunque en estas patologías los estudios farmacocinéticos realizados, hasta la fecha, son escasos. Por lo tanto, como hemos visto, existe cierta variabilidad en relación a las concentraciones séricas de Adalimumab que pueden depender de varios factores tales como el uso concomitante de MTX, el peso corporal, la actividad de la enfermedad, los niveles en suero y líquido sinovial de TNF- α y la presencia de anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico (ADA), entre otros.

Hay que tener en cuenta que la mayoría, si no todos, los fármacos de origen proteico (incluidos los mAb) tienen capacidad inmunogénica y pueden inducir ADA en humanos. La inmunogenicidad de los mAb puede llegar a causar reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones infusionales) y la eliminación acelerada del fármaco biológico, lo que resulta en una disminución de la seguridad y la eficacia del tratamiento (573). La incidencia y el impacto de los ADA sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los mAb varían de un medicamento a otro. La manera más sencilla de determinar la causa de una farmacocinética anormal de un mAb en un paciente es medir los niveles de ADA en suero o plasma. En la mayoría de los casos, la mayor eliminación de los mAb probablemente coincide con la presencia de ADA (574). Sin embargo, cabe resaltar que los resultados analíticos que indiquen ausencia de ADA pueden no significar la ausencia total de ADA, especialmente cuando la sensibilidad de la prueba analítica de los ADA es baja y/o cuando la concentración del mAb está muy por encima del nivel superior de la técnica analítica (575). Por otro lado, es necesario distinguir entre dos tipos de ADA, los ADA no neutralizantes (no afectan a la actividad biológica del fármaco) y los ADA neutralizantes (sí que afectan a la actividad biológica

del fármaco al unirse por la zona farmacológicamente activa) (576). Como consecuencia de la presencia de estos dos tipos de ADA (neutralizantes y no neutralizantes) y que la mayoría de las técnicas analíticas disponibles actualmente no discriminan entre un tipo u otro de ADA, hay que tener cautela a la hora de interpretar los resultados de estas técnicas analíticas. A pesar de ello, algunos autores comentan que, en la práctica, la distinción entre ADA neutralizantes y no neutralizantes podría omitirse ya que casi todos los ADA o bloquean su acción (neutralizantes) o la unión de ADA (no neutralizante)-Adalimumab provoca la eliminación del fármaco biológico al formarse inmunocomplejos (577).

En la mayoría de los casos, los ADA se producen en sujetos expuestos a dosis y/o concentraciones séricas más bajas. La razón de este fenómeno puede estar relacionada con la tolerancia inducida por dosis altas de fármaco (tolerancia de zona alta) o la interferencia de concentraciones elevadas de mAb en el suero (578,579). Dado que los ADA pueden reducir la concentración de los mAb a bajas concentraciones, es importante utilizar dosis de mAb lo suficientemente altas para lograr este fenómeno de tolerancia de zona alta (Figura 33).

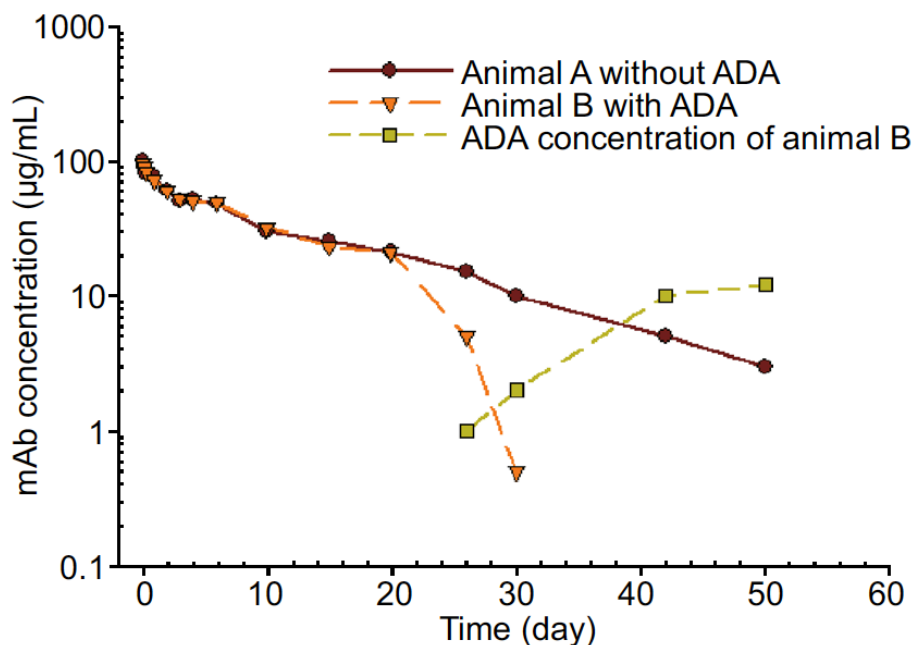


Figura 33. Curva hipotética de concentración respecto al tiempo de anticuerpos monoclonales administrados vía intravenosa con y sin la presencia de anticuerpos dirigidos contra fármaco biológico (ADA) (580).

Con respecto a la presencia de anticuerpos anti-Adalimumab, se han realizado numerosos estudios farmacocinéticos con el objetivo de analizar la presencia de estos anticuerpos dirigidos contra Adalimumab, y se ha llegado a observar que en algún caso su presencia ha provocado el fracaso/interrupción del tratamiento (Tablas 20 - 24). Es necesario resaltar que el grado de influencia de estos anticuerpos anti-Adalimumab sobre las concentraciones de Adalimumab y los porcentajes de pacientes que son positivos para estos anticuerpos anti-Adalimumab (≥ 120 ng/mL), que hay disponibles actualmente en la bibliografía científica, son muy variables (entre el 7 % y el 87 % (567,581)). Una posible explicación de la influencia que tienen estos anticuerpos anti-

Adalimumab sobre las concentraciones séricas de Adalimumab es que su unión (Adalimumab-anticuerpos anti-Adalimumab) reduce la eficacia clínica del tratamiento al neutralizar el fármaco biológico, evita que el Adalimumab se una al TNF- α y además aumenta su tasa de eliminación debido a la formación de inmunocomplejos (582–584).

En este sentido, y teniendo en cuenta la medición de las concentraciones séricas de Adalimumab y de anticuerpos anti-Adalimumab, estos dos parámetros podrían ser herramientas útiles para optimizar los tratamientos con Adalimumab en pacientes con enfermedades reumáticas como la AR, EA o la APs (585–587). Con un rango terapéutico óptimo de respuesta de Adalimumab se podrían optimizar estos tratamientos en las situaciones de aumento de la dosis en pacientes que experimentan brotes de la enfermedad, debido a la insuficiente eficacia (es decir, falta de respuesta a la dosis inicial), o pérdida de eficacia con el tiempo. Esta última, siendo la escalada de la dosis una estrategia útil en estos casos, como ya se realiza en la EII y en la AR (554,588). Por el contrario, la reducción de dosis puede ser necesaria si el paciente experimenta efectos adversos o incluso la dosificación también puede disminuirse o ampliarse el intervalo posológico si un paciente logra la remisión clínica de la enfermedad (589–591).

Tabla 20. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Adalimumab en enfermedades reumáticas (I).

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Adalimumab	Positividad de anticuerpos anti-Adalimumab (%pacientes)	Relación concentración sérica Adalimumab y anticuerpos anti-Adalimumab	Referencia bibliográfica
Medicación inmunosupresora concomitante							
AR (n=250)	40 mg/2 semanas (40 mg/semana si respuesta inadecuada)	Semanas 0, 4, 16, 28	ELISA	N/D	≥ 120 ng/mL % ND	N/D	Bartelds et al. 2010 (592)
AR (n=272)	40 mg/2 semanas (40 mg/semana si respuesta inadecuada)	Semanas 0, 4, 16, 28, 40, 52, 78, 104, 130 y 156	RIA	ADA (+) = Adalimumab 5 µg/mL ADA (-) = 12 µg/mL	≥ 120 ng/mL 67 %	ADA (+) = mayor actividad de la enfermedad	Bartelds et al. 2011 (566)
AR (n=121)	40 mg/2 semanas (40 mg/semana si respuesta inadecuada)	Semanas 0, 4, 16 y 28	RIA	ADA (+) = Adalimumab 1,2 µg/mL ADA (-) = 11,0 µg/mL	≥ 120 ng/mL 17 %	ADA (+) = mayor actividad de la enfermedad	Bartelds et al. 2007 (561)
AR (n=192)	40 mg/2 semanas	Semanas 0 y 28	RIA	N/D	N/D 13 %	ADA (+) = no respuesta	Bartelds et al. 2009 (593)
ADA: anticuerpos anti-Adalimumab; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible; RIA: radioinmunoanálisis y SpA: espondiloartritis.							

Tabla 21. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Adalimumab en enfermedades reumáticas (II).

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Adalimumab	Positividad de anticuerpos anti-Adalimumab (%pacientes)	Relación concentración sérica Adalimumab y anticuerpos anti-Adalimumab	Referencia bibliográfica
Medicación inmunosupresora concomitante							
AR (n=15)	40 mg/2 semanas	Semanas 0, 4 y 12	ELISA	Adalimumab $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ = buena respuesta	N/D 87 %	ND % ND	Bender et al. 2007 (567)
EA (n=35)	40 mg/2 semanas	Semanas 0,12 y 24	RIA	N/D	N/D 31 %	ADA (+) = Adalimumab bajo o indetectable y mala respuesta	De Vries et al. 2009 (594)
AR (n=41)	40 mg/2 semanas	Semanas 0, 16, 40 y 56	ELISA	ADA (+) = Adalimumab 1,0-4,0 $\mu\text{g/mL}$	ND % ND	N/D	Van der Bijl et al. 2008 (595)
APs (n=22)	40 mg/2 semanas	Semanas 0, 14 y 52	ELISA	Adalimumab $> 7 \mu\text{g/mL}$ = buena respuesta	$\geq 120 \text{ ng/mL}$ 18 %	ADA (+) y Adalimumab $< 5 \mu\text{g/mL}$ = mala respuesta	Van Kujijk et al. 2010 (571)
ADA: anticuerpos anti-Adalimumab; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible; RIA: radioinmunoanálisis y SpA: espondiloartritis.							

Tabla 22. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Adalimumab en enfermedades reumáticas (III).

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Adalimumab	Positividad de anticuerpos anti-Adalimumab (%pacientes)	Relación concentración sérica Adalimumab y anticuerpos anti-Adalimumab	Referencia bibliográfica
Medicación inmunosupresora concomitante							
AR (n=99)	40 mg/2 semanas (40 mg/semana si respuesta inadecuada)	Semanas 0, 4, 16, 28, 40, 52, 78, 104, 130 y 156	N/D	Adalimumab < 5 µg/mL = mala respuesta	ND 54 %	N/D	Van Schouwenburg et al. 2013 (563)
SpA (n= 27)	40 mg/2 semanas	Semanas 0 y 24	ELISA	Adalimumab 5,0-8,0 µg/mL = buena respuesta	≥ 100 ng/mL % N/D	N/D	Sáez Belló et al. 2018 (568)
EA (n=41)	40 mg/2 semanas	Semanas 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 60	ELISA	Adalimumab con MTX = 11,44 µg/mL Adalimumab sin MTX = 8,03 µg/mL	ND 10%	N/D	Kobayashi et al. 2012 (569)
ADA: anticuerpos anti-Adalimumab; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible; RIA: radioinmunoanálisis y SpA: espondiloartritis.							

Tabla 23. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Adalimumab en enfermedades reumáticas (IV).

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Adalimumab	Positividad de anticuerpos anti-Adalimumab (%pacientes)	Relación concentración sérica Adalimumab y anticuerpos anti-Adalimumab	Referencia bibliográfica
Medicación inmunosupresora concomitante no documentada							
AR (n=216)	40 mg/2 semanas	Semana 0 y 28	ELISA	N/D	ND 7%	N/D	Hart et al. 2011 (596)
AR (n=221)	40 mg/2 semanas	Semana 28	ELISA	Adalimumab 5,0-8,0 µg/mL = buena resp.	N/D % ND	N/D	Pouw et al. 2015 (570)
AR (n=57)	40 mg/2 semanas	Semana 12	N/D	Adalimumab > 4,3 µg/mL = buena resp.	N/D 7 %	N/D	Rosas et al. 2014 (581)
AR (n=271)	40 mg/2 semanas (40 mg/semana si respuesta inadecuada)	Semanas 0, 4, 16, 28, 40, 52, 78, 104 y 130	RIA	N/D	≥ 120 ng/mL % ND	N/D	Van Schouwenburg et al. 2012 (597)
APs (n=103)	40 mg/2 semanas	Semanas 28 y 52	ELISA	Adalimumab 5,0-8,0 µg/mL = buena resp.	N/D % ND	ADA (+) = mayor actividad de la enfermedad	Vogelzang et al. 2014 (572)

ADA: anticuerpos anti-Adalimumab; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible; Resp: respuesta; RIA: radioinmunoanálisis y SpA: espondiloartritis.

Tabla 24. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Adalimumab en enfermedades reumáticas en régimen de espaciamiento de dosis.

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Adalimumab	Positividad de anticuerpos anti-Adalimumab (%pacientes)	Relación concentración sérica Adalimumab y anticuerpos anti-Adalimumab	Referencia bibliográfica
Ampliación de intervalo posológico y medicación inmunosupresora concomitante							
AR (n=147)	40 mg/3 semanas	Semanas 0 y 28	N/D	Adalimumab > 8 µg/mL = buena respuesta	N/D % ND	N/D	Ami et al. 2018 (598)
AR (n=64)	40 mg/4 semanas	Semanas 0 y 24	ELISA	Adalimumab > 6,4 µg/mL = remisión	ND % ND	N/D	Chen et al. 2016 (599)
AR (n=42)	40 mg/3 semanas	Semanas 0, 24 y 48	ELISA	Adalimumab > 8,1 µg/mL = buena respuesta Adalimumab < 6,8 µg/mL = mala respuesta	ND 10 %	No relación entre Adalimumab y anticuerpos anti-Adalimumab	Van Herwaarden et al. 2015 (600)
ADA: anticuerpos anti-Adalimumab; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible; RIA: radioinmunoanálisis y SpA: espondiloartritis.							

1.6.3. Farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad de Etanercept

En cuanto a los estudios farmacocinéticos realizados hasta la fecha con Etanercept en AR y EA (Tablas 25 - 27), tras la administración por vía SC de 50 mg de Etanercept semanal o de 25 mg 2 veces a la semana (bioequivalentes según información de ficha técnica de Enbrel ®) en pacientes adultos, las concentraciones séricas valle óptimas relacionadas con una buena respuesta al tratamiento se sitúan entre 2,40 µg/mL y 3,80 µg/mL (600–604). Por lo tanto, podemos ver, igual que pasaba con el Adalimumab, que existe cierta variabilidad de las concentraciones séricas de Etanercept que pueden depender de varios factores tales como el peso corporal, la actividad de la enfermedad, los niveles en suero y líquido sinovial de TNF- α y varios otros factores aún no del todo bien establecidos. Con respecto a la presencia de anticuerpos anti-Etanercept, en varios estudios farmacocinéticos donde también se ha estudiado la presencia de estos anticuerpos anti-Etanercept, se ha comprobado la no presencia o prácticamente nula presencia de anticuerpos anti-Etanercept (0% - 6%) (603–607) (Tablas 25-27), debido en parte a su estructura con menor capacidad inmunogénica (proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana). En este sentido, y teniendo en cuenta lo comentado anteriormente en relación a la medición de las concentraciones séricas de Etanercept y anticuerpos anti-Etanercept, la concentración sérica de Etanercept, principalmente, podría ser una herramienta útil para optimizar los tratamientos con Etanercept en pacientes con enfermedades reumáticas como la AR, EA o la APs (600–604). Con un rango

terapéutico óptimo de respuesta de Etanercept se podrían optimizar tratamientos en las situaciones de aumento de la dosis en pacientes que experimentan brotes de la enfermedad, debido a la falta de respuesta a la dosis inicial, o pérdida de eficacia con el tiempo, o por el contrario, la reducción de dosis puede ser necesaria si el paciente experimenta efectos adversos o incluso la dosificación también puede disminuirse o ampliarse el intervalo posológico si un paciente logra la remisión clínica de la enfermedad (589–591).

Tabla 25. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Etanercept en enfermedades reumáticas (I).

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Etanercept	Positividad de anticuerpos anti-Etanercept (%pacientes)	Relación concentración sérica Etanercept y anticuerpos anti-Etanercept	Referencia bibliográfica
Medicación inmunosupresora concomitante							
AR (n=214)	50 mg / semana	Semanas 0, 24 y 28	ELISA	N/D	N/D 6 %	N/D	Dore et al. 2007 (605)
AR (n=292)	50 mg / semana (o 25 mg / 3 días)	Semanas 0 y 26	RIA	Etanercept > 3,78 µg/mL = buena respuesta Etanercept < 2,80 µg/mL = mala respuesta	≥ 120 ng/mL 0 %	N/D	Jamnitski et al. 2012 (604)
EA (n=162)	50 mg / semana	Semana 24	ELISA	Etanercept > 3,8 µg/mL = buena respuesta Etanercept < 2,3 µg/mL = mala respuesta	N/D % ND	N/D	Kneepkens et al. 2015 (601)
AR (n=18)	50 mg / semana	Semanas 0 y 8	ELISA	N/D	≥ 120 ng/mL 0 %	N/D	Mazilu et al. 2014 (606)

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible y RIA: radioinmunoanálisis.

Tabla 26. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Etanercept en enfermedades reumáticas (II).

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Etanercept	Positividad de anticuerpos anti-Etanercept (%pacientes)	Relación concentración sérica Etanercept y anticuerpos anti-Etanercept	Referencia bibliográfica
Medicación inmunosupresora concomitante no documentada							
AR (n=549)	25 mg / 3 días	N/D	ELISA	N/D	N/D 5,4 %	No relación entre Etanercept y anticuerpos anti-Etanercept	Klareskog et al. 2011 (607)
AR (n=19)	50 mg / semana	Semanas 0 y 24	ELISA	Etanercept > 3,1 µg/mL = buena respuesta	N/D 0%	N/D	Daïen CI et al. 2012 (602)
EA (n=53)	25 mg / 3 días	Semanas 0, 12 y 26	RIA	Etanercept > 2,7-3,0 µg/mL = buena respuesta	N/D 0 %	N/D	de Vries et al. 2009 (603)

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible y RIA: radioinmunoanálisis.

Tabla 27. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Etanercept en enfermedades reumáticas en régimen de espaciamento de dosis.

Patología	Posología	Tiempos de muestra	Prueba analítica	Concentración sérica Etanercept	Positividad de anticuerpos anti-Etanercept (%pacientes)	Relación concentración sérica Etanercept y anticuerpos anti-Etanercept	Referencia bibliográfica
Ampliación de intervalo posológico y medicación inmunosupresora concomitante							
AR (n=79)	50 mg / 10 días	Semanas 0, 12 y 24	N/D	Etanercept > 2,50 µg/mL = buena respuesta	N/D 0 %	N/D	van Herwaarden et al. 2015 (600)
AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; ND: no disponible y RIA: radioinmunoanálisis.							

1.7. Farmacogenética en enfermedades reumáticas

1.7.1. Introducción a la farmacogenética en enfermedades reumáticas

La etiología de la mayoría de las enfermedades reumáticas no está del todo bien establecida en la actualidad y suelen intervenir diferentes factores que interaccionan entre sí. Esta interacción entre los diferentes factores relacionados con las enfermedades reumáticas tiene un papel importante en la patogénesis y en el fenotipo de la enfermedad. Los factores conocidos hasta la fecha son principalmente genéticos, medioambientales e infecciosos (150). La terminación del Proyecto del Genoma Humano ha facilitado que cada vez se estudie con más profundidad la influencia de la genética en las enfermedades reumáticas, lo que permite un conocimiento más amplio de la relevancia de la variación genética, ya no solo en la etiopatogenia de la enfermedad sino también en otros aspectos como la susceptibilidad a padecer la enfermedad, el pronóstico y la respuesta individual a los tratamientos farmacológicos (608).

El estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (variaciones en la secuencia del ADN que afecta únicamente a una base nitrogenada (adenina (A), timina (T), guanina (G) o citosina (C))) es hoy uno de los métodos más empleados para analizar la asociación genética en las enfermedades reumáticas. Los SNP son las variantes genéticas más prevalentes (90% de todos los polimorfismos genéticos) (Figura 34) y, aunque la mayoría no tienen repercusión funcional, en otros casos sí que pueden afectar a la regulación de la expresión de proteínas o a su secuencia y actividad (609).

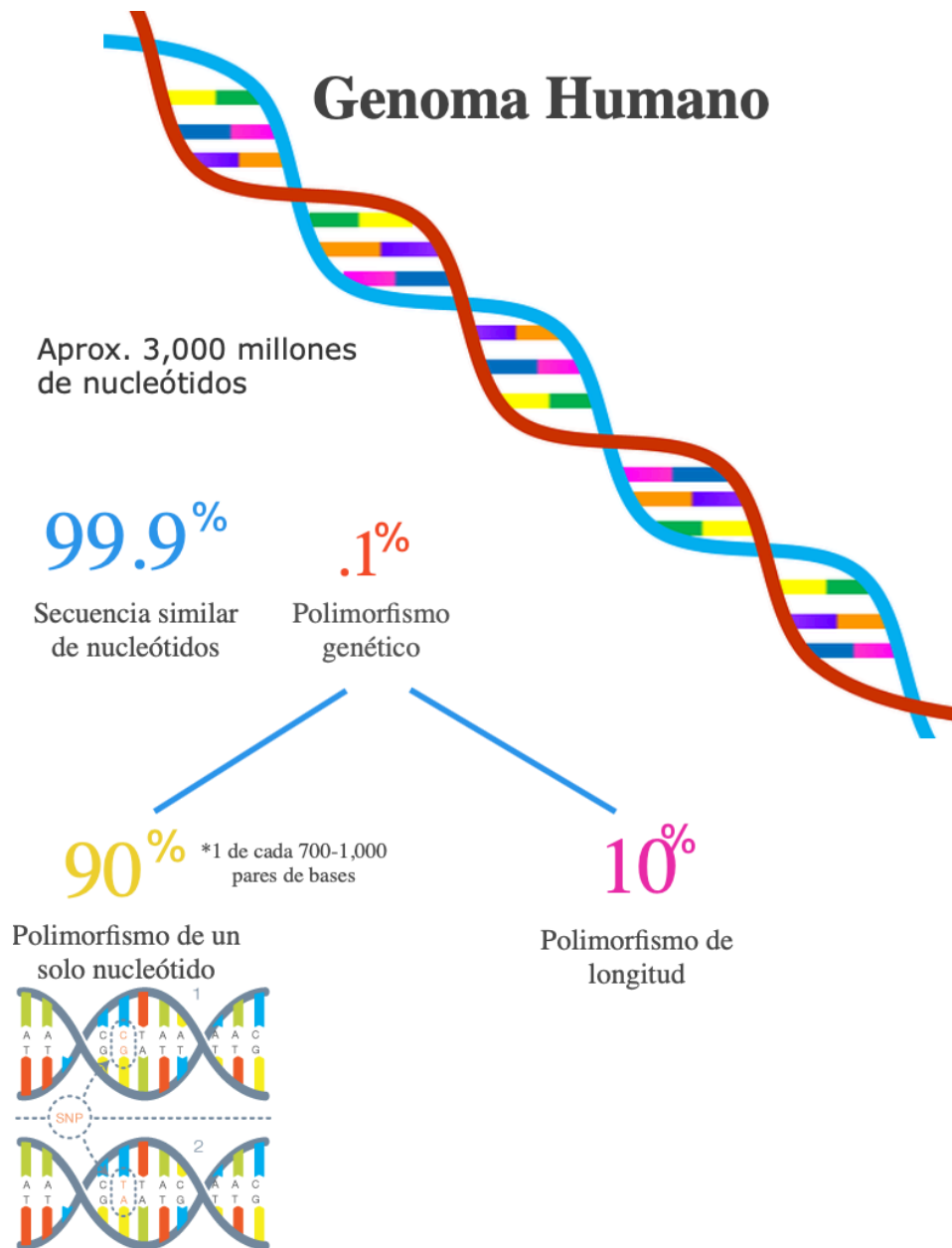


Figura 34. Representación gráfica de un polimorfismo de un solo nucleótido en el genoma humano (610).

Debido a la importancia de los factores genéticos en la patogénesis de las enfermedades reumáticas, es de esperar que la eficacia y/o toxicidad de los fármacos empleados en dichas enfermedades puedan predecirse en función del perfil farmacogenético de los pacientes. La farmacogenética es el estudio de la variabilidad de la respuesta al fármaco que se puede atribuir a la herencia genética (611). Se han identificado varios genes relacionados con la susceptibilidad a padecer diferentes tipos de enfermedades reumáticas y relacionados con la respuesta al tratamiento farmacológico. Además, un perfil genético puede variar entre individuos y puede diferir significativamente entre las diferentes poblaciones y/o razas. Teniendo en cuenta la viabilidad de utilizar SNP para predecir las respuestas farmacológicas, la mayoría de los estudios farmacogenéticos en enfermedades reumáticas se han diseñado para genotipar SNP. Los estudios para encontrar una posible asociación entre estas variaciones genéticas y la eficacia y/o toxicidad al tratamiento en enfermedades reumáticas han revelado varios predictores de respuesta. Desafortunadamente, debido a la complejidad y la probable heterogeneidad en la patogénesis de las enfermedades reumáticas y la variación genética entre las diferentes poblaciones y/o razas, existen resultados contradictorios en los estudios realizados hasta la fecha (612–614). Además, parece que los predictores de eficacia y/o toxicidad al tratamiento farmacológico en una enfermedad reumática en particular, con un alto nivel de evidencia, también podrían ser predictores de eficacia y/o toxicidad de ese fármaco en otras enfermedades reumáticas con fuertes similitudes en la patogénesis.

1.7.2. Farmacogenética de la artritis reumatoide

1.7.2.1. Farmacogenética de los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide

Para predecir la respuesta de los anti-TNF- α en la AR, se han evaluado variantes genéticas en genes específicamente involucrados en la vía de señalización del TNF- α . Se han identificado 2 SNP relacionados con la respuesta a anti-TNF- α localizados en la región que contiene el gen TNF (615). El genotipo TNF-308 AA (rs1800629 en comparación con TNF-308 GG) se ha relacionado con una peor respuesta a Etanercept (no Infliximab) y el genotipo GA en TNF-238 (rs361525) se ha asociado a peor respuesta a Infliximab (no Etanercept). El genotipo TNF- α -308 GG (rs1800629 en comparación con TNF-308 AG) se asoció a superioridad en la respuesta a Etanercept, Infliximab y Adalimumab (616–619). Con respecto a los polimorfismos del TNF- α en la posición 857, los pacientes con AR con el alelo T del SNP rs1799724 de TNFA-857 CT se ha observado que responden mejor a Etanercept que los homocigotos para el alelo C (CC) (620) y otros anti-TNF- α (621). El grupo de Miceli-Richard et al. observó que en el locus del TNF, el haplotipo (-238G/-308G/-857C) en forma homocigótica se asocia con una peor respuesta a Adalimumab (específicamente en aquellos pacientes tratados con Adalimumab y MTX) (622). La determinación de 5 SNP en TNF- α (TNFA G-308A (rs1800629), TNFA G-238A (rs3615525), TNFA C-857T (rs1799724)) y TNFR (TNFR1A G36A (rs767455), TNFR1B T676G, (rs1061622)) en pacientes con AR mostró asociación de homocigosidad para el alelo TNFR1A 36A y la variante

TNFA-857T (rs1799724) con una mejor respuesta al tratamiento anti-TNF (621). Se ha observado la falta de asociación de TNF α -308 GA (rs1800629) y actividad de la enfermedad al tratamiento con Etanercept, sin embargo, se encontró que un genotipo combinado de IL-6 y TNF- α era predictor de buena respuesta a Etanercept (623). Más concretamente, los portadores de los genotipos IL-6 -174 GG (rs1800795) y TNF-308 GG (rs1800629) respondieron mejor al tratamiento que otros genotipos combinados de IL-6 y TNF- α . Además del TNF- α y sus receptores, también se han descubierto otros genes que influyen en la respuesta a los anti-TNF- α en pacientes con AR. Por ejemplo, se ha observado la asociación entre los polimorfismos IL-1B, IL-1RN y la respuesta a Infliximab en pacientes con AR (624). El SNP en el locus del gen PTPRC (CD45) (rs10919563) es otro ejemplo destacado en la AR. En un metaanálisis, se observó una asociación significativa entre el alelo A del PTPRC rs10919563 (mala respuesta) y la respuesta al tratamiento con anti-TNF- α después de 6 meses de tratamiento (625). En otro estudio realizado por el grupo de Sode J et al. se observó la asociación entre el polimorfismo genético NLRP3 rs10754558 y la mala respuesta a Adalimumab, Etanercept e Infliximab (626). En otro estudio del mismo grupo de investigación también se observó que había relación entre el polimorfismo de IRAK3 rs11541076 y la buena respuesta al tratamiento con Adalimumab, Etanercept e Infliximab en AR (627). En el estudio de Montes A et al. observaron la asociación entre el FCGR2A H131R (rs1801274) y la mala respuesta a Infliximab (628). En otra cohorte del Reino Unido compuesta por 1.102 pacientes con AR, siete SNP en cinco genes que codifican

proteínas de señalización relacionadas con las MAPK se asociaron con una mejor respuesta a Infliximab y Adalimumab, pero no a Etanercept (629).

De forma más relevante, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado nuevos locus asociados a la respuesta anti-TNF- α . En este sentido, los polimorfismos genéticos EYA4 (rs17301249) y PDZD2 (rs1532269) se asocian con una respuesta buena y mala a anti-TNF- α , respectivamente, en diferentes cohortes de pacientes (630). Otros recientes GWAS han identificado diferentes SNP relacionados con una buena respuesta. Principalmente SNP en los genes MAGI2, NELL1 e IL-10 se asociaron con una buena respuesta a Adalimumab en diferentes cohortes de pacientes (631). Así mismo la variante genética rs6427528 localizada en la zona 3'UTR del gen CD84 se ha asociado con una buena respuesta a Etanercept (630). Otros GWAS también han identificado posibles marcadores genéticos de la respuesta a anti-TNF- α , tales como los que se encuentran en CNTN5 (rs1813443) y LOC100130480 (rs4411591) (632), así como los que se encuentran en el locus PDE3A-SLCO1C1 (rs3794271) (633).

Los últimos SNP relacionados con mala respuesta al tratamiento con anti-TNF- α son BACH2 (rs284515) (634), CD94 (rs2302489) (635), GFRA1 (rs1679568) (634) y NUBPL (rs2378945) (636). Y con buena respuesta al tratamiento con anti-TNF- α se ha observado el MED15 (rs113878252) (637).

1.7.2.2. Farmacogenética del Metotrexato en la artritis reumatoide

Debido a que el MTX es el FAME sintético convencional más comúnmente utilizado en el tratamiento de la AR, se han realizado numerosos estudios farmacogenéticos para analizar la posible asociación entre el MTX y diversas variantes genéticas. Además del riesgo de mala respuesta al tratamiento, la toxicidad que puede provocar el MTX es una preocupación en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, tanto la predicción de la eficacia como la toxicidad en el tratamiento con MTX puede ser muy beneficioso para el paciente con AR. En este sentido, el MTHFR C677T (rs1801133) y el MTHFR A1298C (rs1801131) son las variantes genéticas mejor estudiadas asociadas con la eficacia y la toxicidad de MTX en pacientes con AR. Los resultados sobre el polimorfismo C677T en el gen MTHFR (rs1801133) y la toxicidad del MTX siguen siendo controvertidos. En varios estudios se observó la asociación del polimorfismo MTHFR C677T (rs1801133) con la eficacia y la toxicidad de MTX en pacientes con AR (638,639). Sin embargo, estos resultados fueron refutados en estudios posteriores (640,641). Además, nuevos estudios han observado que existe asociación entre los efectos adversos del MTX y el polimorfismo MTHFR A1298C (rs1801131) (642–644). Por el contrario, no se observó relación entre el polimorfismo MTHFR C677T (rs1801133) y el polimorfismo MTHFR A1298C (rs1801131) con la eficacia y/o toxicidad del MTX en pacientes con AR en una población de Argelia (645). Exceptuando la asociación observada en un estudio del polimorfismo MTHFR A1298C (rs1801131) en una población del sur de Asia, no ha habido evidencia de que ninguno de estos 2 SNP del MTHFR (rs1801131 y rs1801133) estén relacionados con la toxicidad del MTX en la

AR según varios metaanálisis (646–649). En el estudio del grupo de Qiu et al. se ha observado la asociación entre la respuesta al MTX en pacientes con AR para MTHFR A1298C, pero no para MTHFR C677T (rs1801133) (647). En otro estudio se observó que el genotipo AA del MTHFR rs1801131 estaba asociado con no respondedores a MTX, mientras que el MTHFR C677T (rs1801133) estaba asociado con la eficacia del tratamiento con MTX a dosis bajas en pacientes con AR (650). El polimorfismo del ATIC C347G (rs2372536) es otra variante genética bien estudiada relacionada con la terapia con MTX en AR. A pesar de la falta de asociación entre el polimorfismo ATIC C347G (rs2372536) y la respuesta al tratamiento con MTX en algunos estudios (651–655), otros estudios, incluidos metaanálisis, respaldan la asociación entre el polimorfismo ATIC C347G (rs2372536) y la respuesta al tratamiento con MTX en AR en algunas poblaciones (647,656,657). Además, otro SNP en este gen (ATIC T675C (rs4673993)) se ha visto en un estudio la posibilidad de predicción de la respuesta al MTX en pacientes con AR (658).

Además de los SNP en los genes MTHFR y ATIC, también se han reportado otros SNP relacionados con la respuesta al MTX. Por ejemplo, se ha detectado la asociación entre los polimorfismos IL-1B e IL-1RN (659), KIR2DS2 y KIR2DL2 (660), CHST11 (661), SLC19A1 A>G (rs2838956) (647) y AMPD1 34C>T (658) y la respuesta a MTX en pacientes con AR. TYMS, una enzima importante en la vía de novo de la pirimidina responsable de la replicación del ADN, probablemente también esté involucrada en el tratamiento con MTX. Un polimorfismo de repetición en tándem de 28 pb (pares de bases) en este gen parece estar relacionado con la respuesta al MTX (662), pero no en

todos los estudios se ha visto el mismo resultado (656,663). El grupo de Wessels et al. ha propuesto un modelo farmacogenético para predecir la respuesta a la monoterapia con MTX en aquellos pacientes diagnosticados de AR en relación a polimorfismos en los genes AMPD1, ATIC, ITPA y MTHFD1 (656). En otros estudios farmacogenéticos también se ha visto la asociación que tienen otros polimorfismos (SLC19A1 G80A, SLC19A1 T-43C, GGH C-401T y MTR A2756G) con la respuesta al tratamiento con MTX (664–666).

Un metaanálisis mostró que, a pesar de la falta de asociación robusta entre los polimorfismos genéticos MTHFR C677T (rs1801133), TYMS 28 pb VNTR (rs34743033), MTRR A66G (rs1801394) y ABCB1 C3435T (rs1045642) y la respuesta al MTX, otros polimorfismos genéticos como MTHFR A1298C (rs180117), ATIC C347G (rs2372536), SLC19A1 G80A (rs1051266), SLC19A1 A>G (rs2838956) y SLC19A1 G>A (rs7499) sí que se relacionaron con la respuesta al MTX (647). En otro estudio se observó que los no respondedores a MTX estaban asociados con el MTHFR rs1801131 AA, MTHFR rs1801133 TT, MS rs1805087 AA, MTRR rs1801394 portador del alelo A, ATIC rs2372536 alelo C, ATIC rs4673993 alelo T, ATIC rs7563206 alelo T, ATIC rs12995526 alelo T, GGH rs3758149 genotipo CC y GGH rs12681874 genotipo CC (667).

Como se ha comentado anteriormente, la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es fundamental para predecir la respuesta a MTX. Los estudios han demostrado que MTHFR está asociado con la respuesta y toxicidad a MTX. El grupo de Chen et al. realizó un metaanálisis donde concluyeron que la presencia de MTHFR C677T y la

ausencia de FPGS rs10106 pueden predecir reacciones adversas en pacientes con AR tratados con MTX (658). Otros marcadores farmacogenéticos reportados en cuanto a toxicidad a MTX incluyen en genes del citocromo p450 (CYP20A1 y CYP39A1), genes portadores de solutos (SLC22A2 y SLC7A7) y el gen mitocondrial aldehído deshidrogenasa ALDH2 (661). Los portadores del alelo G de ATIC rs2372536, portadores del alelo T de ATIC rs3821353, el genotipo CC de ATIC rs7563206, el genotipo CC de ATIC rs12995526 y portadores del alelo T de ADORA2A rs2267076 son otras variantes genéticas relacionadas con la toxicidad al MTX (667). Además, se han encontrado 2 SNP del gen SLC19A1 (rs1131596 y rs1051266) que están asociados a la toxicidad al MTX en pacientes con AR (668).

1.7.2.3. Farmacogenética de otros fármacos utilizados en la artritis reumatoide

Existe cierta evidencia para apoyar el papel de un polimorfismo en FCGR3A en la respuesta al tratamiento con Rituximab en pacientes con AR (669,670). Una tasa significativamente mayor de pacientes con AR con genotipo CC BAFF-871 (92 %) experimentó una respuesta buena o moderada como resultado del primer ciclo con Rituximab, pero la tasa de respuesta fue menor para aquellos con el genotipo TT (64%) (670). Sin embargo, no se ha encontrado ninguna asociación entre este polimorfismo y el riesgo de reacciones adversas graves. En cuanto a variantes genéticas en la IL-6 en la AR también se ha observado que los pacientes con los genotipos GC/GG (-174) de IL-6 responden mejor a Rituximab que los pacientes con el genotipo CC (671).

En cuanto al perfil farmacogenético de otros fármacos utilizados para el tratamiento de la AR, se realizó un estudio piloto para evaluar los efectos de algunos SNP en los genes metabolizadores de la Leflunomida CYP1A2, CYP2C19 y CYP2C9 con respecto a la toxicidad relacionada con ésta (672). Se ha observado que aquellos pacientes con AR con el genotipo CC de CYP1A2*1F tienen 10 veces más probabilidades de experimentar toxicidad a Leflunomida. Debido al papel destacado de la IL-1 en la inmunopatogénesis de la AR, se genotiparon 5 SNP en el gen IL-1 y se observó una asociación altamente significativa entre algunos alelos en la IL-1A y la IL-1B con la respuesta al tratamiento de Anakinra (inhibidor del IL-1R) (673). Además, también se ha observado que la combinación de alelos que influyen en la respuesta a Anakinra y polimorfismos asociados al TGF β 1 se asocian con mala respuesta al tratamiento (674). Los estudios farmacogenéticos preliminares realizados para predecir la respuesta a Tocilizumab observaron que los polimorfismos del IL-6R pueden jugar un papel importante en la AR. Particularmente, el alelo A de rs12083537, el alelo C de rs4329505 y el haplotipo AAC (para rs12083537,rs2228145 y rs4329505, respectivamente) se asociaron con cambios menores en el recuento de articulaciones inflamadas después de 3 meses de tratamiento con Tocilizumab (675).

1.7.3. Farmacogenética de la espondilitis anquilosante

Así como el genotipo AA del TNF-308 (rs1800629) se ha relacionado con una peor respuesta a Etanercept (no Infliximab) en pacientes con AR y el genotipo GA en TNF-238 (rs361525) se ha asociado a peor respuesta a Infliximab (no Etanercept) en

pacientes con AR (616–619), no se ha observado relación en la EA entre estas variantes genéticas y la respuesta a Etanercept, Infliximab y Adalimumab. Aunque estos genotipos sí que están asociados a un fenotipo de EA de menor gravedad de la enfermedad, hay que destacar que el TNF- α sérico es indetectable en dos tercios de los pacientes con EA y no está influenciado por el genotipo promotor de TNF- α o el tratamiento con anti-TNF- α . Estos datos sugieren un papel más significativo para el TNF- α en las zonas específicas donde aparece la inflamación en la EA y no a nivel sistémico (676).

En el estudio del grupo de Schiotis et al., realizado en 121 pacientes con EA, observaron que había asociación entre los polimorfismos genéticos IL-18RAP (rs917997), MIF (rs755622), IL-10 (rs1800896), ARFGAP2 (rs3740691) y TNFRSF1B (rs1061622) y la no respuesta a anti-TNF- α (Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Golimumab) (677).

1.7.4. Farmacogenética de la artritis psoriásica

En cuanto a la APs, hay escasos estudios farmacogenéticos publicados actualmente. En un metaanálisis realizado por el grupo de Murdaca et al. observaron asociación con la buena respuesta a Etanercept en TNF- α -308 G/G, +489 GG y +489 GA, TNF- α -857C (rs1799724), TNFRSF1B 676T (rs1061622), TNFAIP3 G (rs610604), Fc γ RIIIA-V158F, HLA-C*06, IL-17A (rs2275913 y rs10484879), IL-17F (rs763780) e IL-17RA (rs4819554) (678).

En base a los resultados disponibles, podemos decir que no existe un locus genético único asociado con la respuesta a anti-TNF- α . Los polimorfismos genéticos que afectan a los niveles de TNF- α pueden influir en la respuesta a anti-TNF- α , y otros polimorfismos localizados en moléculas involucradas en la progresión de la enfermedad también pueden afectar a la respuesta a anti-TNF- α . Dado que las enfermedades reumáticas tienen un carácter poligénico y polifenotípico, es razonable pensar que también hay múltiples marcadores genéticos asociados con la eficacia a los anti-TNF- α .

1.8. Ajuste de dosis de Adalimumab y Etanercept en enfermedades reumáticas

Todos los inhibidores del TNF- α tienen las dosis estándar recomendadas que se determinaron en los ensayos clínicos pivotaes. La dosis recomendada de Adalimumab fue identificada en cuatro ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en pacientes adultos con AR (679–682). Sobre la base de estos estudios, la dosis recomendada de Adalimumab en pacientes adultos con AR es de 40 mg / 14 días como monoterapia o en combinación con MTX. Con respecto a Etanercept, la dosis recomendada en pacientes adultos con AR es de 50 mg / 7 días o bien 25 mg / 3 días como monoterapia o en combinación con MTX (600–604).

El control estricto del tratamiento usando el ajuste de dosis en respuesta a los resultados terapéuticos conseguidos se utiliza cada vez más para optimizar la terapia a las necesidades individuales del paciente. Las estrategias de aumento de la dosis recomendada incluyen el aumento de la cantidad de fármaco administrado y/o la

frecuencia de la administración (683). La dosis de Adalimumab puede aumentar de 40 mg cada dos semanas a 40 mg semanales en pacientes no tratados con MTX concomitante (683). En este sentido, en un ensayo clínico reciente realizado en sujetos con AR con actividad de la enfermedad moderada, hubo un número elevado de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos cuando se trataron con dosis de 40 mg de Adalimumab / 7 días en comparación a aquellos pacientes que se trataron con dosis de 40 mg de Adalimumab / 14 días en monoterapia (681). Por el contrario, el aumento de la dosis de Etanercept a más de 50 mg / 7 días no es recomendable, ya que en un estudio que comparó la dosis de Etanercept de 50 mg con la dosis de 100 mg como monoterapia durante 24 semanas no se encontró un aumento del beneficio para la dosis más alta en términos de eficacia, pero por el contrario se observó un incremento de incidencias de eventos adversos significativamente mayor para la dosis más alta (682). Otro estudio aleatorizado, doble ciego de Etanercept más MTX también demostró que el aumento de la dosis de 50 mg / 7 días a 50 mg / 3 días en respuesta subóptima al tratamiento no mejoró significativamente la eficacia (683).

El escenario opuesto es la forma de abordar la duración de la terapia con anti-TNF- α . Dos posibilidades se podrían adoptar cuando un paciente alcanza la remisión clínica de su enfermedad reumática: interrupción del tratamiento o la ampliación del intervalo posológico. Sin embargo, numerosos estudios sugieren que la retirada total de la terapia anti-TNF- α está casi invariablemente seguida de recurrencia de la enfermedad, como ya hemos comentado en apartados anteriores (386–388). Sin embargo, en varios estudios se ha observado que el fármaco anti-TNF- α se puede reiniciar después de un intervalo

de varios meses de retirada sin aparecer mayores problemas (684). Este es el caso de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con AR temprana con factores de mal pronóstico y no tratados previamente que iniciaron tratamiento con Infliximab más MTX (685). El estudio concluyó que el Infliximab en estos pacientes con AR fue capaz de suprimir la enfermedad inflamatoria de las articulaciones y previno el daño articular con una mejora rápida y sostenida de la función y de la calidad de vida. Los pacientes fueron observados después de la retirada del tratamiento durante 2 años, existiendo una adecuada supresión de la enfermedad con el tiempo en los pacientes tratados con Infliximab más MTX (685). Por el contrario, se observaron resultados opuestos en un estudio realizado en 20 pacientes con AR y factores de mal pronóstico que iniciaron por primera vez terapia anti-TNF- α con Etanercept más MTX. Se analizó si todos los pacientes mantuvieron una remisión clínica de la enfermedad y no hubo empeoramiento articular medido por pruebas de imagen radiológica tras la interrupción del tratamiento. Aunque la remisión clínica persistió durante 1 año tras interrumpir el tratamiento, hubo un incremento significativo en todos los resultados radiológicos en cuanto a erosiones articulares. Después de 1 año, todos los pacientes presentaron empeoramiento radiológico y microerosiones como el daño en las articulaciones a pesar de la remisión clínica sostenida tras la suspensión de Etanercept. Etanercept fue capaz de mantener la remisión clínica, pero no mantuvo su eficacia en la inflamación destructiva estructural (686).

Otra estrategia emergente en el manejo de la terapia anti-TNF- α en pacientes con remisión clínica de su enfermedad reumática es la ampliación del intervalo posológico

(687). En el contexto de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) se tiene experiencia en la ampliación del intervalo posológico con anti-TNF- α . Esta estrategia ha sido aprobada por las autoridades de la Comunidad Valenciana en un documento para los medicamentos de alto impacto sanitario y/o económico (MAISE) (688). En este sentido, los pacientes con AR, EA o APs en remisión clínica de su enfermedad durante 52 semanas y con DAS28 < 2,6 o, en su defecto, con un DAS28 \leq 3,2 (baja actividad de la enfermedad) para la enfermedad con predominio articular periférico y con BASDAI < 4 (enfermedad inactiva) para la enfermedad con predominio articular axial se pueden beneficiar de una ampliación del intervalo posológico de Adalimumab de 40 mg / 14 días a 40 mg / 21 días con una remisión clínica prolongada o de Etanercept de 50 mg / 7 días a 50 mg / 10 días con una remisión clínica prolongada. Esta estrategia podría aumentar significativamente la eficiencia del tratamiento con Adalimumab y Etanercept, reduciendo el elevado coste económico asociado y aumentando la calidad de vida del paciente. Sin embargo, esta es una situación empírica que necesita una monitorización clínica estrecha y no puede ser extensiva para todos los pacientes. Por lo tanto, en la actualidad, a pesar de que los ajustes de dosis son comunes, los datos actuales son insuficientes para saber que pacientes se podrían beneficiar de esta estrategia posológica. Por lo tanto, existe una necesidad de realizar estudios que identifiquen marcadores fiables para controlar y hacer un seguimiento de la ampliación del intervalo posológico en pacientes en estado de remisión clínica o baja actividad de la enfermedad. En este sentido, y como hemos visto a lo largo de la introducción, hay numerosos

factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento farmacológico con Adalimumab y Etanercept en la AR, EA y APs, tales como, factores demográficos, características clínicas basales, parámetros analíticos, cambios observados en las pruebas de imagen, actividad de la enfermedad, concentración sérica de fármaco biológico y de anticuerpos dirigidos contra fármaco biológico, concentraciones séricas de citoquinas y otras moléculas relacionadas con las enfermedades reumáticas, el nivel de activación de células implicadas en la enfermedad y el perfil farmacogenético. Con todo esto, y debido a la falta de evidencia que existe en términos de remisión clínica en pacientes con ampliación de intervalo posológico con Adalimumab o Etanercept, hemos planteado la realización de este proyecto de investigación cuyo objetivo es buscar biomarcadores de respuesta en pacientes con AR, EA o APs que inicien un régimen de espaciamiento de dosis.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La hipótesis de este proyecto de investigación se basa en los siguientes antecedentes:

1. Los pacientes con enfermedades reumáticas tales como la AR, la EA o la APs en tratamiento con Adalimumab o Etanercept muestran una variabilidad interindividual significativa en su respuesta clínica debido a la naturaleza polifenotípica de estas enfermedades.
2. La evidencia científica muestra que el análisis farmacocinético de las concentraciones séricas de Adalimumab y Etanercept puede ayudar a controlar la efectividad del tratamiento en pacientes con enfermedades reumáticas.
3. Existe una evidencia creciente del papel de diferentes variaciones genéticas en la efectividad de Adalimumab y Etanercept, lo que puede explicar, en parte, la progresión de la enfermedad o la remisión clínica de las enfermedades reumáticas.
4. La concentración de citoquinas proinflamatorias, citoquinas antiinflamatorias y metaloproteinasas, así como la actividad de células inflamatorias, en los pacientes con enfermedades sistémicas inflamatorias como las enfermedades reumáticas se relacionan con la actividad de la enfermedad y el pronóstico.
5. Aquellos pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con terapia anti-TNF- α y en remisión clínica crónica de la enfermedad son susceptibles de retirar temporalmente o aumentar el intervalo posológico de la terapia anti-TNF- α , aumentando así la eficiencia de la terapia, reducción del coste asociado y mejora de

la calidad de vida del paciente. Sin embargo, no hay evidencia objetiva de predecir qué pacientes podrían beneficiarse de este ajuste de dosis.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se establece la hipótesis de este proyecto de investigación:

El análisis de biomarcadores farmacocinéticos, farmacogenéticos, el estudio de la actividad celular inflamatoria, los niveles de citoquinas y metaloproteinasas y las características clínicas de los pacientes con AR, EA o APs son herramientas útiles para seleccionar qué pacientes en tratamiento con Adalimumab o Etanercept, que se encuentren en fase de remisión clínica, pueden beneficiarse de la puesta en marcha de un régimen de ampliación del intervalo posológico.

2.2. Objetivos

El objetivo de este trabajo de investigación es la búsqueda de biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento farmacológico con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico en pacientes con AR, EA o APs que se encuentren en remisión clínica de su enfermedad de manera prolongada.

Para alcanzar dicho objetivo se han establecido los siguientes subestudios:

1. Análisis del tiempo que los sujetos del estudio se mantienen en remisión clínica.
2. Análisis de las características demográficas y las características clínicas basales de los sujetos del estudio como factores predictores de respuesta al tratamiento farmacológico con Adalimumab o Etanercept tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.
3. Análisis de los parámetros de evolución clínica en cuanto a parámetros analíticos, pruebas de imagen e índices de la actividad de la enfermedad de los sujetos del estudio como factores predictores de respuesta al tratamiento farmacológico con Adalimumab o Etanercept tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.
4. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept de los sujetos del estudio como factor predictor de respuesta al tratamiento farmacológico tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.
5. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept de los sujetos del estudio como factor predictor de respuesta al tratamiento farmacológico tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.
6. Análisis de las concentraciones séricas de citoquinas y metaloproteinasas de los sujetos del estudio como factores predictores de respuesta al tratamiento

farmacológico con Adalimumab o Etanercept tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.

7. Análisis del nivel de activación de células mononucleares de sangre periférica de los sujetos del estudio como factor predictor de respuesta al tratamiento farmacológico con Adalimumab o Etanercept tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.
8. Análisis del perfil farmacogenético de los sujetos del estudio como factor predictor de respuesta al tratamiento farmacológico con Adalimumab o Etanercept tras instaurarse un régimen de ampliación de intervalo posológico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Material

3.1.1. Sujetos del estudio

Todos los sujetos del estudio estaban asignados al servicio de Reumatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) perteneciente al departamento de salud 9 de la Comunidad Valenciana: Valencia-Hospital General. La inclusión de sujetos en el estudio fue realizada por el personal del servicio de Reumatología del CHGUV.

Los sujetos que se incluyeron en este proyecto de investigación fueron pacientes diagnosticados de AR, EA o APs que se encontraban en tratamiento con Adalimumab (40 mg / 14 días) o Etanercept (50 mg / 7 días) y que se encontraban en remisión clínica de su enfermedad reumática durante al menos 52 semanas previas al inicio del estudio. A la hora de seleccionar que pacientes se incluirían en este estudio se decidió incluir únicamente los pacientes en tratamiento con Adalimumab y Etanercept debido a que este grupo de pacientes, antes de iniciar el estudio, suponían más del 85 % de pacientes candidatos a la instauración de un régimen de ampliación de intervalo posológico.

Los criterios de inclusión de los sujetos del estudio se detallan a continuación en la tabla 28:

Tabla 28. Criterios de inclusión en el estudio.

ENFERMEDAD REUMÁTICA	EDAD	TRATAMIENTO	ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	ACEPTACIÓN DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO	FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO
Artritis reumatoide	≥ 18 años	Adalimumab 40 mg / 14 días o Etanercept 50 mg / 7 días	DAS28-PCR < 2,6 (52 semanas previas)	Sí	Sí
Espondilitis anquilosante	≥ 18 años	Adalimumab 40 mg / 14 días o Etanercept 50 mg / 7 días	BASDAI < 4 (52 semanas previas)	Sí	Sí
Artritis psoriásica	≥ 18 años	Adalimumab 40 mg / 14 días o Etanercept 50 mg / 7 días	APs periférica: DAS28-PCR < 2,6 (52 semanas previas) APs axial: BASDAI < 4 (52 semanas previas)	Sí	Sí

Los criterios de abandono de los sujetos del estudio, bien por progresión de la enfermedad reumática o bien por la no administración de una dosis de fármaco biológico a lo largo del estudio, se detallan a continuación en la tabla 29:

Tabla 29. Criterios de abandono durante el estudio.

ENFERMEDAD REUMÁTICA	PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA	NO ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO BIOLÓGICO
Artritis reumatoide	DAS28-PCR ≥ 2,6 y/o progresión significativa de la enfermedad en pruebas de imagen	Situación clínica que no permita la administración de una dosis de Adalimumab o Etanercept (riesgo de infecciones (tuberculosis), cáncer, enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos, embarazadas y/o en periodo de lactancia)
Espondilitis anquilosante	BASDAI ≥ 4 y/o progresión significativa de la enfermedad en pruebas de imagen	
Artritis psoriásica	APs periférica: DAS28-PCR ≥ 2,6 y/o progresión significativa de la enfermedad en pruebas de imagen APs axial: BASDAI ≥ 4 y/o progresión significativa de la enfermedad en pruebas de imagen	

3.1.2. Muestras biológicas

Para llevar a cabo los diferentes subestudios de este proyecto de investigación fue necesaria la extracción de sangre venosa periférica, extrayéndose un total de cinco muestras sanguíneas por cada sujeto del estudio, coincidiendo con los meses 0, 6, 12, 18 y 24 (o al finalizar el régimen de espaciamento de dosis por empeoramiento clínico del sujeto). En cada una de las cinco extracciones de sangre venosa periférica, se empleó la técnica rutinaria de extracción en analíticas de control, obteniéndose un total de 26 ml de sangre venosa periférica en la primera extracción (13 mL se procesaban en el servicio de Análisis clínicos del CHGUV y 13 mL se procesaban en la Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia (FIHGUV)). En cada una de las siguientes cuatro extracciones de sangre venosa periférica (meses 6, 12, 18 y 24) se obtuvieron 18 mL por cada sujeto del estudio ya que el aislamiento de células mononucleares de sangre periférica y el genotipado se realizaron únicamente con la primera muestra extraída (13 mL se procesaban en el servicio de Análisis clínicos del CHGUV y 5 mL se procesaban en la FIHGUV).

La extracción de las muestras de sangre venosa periférica fue llevada a cabo por el personal de enfermería del servicio de Reumatología del CHGUV en una sala del propio servicio acondicionada para realizar dichas extracciones. Las extracciones de las muestras de sangre venosa periférica se realizaron el día antes de la administración de la dosis de Adalimumab o Etanercept correspondiente (concentración sérica valle).

A continuación se detallan los tubos utilizados en cada extracción de sangre venosa periférica y los mL requeridos para cada tubo analítico:

1. Tubos procesados en el servicio de Análisis clínicos del CHGUV:

- Un tubo de tapón color amarillo con gel separador (FR, LDL, y proteína C reactiva):

5 mL.

- Un tubo de tapón color lila con EDTA (linfocitos, monocitos, plaquetas y VSG):

3 mL.

- Un tubo de tapón color rojo con activador de coagulación con silicón (ACPA):

5 mL.

2. Tubos procesados en la FIHGUV:

- Dos tubos de tapón color lila con EDTA (aislamiento de células mononucleares de sangre periférica y genotipado) (sólo en la primera extracción):

5 mL (aislamiento de células mononucleares) y 3 mL (genotipado).

- Un tubo de tapón color rojo con activador de coagulación con silicón (Adalimumab, Etanercept, anticuerpos anti-Adalimumab, anticuerpos anti-Etanercept, citoquinas y metaloproteinasas):

5 mL.

El aislamiento de células mononucleares de sangre periférica se realizó inmediatamente después de realizar la extracción de sangre venosa periférica con el tubo de tapón color lila con EDTA (5 mL). Después de realizar el aislamiento de las células mononucleares de sangre periférica, éstas se congelaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se almacenaron hasta su posterior procesamiento.

Para el genotipado se utilizó el otro tubo de tapón color lila con EDTA (3 mL), se congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se almacenó hasta su posterior procesamiento.

Para la determinación de Adalimumab, Etanercept, anticuerpos anti-Adalimumab, anticuerpos anti-Etanercept, citoquinas y metaloproteinasas, inmediatamente después de realizar la extracción de sangre venosa periférica se centrifugó, utilizando una centrífuga de sobremesa, el tubo de tapón color rojo con activador de coagulación con silicón para obtener el suero (2.000 revoluciones por minuto (RPM) durante 10 minutos). Dicho suero se congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se almacenó hasta su posterior procesamiento.

3.1.3. Kits y reactivos

Los kits y reactivos que se utilizaron para la determinación de concentraciones séricas de Adalimumab, Etanercept, anticuerpos anti-Adalimumab y anticuerpos anti-Etanercept se muestran en la tabla 30:

Tabla 30. Kits y reactivos utilizados para la determinación de concentraciones séricas de Adalimumab, Etanercept, anticuerpos anti-Adalimumab y anticuerpos anti-Etanercept.

KIT UTILIZADO	FUNCIÓN	CASA COMERCIAL Y REFERENCIA
Lisa-Tracker Adalimumab	Determinación de concentración sérica de Adalimumab	Theradiag® Ref. LTA 002-96
Lisa-Tracker Etanercept	Determinación de concentración sérica de Etanercept	Theradiag® Ref. LTE 002-96
Lisa-Tracker anti-Adalimumab	Determinación de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab	Theradiag® Ref. LTA 003-96
Lisa-Tracker anti-Etanercept	Determinación de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept	Theradiag® Ref. LTE 003-96



Figura 35. Ejemplo de Lisa-Tracker drug de Theradiag® (689).

Los kits y reactivos que se utilizaron para la determinación de concentraciones séricas de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9 e IL-10 se muestran en la tabla 31:

Tabla 31. Kits y reactivos utilizados para la determinación de concentraciones séricas de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9 e IL-10.

KIT UTILIZADO	FUNCIÓN	CASA COMERCIAL Y REFERENCIA
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS		
Human TNF-a ELISA Kit	Determinación de concentración sérica de TNF- α	Invitrogen by Thermo Fisher Scientific ® Ref. KHC3011
Human IL-6 ELISA Kit	Determinación de concentración sérica de IL-6	Invitrogen by Thermo Fisher Scientific ® Ref. EH2IL6
Human IL-8 ELISA Kit	Determinación de concentración sérica de IL-8	Invitrogen by Thermo Fisher Scientific ® Ref. KHC0081
METALOPROTEINASAS		
Human MMP9 ELISA Kit	Determinación de concentración sérica de MMP9	Invitrogen by Thermo Fisher Scientific ® Ref. BMS2016
CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS		
Human IL-10 ELISA Kit	Determinación de concentración sérica de IL-10	Invitrogen by Thermo Fisher Scientific ® Ref. KHC0101



Figura 36. Ejemplo de Human cytokine ELISA Kit de Invitrogen by Thermo Fisher Scientific® (690).

Los kits y reactivos que se utilizaron para la extracción y amplificación de ADN y en la transcripción de ARN a ADN se detallan en la tabla 32:

Tabla 32. Kits y reactivos que se utilizaron para la extracción y amplificación de ADN y en la transcripción de ARN a ADN.

KIT UTILIZADO	FUNCIÓN	CASA COMERCIAL Y REFERENCIA
ADN QiA amp ADN-Blood Mini-Kit (250)	Extracción de ADN en sangre venosa	QiAgen ® Ref. 51106
Tampón de lisis para la purificación de ácidos nucleicos (<i>Nucleic Acid Purification Lysis Solution</i>)	Extracción de ADN y ARN en sangre venosa	Applied Biosystems ® Ref. 4305895
TaqMan GTX Expression Master Mix	Amplificación de ADN y ADNc por <i>PCR</i> real time	Applied Biosystems ® Ref. 4369016
Taq Man reverse transcription reagents	Transcripción de ARN a ADNc	Applied Biosystems ® Ref. 4306974



Figura 37. Ejemplo de ADN QiA amp ADN-Blood Mini-Kit de QiAgen ® (691).



Figura 38. Ejemplo de Nucleic Acid Extraction Kit de Applied Biosystems ® (690).



Figura 39. Ejemplo de Taq Man GTX Expression Master Mix de Applied Biosystems ® (690).



Figura 40. Ejemplo de Taq Man reverse transcription reagents de Applied Biosystems ® (690).

3.2. Métodos

3.2.1. Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación se ha basado en la realización de un estudio posautorización observacional de seguimiento prospectivo con medicamentos (EPA-SP) unicéntrico de 4 años de duración (enero de 2014 a enero de 2018) realizado en el CHGUV.

Este proyecto de investigación se inició el 1 de enero de 2014, el periodo de inclusión de sujetos en el estudio comenzó el 1 de enero de 2014 y finalizó el 31 de enero de 2016 (total de periodo de inclusión 2 años (24 meses)) y el periodo de seguimiento clínico fue de 2 años (24 meses) para cada sujeto iniciándose el primer día de inclusión de sujetos en el estudio (1 de enero de 2014) y finalizándose a los 2 años (24 meses) de la inclusión del último sujeto en el estudio (31 de enero de 2018) (total de periodo de seguimiento clínico 4 años) (Tabla 33).

Tabla 33. Marco temporal del estudio.

INICIO DEL ESTUDIO	PERIODO DE INCLUSIÓN	PERIODO DE SEGUIMIENTO CLÍNICO
Enero 2014	Enero 2014 a Enero 2016	Enero 2014 a Enero 2018

Los servicios principales implicados en la realización de dicho estudio fueron el servicio de Farmacia y el servicio de Reumatología del CHGUV, localizados ambos en el pabellón B del CHGUV (Av. de les Tres Creus, n. 2, 46014 Valencia, Valencia, España).

Los sujetos del estudio fueron informados y reclutados por el servicio de Reumatología del CHGUV. Todos ellos fueron informados por escrito y verbalmente (Hoja de información al paciente (Anexo I)) y firmaron el consentimiento informado (Anexo II).

El diagnóstico, tratamiento, selección y seguimiento clínico de los pacientes fue llevado a cabo por el personal investigador del servicio de Reumatología según práctica clínica habitual.

La extracción de las muestras de sangre venosa periférica fue llevada a cabo por el personal de enfermería del servicio de Reumatología.

Las determinaciones de concentraciones séricas de Adalimumab y Etanercept, concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept, concentraciones séricas de citoquinas proinflamatorias, antiinflamatorias y metaloproteinasas, el aislamiento y cuantificación de la activación de células mononucleares de sangre periférica y la obtención de leucocitos para aislar ADN para realizar posteriormente el estudio de genotipado fue llevado a cabo por el personal investigador del servicio de Farmacia con la ayuda del personal de la FIHGUV.

El análisis del genotipado se externalizó y se realizó en el Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA (Av. de Menéndez y Pelayo, n.4, 46010 Valencia, Valencia, España).

Los otros servicios del CHGUV implicados en el estudio, aunque en menor medida, fueron el servicio de Análisis Clínicos que se encargó de realizar las técnicas analíticas rutinarias de los sujetos del estudio y el servicio de Radiología General que se encargó de realizar las pruebas de imagen de los sujetos del estudio. Ambos servicios se encuentran localizados en el pabellón A del CHGUV.

Antes de iniciar el estudio, los pacientes incluidos en dicho estudio y diagnosticados de AR, EA o APs estuvieron en tratamiento con Adalimumab o Etanercept en monoterapia o en combinación con FAME en régimen de dosis habitual contemplada en ficha técnica (Adalimumab 40 mg / 14 días o Etanercept 50 mg / 7 días) durante al menos 52 semanas en situación de remisión clínica de su enfermedad reumática, de acuerdo con los criterios establecidos por el PAISE (Programa de medicamentos de alto impacto sanitario y/o terapéutico) de reumatología de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunidad Valenciana (Anexo III). Al iniciar el estudio, y cumpliendo como mínimo las 52 semanas en remisión clínica, los sujetos del estudio modificaron su régimen de dosis habitual contemplada en ficha técnica a un régimen de ampliación de intervalo posológico (Adalimumab 40 mg / 21 días o Etanercept 50 mg / 10 días) hasta finalizar 2 años (24 meses) de seguimiento clínico o hasta que apareciese progresión de la enfermedad reumática (medido por los índices de la actividad de la enfermedad o al aparecer progresión radiológica significativa, momento en el que los sujetos volvieron al régimen de dosis habitual contemplada en ficha técnica (Adalimumab 40 mg / 14 días o Etanercept 50 mg / 7 días)). Las pautas posológicas utilizadas antes de iniciar el estudio y durante el estudio se detallan en la tabla 34:

Tabla 34. Pauta posológica de Adalimumab y Etanercept antes y durante el estudio.

MEDICAMENTO	PAUTA POSOLÓGICA ANTES DEL ESTUDIO	PAUTA POSOLÓGICA DURANTE EL ESTUDIO
Adalimumab 40 mg (Humira®)	40 mg / 14 días	40 mg / 21 días
Etanercept 50 mg (Enbrel®)	50 mg / 7 días	50 mg / 10 días

A la hora de realizar el análisis de los resultados del estudio los sujetos se clasificaron según su patología reumática (AR, EA, APs) y según su actividad de la enfermedad (remisión, recaída) a diferentes tiempos a lo largo del estudio (tiempos 0, 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio del estudio). Particularmente, en el análisis farmacocinético de concentraciones séricas de Adalimumab o Etanercept y de anticuerpos anti-Adalimumab o anti-Etanercept los sujetos del estudio también se clasificaron según su fármaco biológico utilizado.

3.2.1.1. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base al registro informático en las bases de datos y revisión de la historia clínica electrónica de pacientes del servicio de Reumatología del CHGUV con diagnóstico de AR, EA o APs que se encontrasen en tratamiento con Adalimumab o Etanercept y que estuviesen en remisión clínica de su enfermedad reumática durante al menos las 52 semanas previas a la inclusión en el estudio. Al tratarse de un estudio piloto, sin antecedentes previos, y debido a las características inherentes al diseño del estudio, no se pudo calcular el tamaño muestral.

3.2.2. Subestudios y variables

Para la realización de este proyecto de investigación se llevaron a cabo ocho subestudios cuya metodología se encuentra detallada en este apartado. Los datos obtenidos a lo largo del estudio se recogieron en un primer momento en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo IV) y, posteriormente, se transcribieron a una base de datos informatizada elaborada con el programa informático *Excel para Mac versión 16.34. de Microsoft®*.

1. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico

- Descripción:

A lo largo del estudio se realizó una revisión de la historia clínica electrónica de todos los sujetos para recoger el tiempo que los sujetos del estudio se mantenían en remisión clínica de su enfermedad reumática y por lo tanto se mantenían con el régimen de ampliación de intervalo posológico.

- Tiempos:

0, 6, 12, 18 y 24 meses (o al abandonar el estudio).

- Variables:

Tiempo en remisión clínica (meses).

- Metodología:

Se revisó la historia clínica electrónica de los sujetos del estudio en el CHGUV.

2. Análisis de las características demográficas y las características clínicas basales

- Descripción:

Al inicio del estudio se realizó una revisión de la historia clínica electrónica de los sujetos del estudio para recoger datos demográficos y características clínicas.

- Tiempos:

0 meses.

- Variables:

Edad (años), sexo (hombre/mujer), índice de masa corporal (Kg/m²), fumador (sí/no), número paquetes de tabaco/año (paquetes/año = 1 año de fumar 20 cigarrillos/día), años de enfermedad (años), años de tratamiento anti-TNF- α (años), utilización previa de otros tratamientos anti-TNF- α (sí/no), tratamiento concomitante para la enfermedad reumática (FAME, corticoide, AINE) (sí/no), tipo de afectación reumática (axial, periférica, axial y periférica), manifestaciones extraarticulares previas (sí/no) (nódulos reumatoideos, vasculitis, manifestaciones cardiovasculares, alteraciones oculares, alteraciones pulmonares, alteraciones renales) y HLA B-27 (positivo/negativo).

- Metodología:

Se revisó la historia clínica electrónica de los sujetos del estudio en el CHGUV.

3. Análisis de los parámetros de evolución clínica en cuanto a parámetros analíticos, pruebas de imagen e índices de la actividad de la enfermedad

- Descripción:

A lo largo del estudio se realizó una revisión de la historia clínica electrónica de todos los sujetos para recoger datos de parámetros analíticos, pruebas de imagen e índices de la actividad de la enfermedad para analizar la evolución de la actividad de la enfermedad reumática.

- Tiempos:

0, 6, 12, 18 y 24 meses (o al abandonar el estudio).

Las pruebas de imagen se realizaron a los 0, 12 y 24 meses.

- Variables:

-Variables en Artritis reumatoide:

- Parámetros analíticos en sangre en AR:

Concentración de linfocitos [1,5-4,0 ($10^9/L$)], concentración de monocitos [0,2-0,8 ($10^9/L$)], concentración de plaquetas [135,0-350,0 ($10^9/L$)], velocidad de sedimentación globular (VSG) [1,0-20,0 (mm/h)], lipoproteína de baja densidad (LDL) [0,0-130,0 (mg/dL)], proteína C reactiva (PCR) [0,0-0,5 (mg/dL)], factor reumatoide (FR) [0,0-14,0 (U/L)] y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) [0,0-5,28 (U/L)].

- Pruebas de imagen en Artritis reumatoide:
1. Radiografía simple de manos, muñecas y pies (Figura 41): para analizar la evolución radiológica de las articulaciones de los sujetos del estudio con AR se empleó la escala validada *Simple Erosion Narrowing Score* (SENS). Esta escala evalúa la erosión y la disminución del espacio articular (DEA) en 44 articulaciones de manos (32 articulaciones) y pies (12 articulaciones). En caso de presentar erosiones se asignaba un punto a cada articulación (no importando la magnitud) y un punto en caso de DEA (independientemente del grado). La puntuación de la escala SENS está comprendida entre 0 y 86 puntos.



Figura 41. Valoración radiológica utilizando la escala SENS de articulaciones del pie izquierdo de un paciente con artritis reumatoide (692).

2. Ultrasonografía Doppler de manos, muñecas y pies (Figura 42): para analizar la evolución de las articulaciones de los sujetos del estudio con AR mediante ultrasonografía Doppler se empleó la escala semicuantitativa validada *Gray Scale Ultrasonography* (US-GS). Esta escala, que va desde 0 a 3 puntos, evalúa la vascularización, sinovitis y la hipertrofia sinovial en las articulaciones. Esta escala consta de tres grados, que varían de 0 a 3 de acuerdo con la intensidad de la señal del equipo empleado: grado 0, sin señal Doppler o sin flujo vascular; grado 1, señal leve o flujo vascular leve; grado 2, señal moderada o flujo vascular moderado; y grado 3, más del 50% del área de la membrana sinovial con señal o flujo vascular severo. La puntuación de la escala US-GS está comprendida entre 0 y 3 puntos por zona anatómica estudiada.

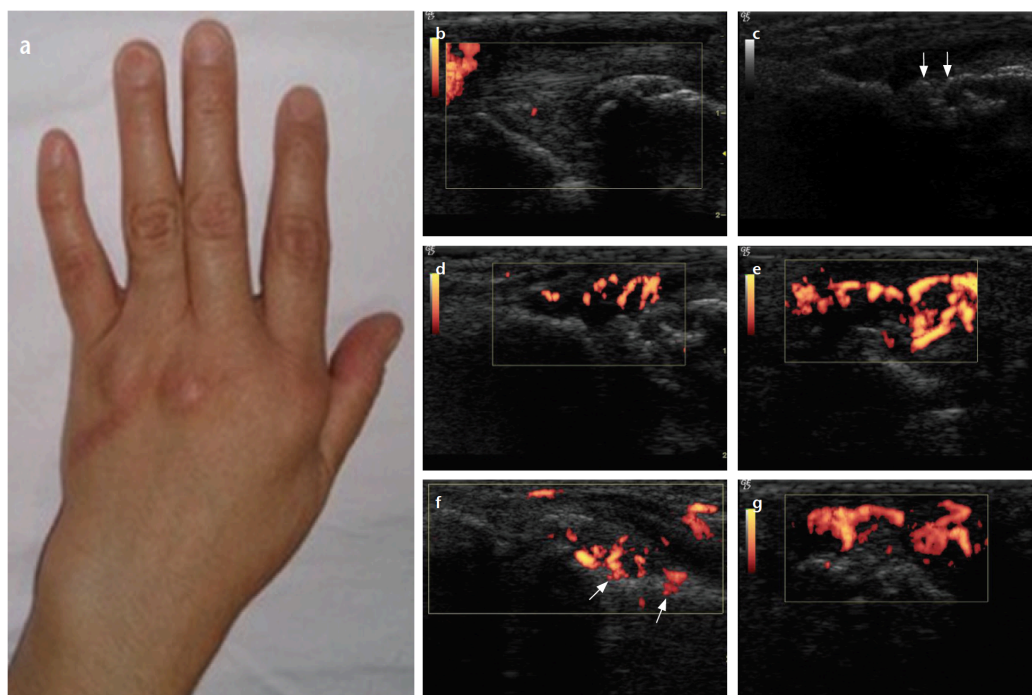


Figura 42. Imagen por ultrasonografía Doppler de mano izquierda de paciente con artritis reumatoide de 48 años (693). La fotografía de la mano izquierda (a) muestra hinchazón en la muñeca y en el segundo dedo. La imagen Doppler (b) muestra una vascularización mínimamente aumentada en la articulación ulnocarpiana izquierda (muñeca). En la imagen (c) mediante la escala GS-US se muestra irregularidad cortical (flechas) en la segunda articulación metacarpofalángica izquierda (dedo). En las imágenes Doppler (d-g) se muestra una vascularización severamente aumentada con penetración cortical (f, flechas) en la segunda articulación metacarpofalángica izquierda (dedo).

- Índices de la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide:

Para analizar la evolución de la actividad de la enfermedad de los sujetos del estudio con AR se empleó el índice validado de la actividad de la enfermedad *Disease Activity Score 28 (DAS28-PCR)*. Éste índice se obtiene mediante una

fórmula que evalúa el dolor e inflamación en 28 articulaciones (manos, muñecas, codos, hombros y rodillas), la PCR y la evaluación del estado general percibido por el paciente (Valoración Global Subjetiva (VGS)) medido a través de una escala visual analógica (EVA) (puntuación de 0 a 10):

Fórmula del DAS28-PCR (con cuatro variables):

DAS28-PCR =

$$0,56 * \sqrt{\text{NAD}28} + 0,28 * \sqrt{\text{NAT}28} + 0,014 * \text{VGS} + 0,36 * \ln(\text{PCR}+1) + 0,96$$

- NAD: número de articulaciones dolorosas
- NAT: número de articulaciones tumefactas
- PCR: proteína C reactiva
- VGS: valoración global subjetiva

La puntuación de la escala DAS28-PCR está comprendida entre 0 y 8,47 puntos donde 0 significa ausencia de actividad de la enfermedad y 8,47 significa máxima actividad de la enfermedad (Tabla 35).

Tabla 35. Relación entre la puntuación del DAS28-PCR y la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	DAS28-PCR
Remisión	< 2,6
Actividad leve	≥ 2,6 y ≤ 3,2
Actividad moderada	> 3,2 y ≤ 5,1
Actividad severa / grave	> 5,1

El cálculo del DAS28-PCR de los sujetos del estudio se realizó con la ayuda de calculadoras on-line (Figura 43).

Medida de la actividad de la enfermedad DAS28-PCR (Disease Activity Score 28 CRP)

MODO TEXTO MODO IMAGEN

RECUESTO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS

28

RECUESTO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS

28

Proteína C reactiva en mg/l

0 100

Valoración global del paciente de su estado de salud

0 100

Escala visual análoga, de 0 (el mejor posible) a 100 (el peor posible)

REALIZAR CÁLCULO

RESULTADO

PUNTUACIÓN: **8.47**

Actividad de la enfermedad grave

Figura 43. Ejemplo de calculadora on-line del DAS28-PCR (694).

Notar que en esta figura las unidades de la PCR son en mg/L
y la VGS en escala EVA va de 0 a 100.

- *Variables en Espondilitis anquilosante:*

- Parámetros analíticos en sangre en espondilitis anquilosante:

Concentración de linfocitos [1,5-4,0 ($10^9/L$)], concentración de monocitos [0,2-0,8 ($10^9/L$)], concentración de plaquetas [135,0-350,0 ($10^9/L$)], velocidad de sedimentación globular (VSG) [1,0-20,0 (mm/h)], lipoproteína de baja densidad (LDL) [0,0-130,0 (mg/dL)] y proteína C reactiva (PCR) [0,0-0,5 (mg/dL)].

- Pruebas de imagen en espondilitis anquilosante:

1. Radiografía simple de columna vertebral y pelvis (Figura 44): para analizar la evolución radiológica de los sujetos del estudio con EA se empleó la escala validada *total Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI total). Esta escala evalúa la columna cervical, la columna lumbar y las caderas. Se da una puntuación de 0 a 4 según el grado de lesiones que se observan (0, normal; 1, sospechoso o sin cambios definidos; 2, presencia de alguna erosión, cuadratura o esclerosis con o sin sindesmofitos en dos vértebras o menos; 3, sindesmofitos en tres vértebras o más con o sin fusión de dos vértebras; 4, severo o con fusión de más de tres vértebras). La puntuación de la escala BASRI total está comprendida entre 0 y 12 puntos (16 puntos contando las caderas).

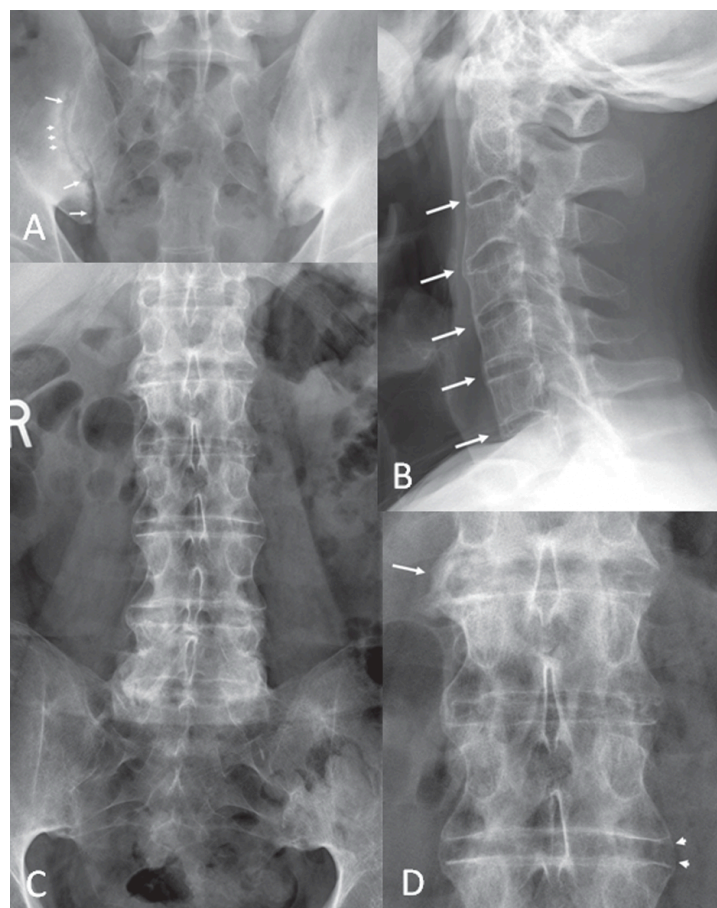


Figura 44. Imagen radiológica de articulaciones sacroilíacas y columna vertebral de pacientes con espondilitis anquilosante (695). En la imagen (a) podemos ver una radiografía de las articulaciones sacroilíacas en un paciente de 23 años con EA. Se observan erosiones bilaterales y focos discretos de pérdida de hueso subcondral y espacio articular aparentemente ensanchado en algunas áreas (flechas) además de aparecer en la imagen radiológica mala definición del margen articular en otras áreas (puntas de flecha). En las imágenes (b - d) se muestran imágenes radiológicas de la columna vertebral de un paciente con EA de 47 años con anquilosis generalizada. En la imagen (b) de la columna vertebral cervical se puede observar la formación de sindesmofitos que han causado la anquilosis. En las imágenes (c y d) de la columna vertebral lumbar se muestra un nivel de anquilosis similar a la columna vertebral cervical. Las articulaciones sacroilíacas aparecen completamente fusionadas.

2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de columna vertebral y pelvis (Figuras 45 y 46): para analizar la evolución mediante RMN de los sujetos del estudio con EA se empleó la escala validada *Spondyloarthritis Research Consortium Canada total score* (SPARCC total). Esta escala evalúa la intensidad de imagen, la presencia de edema y la profundidad del edema en los 6 discos vertebrales más afectados de toda la columna. La puntuación máxima para la intensidad de la señal es de 12 puntos por cada disco vertebral (72 puntos). Para la presencia de edema la puntuación máxima es de 3 puntos por disco vertebral (18 puntos). Y para la profundidad del edema la puntuación máxima es de 3 puntos por disco vertebral (18 puntos). Por lo tanto, la puntuación de la escala SPARCC total está comprendida entre 0 y 108 puntos.



Figura 45. Imagen por resonancia magnética nuclear de columna vertebral lumbar y torácica en paciente de 27 años con espondilitis anquilosante (695). Las imágenes muestran múltiples focos inflamatorios en las esquinas posteriores de los cuerpos vertebrales (Imagen (A); flechas). En la imagen (B) se pueden ver numerosas lesiones inflamatorias y anquilosis de los discos vertebrales que son indicativas de EA.

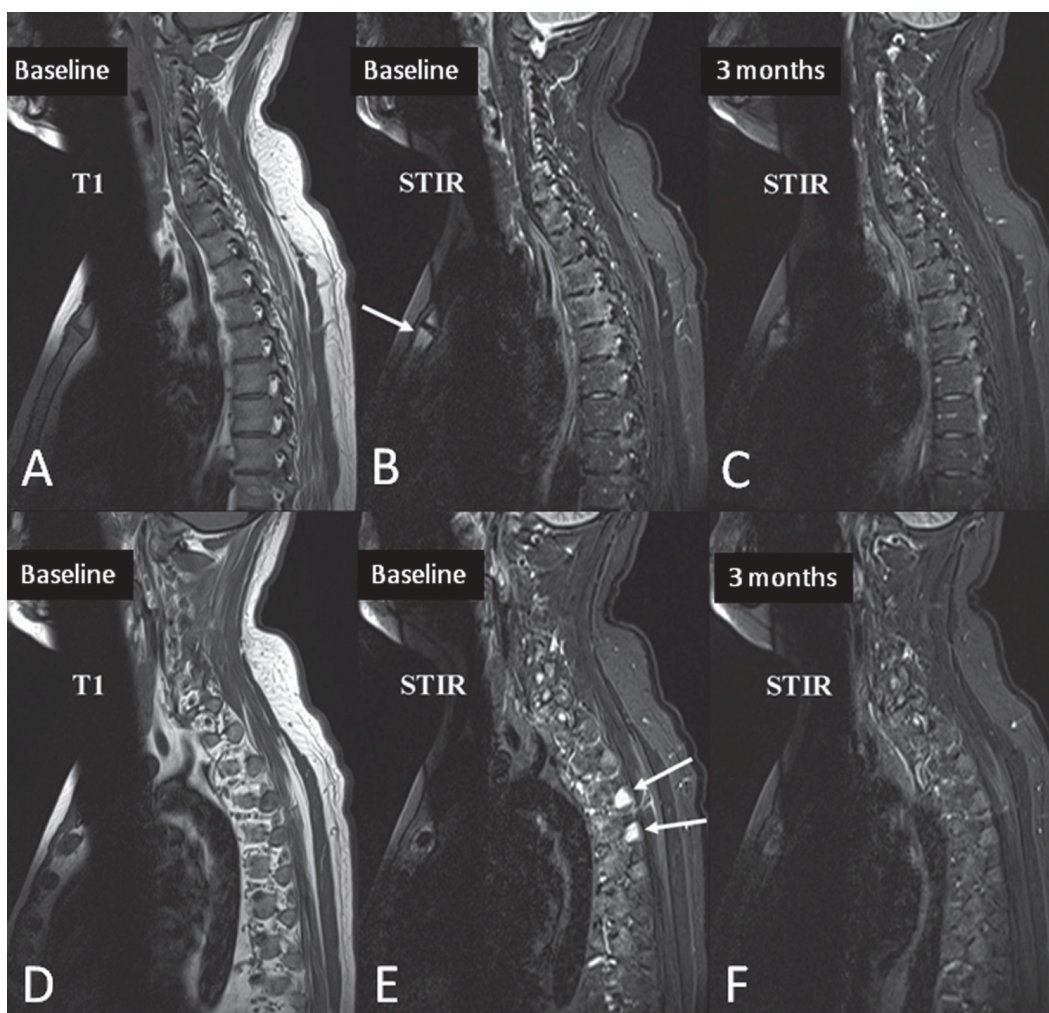


Figura 46. Imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) de columna vertebral lumbar y torácica en paciente de 29 años con espondilitis anquilosante (695). En estas imágenes se muestra una RMN de columna vertebral cervical y torácica para el estudio de presencia de edema peridiscal. Las imágenes (C) y (F) están realizadas 3 meses después del inicio de la terapia anti-TNF- α (imágenes iniciales ((A) – (B) y (D) – (E))). En las imágenes iniciales ((A) – (B) y (D) – (E)) se puede apreciar la aparición de edema óseo e inflamación en prácticamente la totalidad de los discos vertebrales torácicos. Después de la terapia anti-TNF- α , aunque todavía se pueden apreciar pequeños focos de inflamación (C) y (F), estos focos inflamatorios son significativamente menos intensos.

- Índices de la actividad de la enfermedad en espondilitis anquilosante:

Para analizar la evolución de la actividad de la enfermedad de los sujetos del estudio con EA se empleó el índice validado de la actividad de la enfermedad *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). Éste índice se obtiene mediante una fórmula que utiliza las puntuaciones de las respuestas de 6 preguntas de un cuestionario realizado a los pacientes con EA:

1. ¿Cómo describiría el nivel general de fatiga / cansancio que ha experimentado?
2. ¿Cómo describiría el nivel general de dolor de cuello, espalda o caderas que ha tenido?
3. ¿Cómo describiría el nivel general de dolor / hinchazón en las articulaciones que no son el cuello, la espalda o las caderas?
4. ¿Cómo describiría el nivel general de incomodidad que ha tenido en las áreas sensibles al tacto o a la presión?
5. ¿Cómo describiría el nivel general de incomodidad que ha tenido desde el momento en que se levanta debida a la rigidez matutina?
6. ¿Cuánto dura su rigidez matutina desde el momento en que se despierta?

Todas las preguntas se evalúan con un EVA (puntuación de 0 a 10).

Fórmula matemática del BASDAI (utiliza la puntuación de las preguntas anteriores):

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

La puntuación de la escala BASDAI está comprendida entre 0 y 10 puntos donde 0 significa ausencia de actividad de la enfermedad y 10 significa máxima actividad de la enfermedad (Tabla 36).

Tabla 36. Relación entre la puntuación del BASDAI y la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	BASDAI
Enfermedad inactiva	< 4
Enfermedad activa	≥ 4

El cálculo del BASDAI de los sujetos del estudio se realizó con la ayuda de calculadoras on-line (Figura 47).

BASDAI TEST.**The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)**

Medication

If you are currently taking medication for your AS, please give the name(s) and dose that is on the bottle/packet.

Please indicate the effectiveness of the medication in relieving your symptoms. (1 is not effective, 10 is very effective)

Please indicate your age.

Please indicate your gender(M/F).

Pain on a ten point scale (1 is none and 10 is the worst)

Please indicate your level of ability with each of the following activities during the past week.

How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced?

How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

How would you describe the overall level of discomfort you have had from any areas tender to touch or pressure?

How would you describe the overall level of discomfort you have had from the time you wake up?

How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 hr 1 hr 2 + hrs

BASDAI Score

Result: **Active Disease**

Figura 47. Ejemplo de calculadora on-line del BASDAI (696).

- *Variables en Artritis psoriásica:*

- Parámetros analíticos en sangre en artritis psoriásica:

Concentración de linfocitos [1,5-4,0 ($10^9/L$)], concentración de monocitos [0,2-0,8 ($10^9/L$)], concentración de plaquetas [135,0-350,0 ($10^9/L$)], velocidad de sedimentación globular (VSG) [1,0-20,0 (mm/h)], lipoproteína de baja densidad (LDL) [0,0-130,0 (mg/dL)] y proteína C reactiva (PCR) [0,0-0,5 (mg/dL)].

- Pruebas de imagen en artritis psoriásica:

1. Radiografía simple de manos, muñecas y pies (Figuras 48 y 49): para analizar la evolución radiológica periférica de los sujetos del estudio con APs se empleó la escala validada *Modified Sharp/Van der Heijde score for APs* (MSvdHs). Esta escala evalúa la erosión y la disminución del espacio articular en articulaciones de manos y pies. En cuanto a la puntuación por erosión de cada articulación se puntúa con un máximo de 5 puntos para las articulaciones de las manos (40 articulaciones) y con un máximo de 10 en las articulaciones de los pies (12 articulaciones). En cuanto a la puntuación por DEA de cada articulación se puntúa con un máximo de 4 puntos tanto para las articulaciones de las manos (40 articulaciones) como para las articulaciones de los pies (12 articulaciones). La puntuación de la escala MSvdHs está comprendida entre 0 y 528 puntos.



Figura 48. Imagen radiológica de articulaciones del pie izquierdo de un paciente de 58 años con artritis psoriásica (697). En estas imágenes podemos observar la evolución temporal de la progresión radiológica de las articulaciones del pie izquierdo en un paciente de 58 años con APs (1981 (a), 1988 (b), 2001 (c) hasta 2010 (d)) donde aparecen los cambios típicos del fenotipo de APs mutilante.

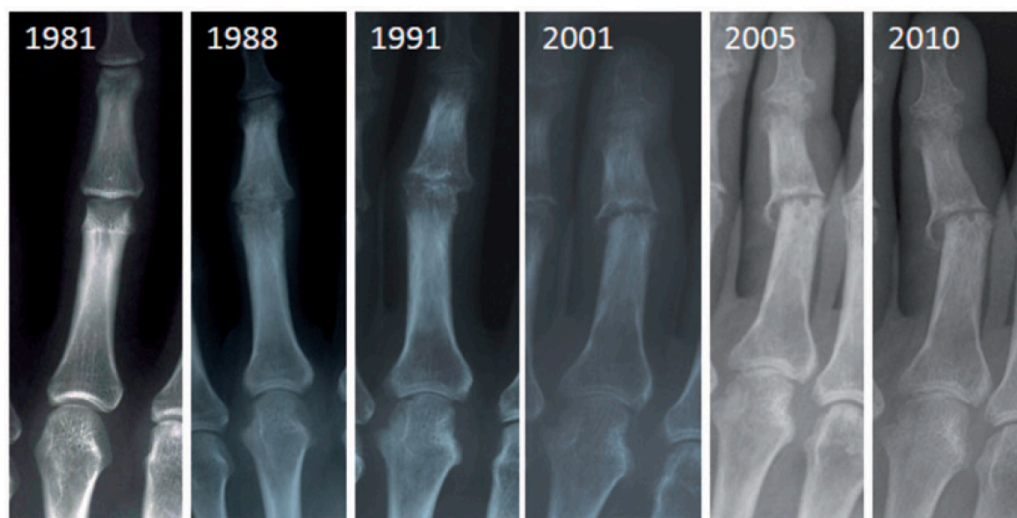


Figura 49. Imagen radiológica de articulaciones de los dedos de la mano izquierda de un paciente de 58 años con artritis psoriásica (697). En estas imágenes podemos observar la evolución temporal de la progresión radiológica de las articulaciones del tercer dedo de la mano izquierda de un paciente de 58 años con APs (1981-2010) donde aparecen los cambios típicos del fenotipo de APs mutilante con la presencia de dactilitis.

2. Radiografía de columna vertebral y pelvis (Figura 50): para analizar la evolución radiológica axial de los sujetos del estudio con APs se empleó la escala validada *Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index* (PASRI). Esta escala evalúa la erosión, esclerosis, desplazamiento de la articulación y la aparición de sindesmofitos en articulaciones de columna cervical, lumbar y sacroilíacas. La columna cervical tiene una puntuación máxima de 28 puntos, la columna lumbar tiene una puntuación máxima de 36 puntos y las articulaciones sacroilíacas tienen una puntuación máxima de 8 puntos. La puntuación de la escala PASRI está comprendida entre 0 y 72 puntos.



Figura 50. Características radiográficas de la artritis psoriásica (389). La imagen D muestra sindesmofitos que afectan a la columna cervical, con anquilosis de las articulaciones facetarias (flecha). La imagen E muestra sacroileítis bilateral de grado 3. La imagen F muestra un sindesmofito paramarginal que une las vértebras lumbares cuarta y quinta.

3. Ultrasonografía Doppler de manos, muñecas y pies (Figura 51): para analizar la evolución de las articulaciones de los sujetos del estudio con APs mediante ultrasonografía Doppler se empleó la escala semicuantitativa validada *Gray Scale Ultrasonography (US-GS)*. Esta escala, que va desde 0 a 3 puntos, evalúa la vascularización, sinovitis y la hipertrofia sinovial en las articulaciones. Como hemos comentado anteriormente, esta escala consta de tres grados, que varían de 0 a 3 de acuerdo con la intensidad de la señal del equipo empleado: grado 0, sin flujo vascular; grado 1, flujo vascular leve; grado 2, flujo vascular moderado; y grado 3, más del 50% del área de la membrana sinovial con flujo vascular severo. La puntuación de la escala US-GS está comprendida entre 0 y 3 puntos por zona anatómica estudiada.

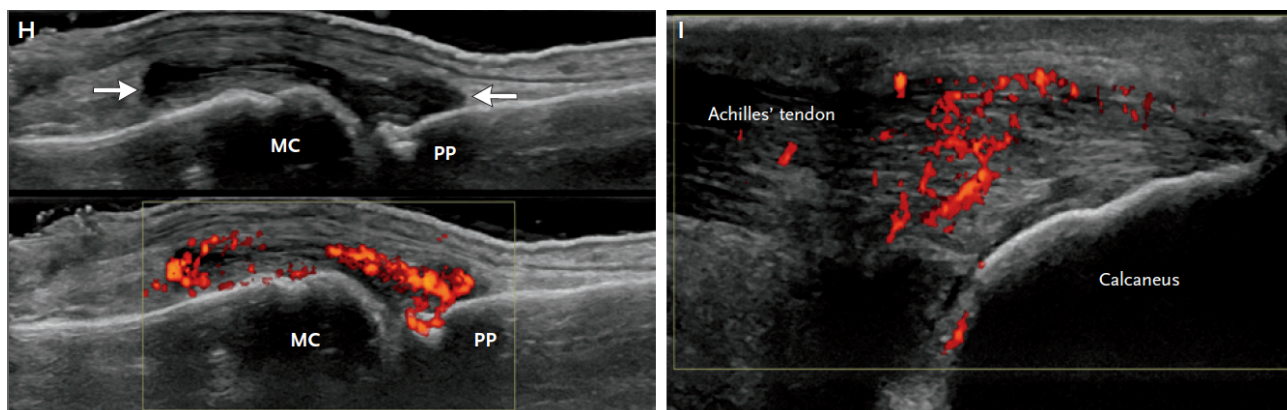


Figura 51. Características de la imagen por ultrasonografía Doppler de la artritis psoriásica (389). La imagen H en escala de grises muestra sinovitis de la articulación metacarpofalángica. La distensión de la cápsula articular es evidente (flechas). Las señales rojas confluentes (recuadro en la parte inferior de la imagen) indican hiperemia sinovial. MC denota la cabeza metacarpiana y la falange proximal PP. La imagen I muestra entesitis. Las señales rojas confluentes representan hiperemia en el tendón cerca de su inserción en el calcáneo. Normalmente, el tendón está poco vascularizado.

- Índices de la actividad de la enfermedad en artritis psoriásica:

APs periférica: para analizar la evolución de la actividad de la enfermedad de los sujetos del estudio con APs de componente periférico se empleó el índice validado de la actividad de la enfermedad *Disease Activity Score 28* (DAS28-PCR) (ya descrito anteriormente).

APs axial: para analizar la evolución de la actividad de la enfermedad de los sujetos del estudio con APs axial se empleó el índice validado de la actividad de la enfermedad *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) (ya descrito anteriormente).

Nota: el *psoriasis area and severity index* (PASI), índice que evalúa la afectación cutánea en sujetos con componente psoriásico, no se incorporó finalmente en los resultados del estudio ya que ningún sujeto con APs presentó empeoramiento clínico a nivel cutáneo.

- *Metodología:*

Se revisó la historia clínica electrónica de los sujetos del estudio en el CHGUV para recopilar todos los datos de este subestudio:

Para las pruebas analíticas se realizaron las técnicas analíticas habituales empleadas en el servicio de Análisis Clínicos del CHGUV.

Para las pruebas de imagen se realizaron las técnicas de imagen habituales empleadas en el servicio de Radiología General del CHGUV.

Para los índices de la actividad de la enfermedad el personal investigador del servicio de Reumatología del CHGUV utilizó calculadoras on-line.

4. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept

- Descripción:

A lo largo del estudio se realizaron técnicas de cuantificación de concentraciones séricas de Adalimumab y de Etanercept en todos los sujetos del estudio con el objetivo de analizar la relación entre la concentración sérica de Adalimumab y de Etanercept a lo largo del estudio y la evolución de la actividad de la enfermedad reumática.

- Tiempos:

0, 6, 12, 18 y 24 meses (o al abandonar el estudio).

- Variables:

Concentración sérica de Adalimumab ($\mu\text{g/mL}$) y concentración sérica de Etanercept ($\mu\text{g/mL}$).

- Metodología:

-Técnica analítica:

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de determinación cuantitativa de Adalimumab en muestras de suero.

- *Material incluido en el kit comercial:*

- 1 microplato con tiras de micropocillos azules desprendibles individuales recubiertos con TNF- α humano.
- 5 viales de concentraciones estándar de Adalimumab (0; 0,25; 1; 4 y 8 $\mu\text{g/mL}$).
- 1 vial con control positivo de Adalimumab (0,35 - 1,10 $\mu\text{g/mL}$).
- 1 vial con anticuerpo policlonal conjugado con biotina con actividad frente a Adalimumab.
- 1 vial con conjugado de estreptavidina marcada con peroxidasa de rábano picante (HRP).
- 1 vial con tampón fosfato Tween pH 7,2 (TDL).
- 1 vial con solución de sustrato TMB (tetrametil-bencidina).
- 1 vial con solución de parada de la reacción (Ácido sulfúrico (0,25M)).

- *Otro material no incluido en el kit comercial:*

- Agua destilada.
- Pipetas de precisión.
- Micropipeta multicanal ajustable con puntas desechables.
- Soporte de micropipeta multicanal.
- Agitador vórtex.
- Vasos, matraces y tubos de ensayo necesarios para la preparación de reactivos.

- Dispositivo para la utilización de la solución de lavado (botella de lavado multicanal o sistema de lavado automático).
- Papel absorbente.
- Lector de micropocillos capaz de leer a 450 nm (espectrofotómetro ultravioleta-visible).
- Calculadora estadística con programa para realizar análisis de regresión.

- Preparación de los reactivos:

- Solución tampón de lavado (TDL):

Diluir concentrado de tampón de lavado en agua destilada 1:10.

- Muestras y control positivo de Adalimumab:

Diluir las muestras y el control positivo en solución de tampón de lavado (TDL) 1:101 (Ejemplo: 10 μ L de muestra + 1 mL de TDL).

- Estándares de Adalimumab:

Tener los estándares de Adalimumab preparados (ready-to-use).

- Anticuerpo biotilado:

Tener el anticuerpo biotilado preparado (ready-to-use).

- Conjugado de estreptavidina-HRP.

Tener el conjugado de estreptavidina-HRP preparado (ready-to-use).

- Substrato TMB:

Tener el substrato TMB preparado (ready-to-use).

- Protocolo de la técnica analítica:

1. Determinar la cantidad de tiras de micropocillos requeridas.
2. Incubación y lavado de las muestras, control positivo y estándares:
Poner 100 μL de muestras, control positivo y estándares en cada micropocillo. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Eliminar el contenido de los micropocillos por inversión rápida. Lavar 3 veces con 300 μL de TDL. Secar la placa golpeándolo suavemente contra un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido.
3. Incubación y lavado del anticuerpo biotinilado:
Poner 100 μL de anticuerpo biotinilado en cada micropocillo. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente (18° C – 25 °C). Eliminar el contenido de los micropocillos por inversión rápida. Lavar 3 veces con 300 μL de TDL. Secar la placa golpeándolo suavemente contra un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido.
4. Incubación y lavado del conjugado de estreptavidina-HRP:
Poner 100 μL de conjugado en cada micropocillo. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Eliminar el contenido de los micropocillos por inversión rápida. Lavar 3 veces con 300 μL de TDL. Secar la placa golpeándolo suavemente contra un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido.

5. Incubación del substrato TMB:

Poner 100 μL de substrato en cada micropocillo. Incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente (18 °C - 25° C) protegido de la luz.

6. Parar la reacción:

Poner 100 μL de solución de parada en cada micropocillo.

Tabla 37. Ejemplo de disposición final de los micropocillos del kit ELISA para la determinación de Adalimumab.

	1	2	3	4
A	Estándar 1 8,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Muestra 3	Muestra 11	Muestra 19
B	Estándar 2 4,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Muestra 4	Muestra 12	Muestra 20
C	Estándar 3 1,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Muestra 5	Muestra 13	Muestra 21
D	Estándar 4 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Muestra 6	Muestra 14	Muestra 22
E	Estándar 5 0,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Muestra 7	Muestra 15	Muestra 23
F	Control positivo 0,35-1,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Muestra 8	Muestra 16	Muestra 24
G	Muestra 1	Muestra 9	Muestra 17	Muestra 25
H	Muestra 2	Muestra 10	Muestra 18	Muestra 26

7. Lectura:

Leer con un espectrofotómetro de ultravioleta-visible la densidad óptica de cada micropocillo a 450 nm durante los 30 minutos posteriores a la realización del kit (Figura 52).

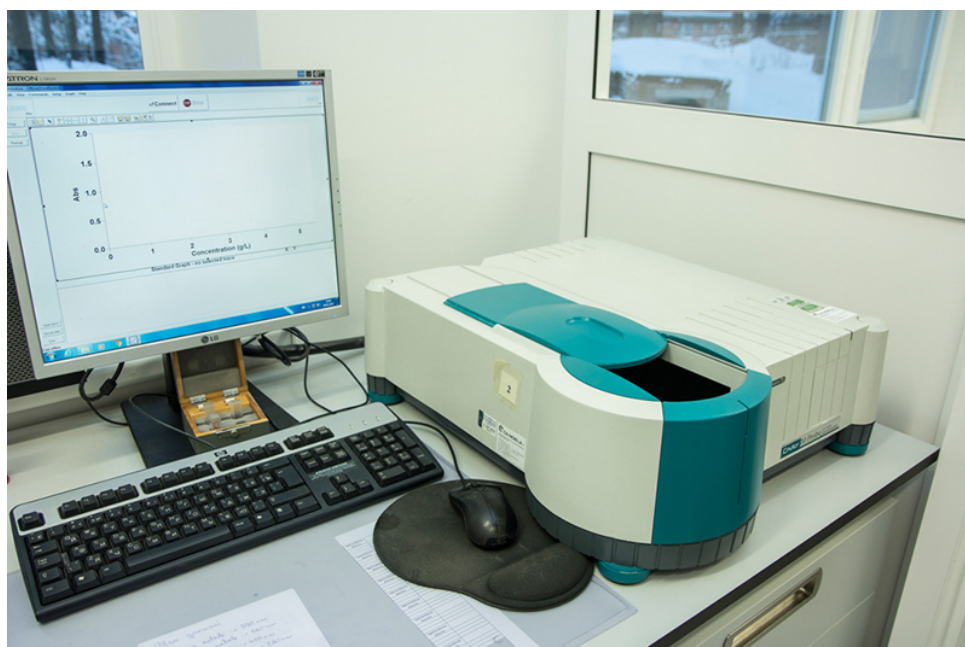


Figura 52. Ejemplo de espectrofotómetro de ultravioleta-visible (698).

- Resultados e interpretación:

1. Calcular los valores promedio de absorbancia para cada conjunto de estándares, muestras y control positivo.
2. Crear una curva estándar trazando la absorbancia media para cada concentración estándar en la ordenada contra la concentración de Adalimumab en la abscisa. Dibuje una curva con los puntos del gráfico

(se recomienda un ajuste de curva de 5 parámetros (estándares (0; 0,25; 1; 4; 8 $\mu\text{g/mL}$))).

3. Para determinar la concentración de Adalimumab circulante para cada muestra, primero encontrar el valor de absorbancia promedio en la ordenada y extender una línea horizontal a la curva estándar. En el punto de intersección, extender una línea vertical hacia la abscisa y leer la concentración de Adalimumab correspondiente.

Nota: las muestras con valores mayores de 8 $\mu\text{g/mL}$ de Adalimumab deben diluirse para obtener un resultado más preciso. El número de unidades debe multiplicarse por la dilución seleccionada.

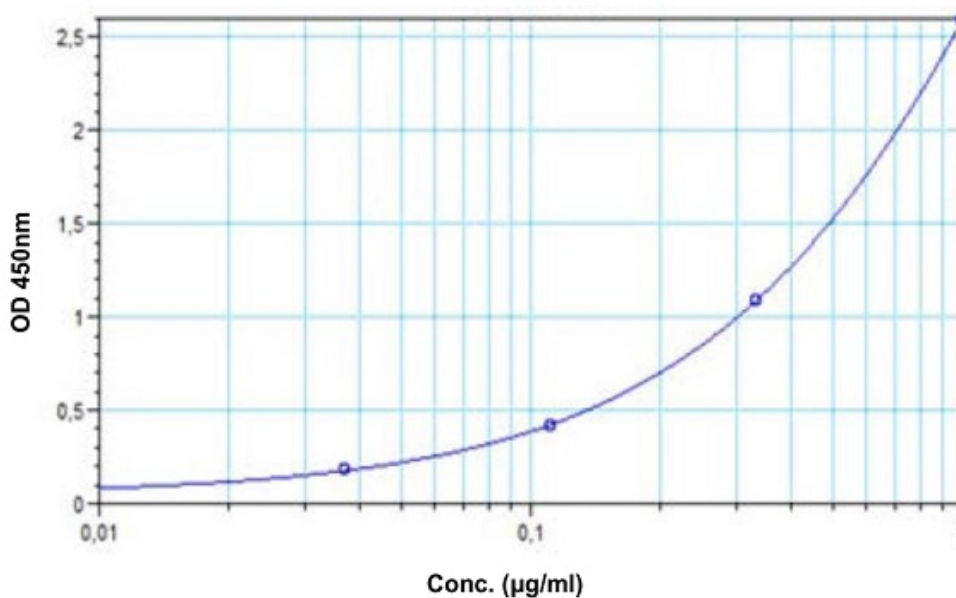


Figura 53. Ejemplo de representación gráfica de curva estándar para ELISA de Adalimumab (699).

La sensibilidad y el rango de ensayo del kit de ELISA de Adalimumab utilizado en el estudio se muestran a continuación:

- El límite de detección de Adalimumab del kit de ELISA utilizado era de 0,1 $\mu\text{g/mL}$.
- El rango de ensayo de Adalimumab del kit de ELISA utilizado era de 0,1 – 8,0 $\mu\text{g/mL}$.

La técnica analítica utilizada para la cuantificación de Etanercept ($\mu\text{g/mL}$) fue la misma que la empleada para la cuantificación de Adalimumab y sigue el mismo esquema de desarrollo de la técnica a excepción de los volúmenes a utilizar (mL) / diluciones de los reactivos y las concentraciones de los productos utilizados ($\mu\text{g/mL}$) (técnica analítica ya descrita con detalle en este apartado).

La sensibilidad y el rango de ensayo del kit de ELISA de Etanercept utilizado en el estudio se muestran a continuación:

- El límite de detección de Etanercept del kit de ELISA utilizado era de 0,2 $\mu\text{g/mL}$.
- El rango de ensayo de Etanercept del kit de ELISA utilizado era de 0,2 – 5,0 $\mu\text{g/mL}$.

5. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anticuerpos anti-Etanercept

- Descripción:

A lo largo del estudio se realizaron técnicas de cuantificación de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab y de anticuerpos anti-Etanercept en todos los sujetos del estudio con el objetivo de analizar la relación entre la concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab y de anticuerpos anti-Etanercept a lo largo del estudio y la evolución de la actividad de la enfermedad reumática.

- Tiempos:

0, 6, 12, 18 y 24 meses (o al abandonar el estudio).

- Variables:

Concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab (ng/mL) y concentración sérica de anti-Etanercept (ng/mL).

- Metodología:

-Técnica analítica:

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de determinación cuantitativa de anticuerpos anti-Adalimumab en muestras de suero.

- *Material incluido en el kit comercial:*

- 1 microplato con tiras de micropocillos azules desprendibles individuales recubiertos con Adalimumab.
- 5 viales de concentraciones estándar de anticuerpos anti-Adalimumab (0; 20; 40; 80; 160 ng/mL).
- 1 vial con control positivo de anticuerpos anti-Adalimumab (28 - 84 ng/mL).
- 1 vial con anticuerpo policlonal conjugado con biotina con actividad frente a anticuerpos anti-Adalimumab.
- 1 vial con conjugado de estreptavidina marcada con HRP.
- 1 vial con tampón fosfato Tween pH 7,2 (TDL).
- 1 vial con solución de sustrato TMB.
- 1 vial con solución de parada de la reacción (Ácido sulfúrico (0,25M)).

- *Otro material no incluido en el kit comercial:*

- Agua destilada.
- Pipetas de precisión.
- Micropipeta multicanal ajustable con puntas desechables.
- Soporte de micropipeta multicanal.
- Agitador vórtex.
- Vasos, matraces y tubos de ensayo necesarios para la preparación de reactivos.

- Dispositivo para la utilización de la solución de lavado (botella de lavado multicanal o sistema de lavado automático).
- Papel absorbente.
- Lector de micropocillos capaz de leer a 450 nm (espectrofotómetro ultravioleta-visible).
- Calculadora estadística con programa para realizar análisis de regresión.

- Preparación de los reactivos:

- Solución tampón de lavado (TDL):

Diluir concentrado de tampón de lavado en agua destilada 1:10.

- Muestras y control positivo de Adalimumab:

Diluir las muestras y el control positivo en solución de tampón de lavado (TDL) 1:1 (Ejemplo: 100 μ L de muestra + 100 μ L de TDL).

- Estándares de anticuerpos anti-Adalimumab:

Tener los estándares de Adalimumab preparados (ready-to-use).

- Anticuerpo biotinilado:

Tener el anticuerpo biotinilado preparado (ready-to-use).

- Conjugado de estreptavidina-HRP.

Tener el conjugado de estreptavidina-HRP preparado (ready-to-use).

- Substrato TMB:

Tener el substrato TMB preparado (ready-to-use).

- Protocolo de la técnica analítica:

1. Determinar la cantidad de tiras de micropocillos requeridas.
2. Incubación y lavado de las muestras, control positivo y estándares:
Poner 100 μL de muestras, control positivo y estándares en cada micropocillo. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Eliminar el contenido de los micropocillos por inversión rápida. Lavar 3 veces con 300 μL de TDL. Secar la placa golpeándolo suavemente contra un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido.
3. Incubación y lavado del anticuerpo biotilado:
Poner 100 μL de anticuerpo biotilado en cada micropocillo. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Eliminar el contenido de los micropocillos por inversión rápida. Lavar 3 veces con 300 μL de TDL. Secar la placa golpeándolo suavemente contra un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido.
4. Incubación y lavado del conjugado de estreptavidina-HRP:
Poner 100 μL de conjugado en cada micropocillo. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Eliminar el contenido de los micropocillos por inversión rápida. Lavar 3 veces con 300 μL de TDL. Secar la placa golpeándolo suavemente contra un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido.

5. Incubación del substrato TMB:

Poner 100 μ L de substrato en cada micropocillo. Incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C) protegido de la luz.

6. Parar la reacción:

Poner 100 μ L de solución de parada H₂SO₄ (0,25M) en cada micropocillo.

Tabla 38. Ejemplo de disposición final de los micropocillos del kit ELISA para la determinación de anticuerpos anti-Adalimumab.

	1	2	3	4
A	Estándar 1 160 ng/mL	Muestra 3	Muestra 11	Muestra 19
B	Estándar 2 80 ng/mL	Muestra 4	Muestra 12	Muestra 20
C	Estándar 3 40 ng/mL	Muestra 5	Muestra 13	Muestra 21
D	Estándar 4 20 ng/mL	Muestra 6	Muestra 14	Muestra 22
E	Estándar 5 0 ng/mL	Muestra 7	Muestra 15	Muestra 23
F	Control positivo 28-84 ng/mL	Muestra 8	Muestra 16	Muestra 24
G	Muestra 1	Muestra 9	Muestra 17	Muestra 25
H	Muestra 2	Muestra 10	Muestra 18	Muestra 26

7. Lectura:

Leer con un espectrofotómetro de ultravioleta-visible la densidad óptica de cada micropocillo a 450 nm durante los 30 minutos posteriores a la realización del kit (Figura 53).

- Resultados e interpretación:

1. Calcular los valores promedio de absorbancia para cada conjunto de estándares, muestras y control positivo.
2. Crear una curva estándar trazando la absorbancia media para cada concentración estándar en la ordenada contra la concentración de anticuerpos anti-Adalimumab en la abscisa. Dibuje una curva con los puntos del gráfico (se recomienda un ajuste de curva de 5 parámetros (estándares (0; 20; 40; 80; 160 ng/mL))).
3. Para determinar la concentración de anticuerpos anti-Adalimumab circulante para cada muestra, primero encontrar el valor de absorbancia promedio en la ordenada y extender una línea horizontal a la curva estándar. En el punto de intersección, extender una línea vertical hacia la abscisa y leer la concentración de anticuerpos anti-Adalimumab correspondiente.

Nota: las muestras con valores mayores de 160 ng/mL de anticuerpos anti-Adalimumab deben diluirse para obtener un resultado más preciso. El número de unidades debe multiplicarse por la dilución seleccionada.

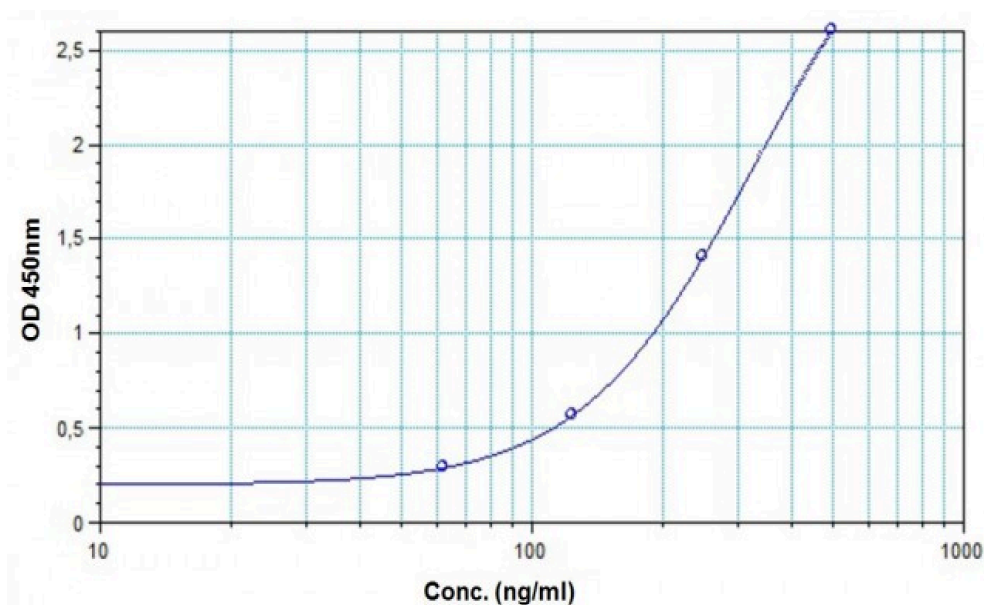


Figura 54. Ejemplo de representación gráfica de curva estándar para ELISA de anticuerpos anti-Adalimumab (699).

La sensibilidad y el rango de ensayo del kit de ELISA de anticuerpos anti-Adalimumab utilizado en el estudio se muestran a continuación:

- El límite de detección de anticuerpos anti-Adalimumab del kit de ELISA utilizado era de 10,0 ng/mL (1 UI).
- El rango de ensayo de anticuerpos anti-Adalimumab del kit de ELISA utilizado era de 10,0 – 160,0 ng/mL (1 – 16 UI).

La técnica analítica utilizada para la cuantificación de anticuerpos anti-Etanercept (ng/mL) fue la misma que la empleada para la cuantificación de anticuerpos anti-Adalimumab y sigue el mismo esquema de desarrollo de la técnica a excepción de los

volúmenes a utilizar (mL)/diluciones de los reactivos y las concentraciones de los productos utilizados (ng/mL) (técnica analítica descrita con detalle en este apartado).

La sensibilidad y el rango de ensayo del kit de ELISA de anticuerpos anti-Etanercept utilizado en el estudio se muestran a continuación:

- El límite de detección de anticuerpos anti-Etanercept del kit de ELISA utilizado era de 10,0 ng/mL (1 UI).
- El rango de ensayo de anticuerpos anti-Etanercept del kit de ELISA utilizado era de 10,0 – 100,0 ng/mL (1 – 10 UI).

6. Análisis de las concentraciones séricas de citoquinas y metaloproteinasas

- Descripción:

Al inicio del estudio se realizaron técnicas de cuantificación de concentraciones séricas de citoquinas proinflamatorias, citoquinas antiinflamatorias y metaloproteinasas en todos los sujetos del estudio con el objetivo de analizar la relación entre la concentración sérica de estas citoquinas y metaloproteinasas al inicio del estudio y la evolución de la actividad de la enfermedad reumática.

- Tiempos:

0 meses.

- Variables:

Citoquinas proinflamatorias: concentración sérica de TNF- α (pg/mL), concentración sérica de IL-6 (pg/mL) y concentración sérica de IL-8 (pg/mL).

Citoquinas antiinflamatorias: concentración sérica de IL-10 (pg/mL).

Metaloproteinasas: concentración sérica de MMP9 (pg/mL).

- Metodología:

-Técnica analítica:

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de determinación cuantitativa de TNF- α humano en muestras de suero.

- *Material incluido en el kit comercial:*

- 2 viales de TNF- α humano estándar liofilizado.
- 1 botella de tampón de diluyente estándar (25 mL).
- 1 botella de tampón de incubación (11 mL).
- 1 bolsa de aluminio con una placa de micropocillos (12 tiras con 8 micropocillos cada una (96)) recubiertos con anticuerpo monoclonal para TNF- α humano.
- 1 botella con anticuerpo policlonal conjugado con biotina con actividad frente a TNF- α humano (11 mL).
- 1 vial con concentrado de conjugado de estreptavidina-HRP (0,125 mL).
- 1 botella con diluyente de conjugado de estreptavidina-HRP (25 mL).
- 1 botella con concentrado de tampón de lavado (100 mL).
- 1 botella con solución de sustrato TMB (cromógeno estabilizado) (25 mL).
- 1 botella con solución de parada (Ácido fosfórico 1 M) (25 mL).
- 3 películas adhesivas.

- *Otro material no incluido en el kit comercial:*

- Agua destilada.
- Pipetas graduadas de 5 mL y 10 mL.
- Micropipetas de canal individual ajustables de 5 μ L a 1000 μ L con puntas desechables.

- Micropipeta multicanal ajustable de 50 μ L a 300 μ L con puntas desechables.
 - Soporte de micropipeta multicanal.
 - Vasos, matraces y tubos de ensayo necesarios para la preparación de reactivos.
 - Dispositivo para la utilización de la solución de lavado (botella de lavado multicanal o sistema de lavado automático).
 - Agitador de microplacas.
 - Lector de micropocillos capaz de leer a 450 nm.
 - Calculadora estadística con programa para realizar análisis de regresión.
- *Preparación de los reactivos:*
- Solución tampón de lavado:
Agregar concentrado de tampón de lavado (16 mL) a 384 mL de agua destilada.
 - Dilución de los estándares:
 1. Reconstituir el TNF- α humano estándar liofilizado a 2.000 pg/mL con dilución tampón estándar. Consultar la etiqueta del vial estándar para obtener instrucciones. Agitar o mezclar suavemente y permitir que el contenido repose durante 10 minutos para garantizar la reconstitución

- completa. Etiquetar como 2.000 pg/mL de TNF- α humano. Usar el estándar como máximo 1 hora después de la reconstitución.
2. Agregar 300 μ L de estándar reconstituido a un tubo que contenga 300 μ L de dilución tampón estándar y mezclar. Etiquetar como 1.000 pg/mL de TNF- α humano.
 3. Agregar 300 μ L de dilución tampón estándar a cada uno de los 7 tubos etiquetados como sigue: 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6 y 0 pg/mL de TNF- α humano.
 4. Hacer diluciones en serie del estándar como se muestra en el diagrama de dilución (Figura 55).

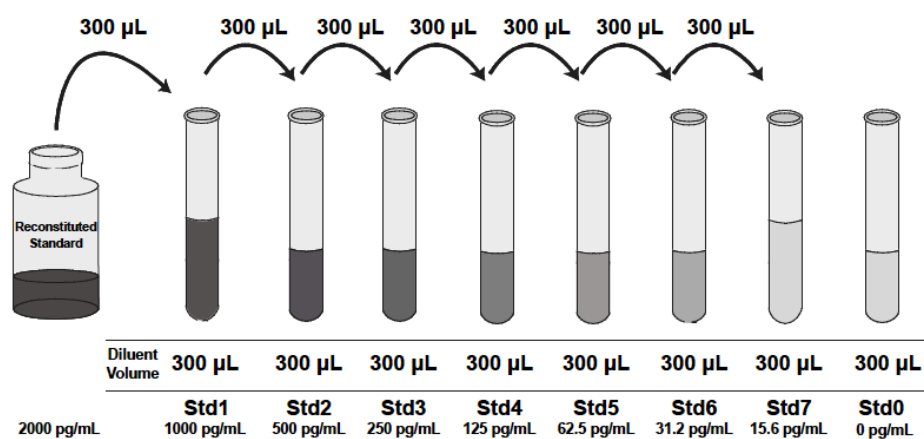


Figura 55. Diagrama de dilución del estándar de TNF- α humano (690).

5. Desechar todos los estándares reconstituidos y diluidos restantes después de completar el ensayo.

- Solución estreptavidina-HRP:

Para cada tira de 8 micropocillos utilizada en el ensayo, pipetear 10 μL de solución de estreptavidina HRP, limpiar la punta de la pipeta con papel absorbente limpio para eliminar cualquier exceso de solución y verter la solución en un tubo que contenga 1 ml de diluyente de estreptavidina-HRP. Mezclar bien.

- *Protocolo de la técnica analítica:*

1. Determinar la cantidad de tiras de micropocillos requeridas.
2. Unión del antígeno:
 - a. Agregar 50 μL de tampón de incubación a los micropocillos para las muestras de suero, estándares y controles. Dejar los micropocillos para el blanco vacíos.
 - b. Agregar 100 μL de estándares, controles y muestras a los micropocillos apropiados. Dejar los micropocillos para el blanco vacíos.
 - c. Mezclar/agitar suavemente. Cubrir la placa con una cubierta de placa e incubar durante 2 horas a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C).
 - d. Aspirar la solución a fondo y lavar los micropocillos 4 veces con solución tampón de lavado.

Bind antigen

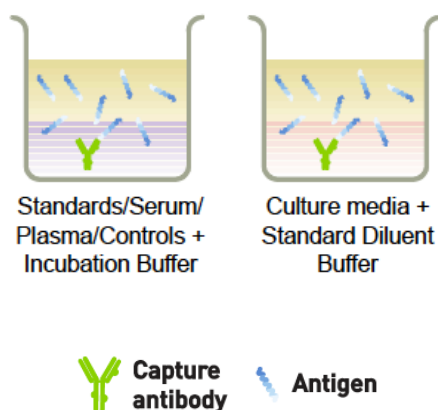


Figura 56. Unión del antígeno (690).

3. Añadir el conjugado de biotina:

- Agregar 100 μL de solución de conjugado de biotina-TNF- α humano en cada micropocillo. Dejar los micropocillos para el blanco vacíos.
- Cubrir la placa con la cubierta de la placa e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente (18 $^{\circ}\text{C}$ – 25 $^{\circ}\text{C}$).
- Aspirar la solución a fondo y lavar los micropocillos 4 veces con solución tampón de lavado.

Add Biotin Conjugate

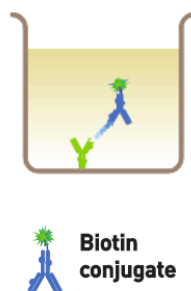


Figura 57. Adición del conjugado de biotina (690).

4. Añadir la estreptavidina-HRP:
 - a. Agregar 100 μL de solución estreptavidina-HRP en cada micropocillo.
Dejar los micropocillos para el blanco vacíos.
 - b. Cubrir la placa con la cubierta de la placa e incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente ($18\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
 - c. Aspirar la solución a fondo y lavar los micropocillos 4 veces con solución tampón de lavado.

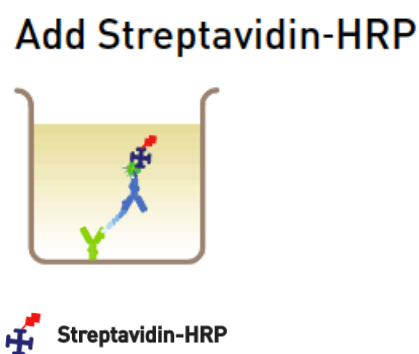


Figura 58. Adición de la estreptavidina-HRP (690).

5. Añadir el sustrato TMB (cromógeno estabilizado):
 - a. Agregar 100 μL de sustrato TMB a cada micropocillo. La solución de sustrato comenzará a ponerse azul.
 - b. Cubrir la placa con la cubierta de la placa e incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente ($18\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Add Stabilized Chromogen



Figura 59. Adición del sustrato TMB (cromógeno estabilizado) (690).

6. Añadir la solución de parada:

Agregar 100 μL de solución de parada a cada micropocillo. Mezclar/agitar suavemente. La solución en los micropocillos cambiará de azul a amarillo.

Add Stop Solution



Figura 60. Adición de la solución de parada (690).

7. Lectura:

Leer con un espectrofotómetro de ultravioleta-visible la densidad óptica de cada micropocillo a 450 nm durante las 2 horas posteriores a la realización del kit (Figura 60).

- Resultados e interpretación:

1. Calcular los valores promedio de absorbancia para cada conjunto de estándares y muestras duplicados.
2. Crear una curva estándar trazando la absorbancia media para cada concentración estándar en la ordenada contra la concentración de TNF- α humano en la abscisa. Dibuje una curva de mejor ajuste a través de los puntos del gráfico (se recomienda un ajuste de curva de 4 parámetros (estándares)).
3. Para determinar la concentración de TNF- α humano circulante para cada muestra, primero encontrar el valor de absorbancia promedio en la ordenada y extender una línea horizontal a la curva estándar. En el punto de intersección, extender una línea vertical hacia la abscisa y leer la concentración de TNF- α humano correspondiente.

Notas:

Multiplicar los valores obtenidos para las muestras por el factor apropiado para corregir la dilución de la muestra.

Las muestras con valores mayores de 1.000 pg/mL de TNF- α deben diluirse para obtener un resultado más preciso. El número de unidades debe multiplicarse por la dilución seleccionada.

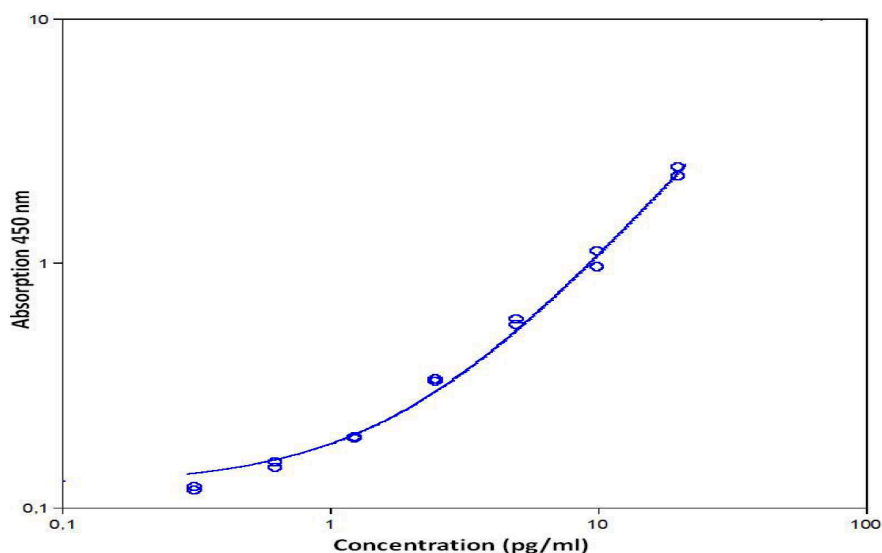


Figura 61. Ejemplo de representación gráfica de curva estándar para ELISA de TNF- α humano (690).

La sensibilidad y el rango de ensayo del kit de ELISA de TNF- α humano utilizado en el estudio se muestran a continuación:

- El límite de detección de TNF- α humano del kit de ELISA utilizado era de 1,7 pg/mL.
- El rango de ensayo de TNF- α humano del kit de ELISA utilizado era de 0,0 – 1.000 pg/mL.

Las técnicas analíticas utilizadas para la cuantificación de IL-6 (pg/mL); IL-8 (pg/mL); IL-10 (pg/mL) y MMP9 (pg/mL) fueron las mismas que la empleada para la cuantificación de TNF- α y siguen el mismo esquema de desarrollo de la técnica a excepción de los volúmenes a utilizar (mL)/diluciones de los reactivos y las concentraciones de los productos utilizados (pg/mL) (técnica analítica descrita con detalle en este apartado).

La sensibilidad y el rango de ensayo del resto de kits de ELISA utilizados en el estudio se muestran a continuación:

a. IL-6:

- El límite de detección de IL-6 del kit de ELISA utilizado era de 1,0 pg/mL.
- El rango de ensayo de IL-6 del kit de ELISA utilizado era de 10,24 – 400 pg/mL.

b. IL-8:

- El límite de detección de IL-8 del kit de ELISA utilizado era de 5,0 pg/mL.
- El rango de ensayo de IL-8 del kit de ELISA utilizado era de 0,0 – 1.000 pg/mL.

c. IL-10:

- El límite de detección de IL-10 del kit de ELISA utilizado era de 1,0 pg/mL.
- El rango de ensayo de IL-10 del kit de ELISA utilizado era de 0,0 – 500 pg/mL.

d. MMP9:

- El límite de detección de MMP9 del kit de ELISA utilizado era de 50,0 pg/mL.
- El rango de ensayo de MMP9 del kit de ELISA utilizado era de 230 – 15.000 pg/mL.

7. Análisis del nivel de activación de células mononucleares de sangre periférica

- Descripción:

Al inicio del estudio se realizaron técnicas de aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y técnicas de cuantificación de su nivel de expresión de moléculas relacionadas con la actividad de la enfermedad en todos los sujetos del estudio con el objetivo de analizar la relación entre dicha expresión celular al inicio del estudio y la evolución de la actividad de la enfermedad reumática.

- Tiempos:

0 meses.

- Variables:

Expresión de TNF- α (ARNm 2^dCt); expresión de IL-6 (ARNm 2^dCt); expresión de IL-8 (ARNm 2^dCt); expresión de MMP9 (ARNm 2^dCt); expresión de FC γ RIIIA (CD16a) (ARNm 2^dCt); expresión de FC γ RIIIB (CD16b) (ARNm 2^dCt); expresión de JAK2 (ARNm 2^dCt) y expresión de STAT4 (ARNm 2^dCt).

- *Metodología 1. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica:*

Uno de los tubos de tapón color lila con EDTA que contenía 5 mL de sangre venosa periférica se destinó para realizar la extracción de las PBMC. Para ello se realizaron una serie de separaciones en base al tamaño y a la densidad celular.

- Protocolo de la técnica de extracción de PBMC:

1. Centrifugación con gradiente de densidad con Ficoll:

1. 1. Poner el Ficoll y el PBS a temperatura ambiente.
- 1.2. Agitar el Ficoll varias veces.
- 1.3. Diluir la sangre 1:1 en PBS.
- 1.4. Poner 5 mL de Ficoll en cada uno de los tubos cónicos de 15 mL para centrífuga.
- 1.5. Cubrir el Ficoll con la mezcla de sangre/PBS, cuidadosamente, usando una pipeta. Para evitar comprometer la pureza de las PBMC hay que evitar por todos los medios mezclar el Ficoll y la sangre.
- 1.6. Centrifugar la muestra en el rotor basculante que desee a 400 x g y 20 °C durante 30 min, seleccionando tasas de aceleración/desaceleración de 9/0 o 9/3 en la centrífuga (Figura 62), respectivamente.
- 1.7. Después de completar la centrifugación, retirar las muestras de la centrífuga para evitar mezclar las fases.



Figura 62. Ejemplo de centrífuga de sobremesa (690).

2. Purificación de las PBMC:

2.1. Con mucho cuidado aspirar 2/3 de la capa superior (contiene el plasma y las plaquetas) usando una pipeta esterilizada hasta que la interfase (contiene las PBMC) esté al alcance.

2.2. Usando una pipeta aspirar toda la capa de PBMC y transferir a un tubo limpio.

2.3. Añadir al menos 3 volúmenes de PBS a la capa de PBMC y mezclar con mucho cuidado pipeteando arriba y abajo.

2.4. Centrifugar a $100 \times g$ y $20 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min. y eliminar el sobrenadante.

2.5. Repetir los pasos 2.3 y 2.4.

2.6. Resuspender el sedimento celular que contiene las PBMC en un medio adecuado.

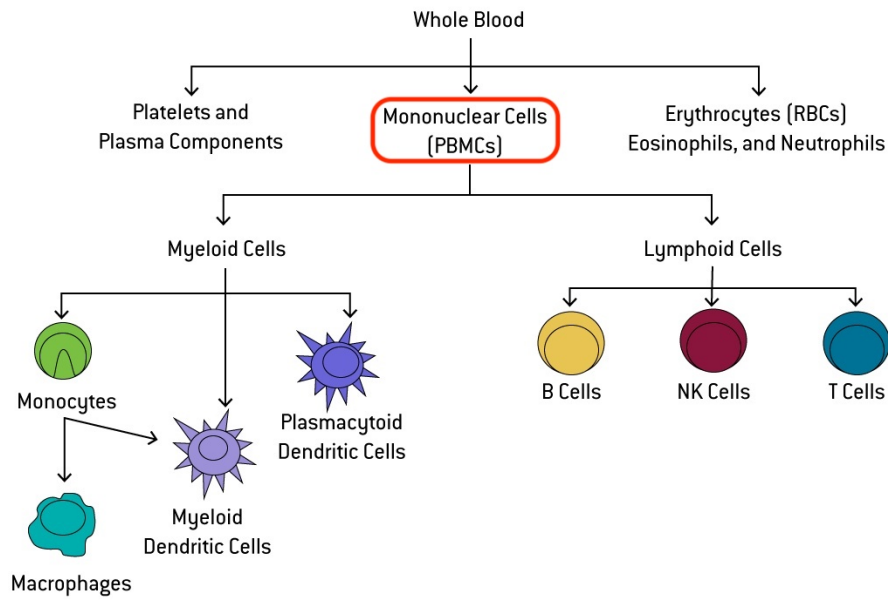


Figura 63. Tipos de células mononucleares de sangre periférica (700).

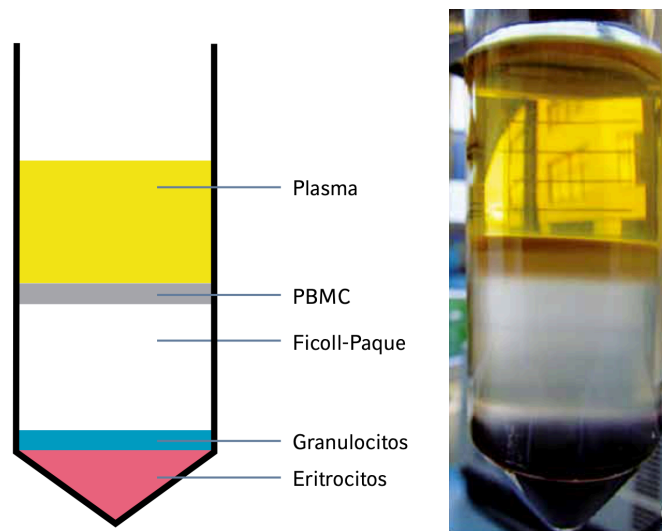


Figura 64. Gradiente de densidad que incluye una capa de células mononucleares de sangre periférica realizado con Ficoll (701).

3. Prueba de viabilidad y determinación de rendimiento:

3.1. Diluir las células 1:1 en azul de tripano y después depositar 10 μ L en un porta y cuantificar las células positivas en el total de células observadas en un total de 10 campos diferentes a 400 X aumentos.

3.2. Determinar viabilidad y rendimiento: en nuestro caso se obtuvo una viabilidad mayor al 95 % en tinción azul tripano.

- Metodología 2. Cuantificación de la expresión de células mononucleares de sangre periférica:

- Protocolo de la técnica de cuantificación de la expresión de células mononucleares de sangre periférica:

1. Extracción de ARN:

Se extrajo y purificó el ARN total siguiendo el procedimiento estándar con el sistema de extracción ABI Prism™ 6100 Nucleic Acid PrepStation (Applied Biosystems®) (Figura 65) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El fundamento que emplea este equipo para la extracción de ARN es similar al QIAcube (que detallaremos en más adelante), pero en este caso el equipo procede directamente en placa de 96 pocillos (Figura 66) y como fuerza impulsora no usa la centrifugación, si no el vacío.

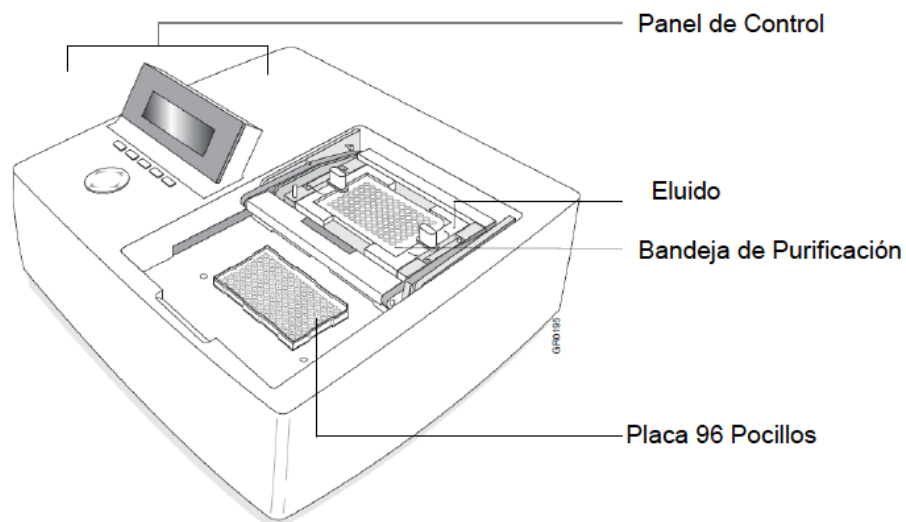


Figura 65. ABI Prism™ 6100 Nucleic Acid PrepStation (690).

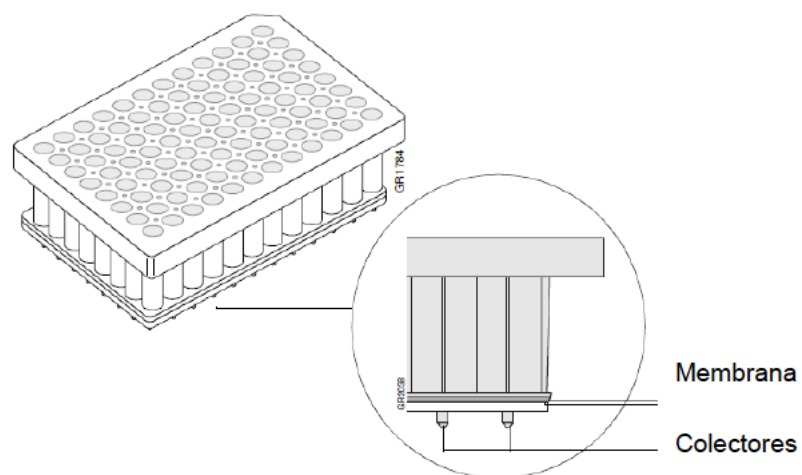


Figura 66. Placa empleada para la extracción de ARN con la estación ABI Prism™ 6100 (690).

2. Cuantificación de ARN:

Se cuantificó el ARN extraído mediante el espectrofotómetro NanoDrop 2000C (Figura 67) (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EEUU), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este sistema permitió determinar la concentración del ARN total (ng/ μ L) mediante medidas de absorbancia a 260 nm (A260) y 280 nm (A280), a partir del espectro de absorción de las muestras. También se obtuvo el valor de la pureza de las muestras, determinado por el ratio A260/A280.

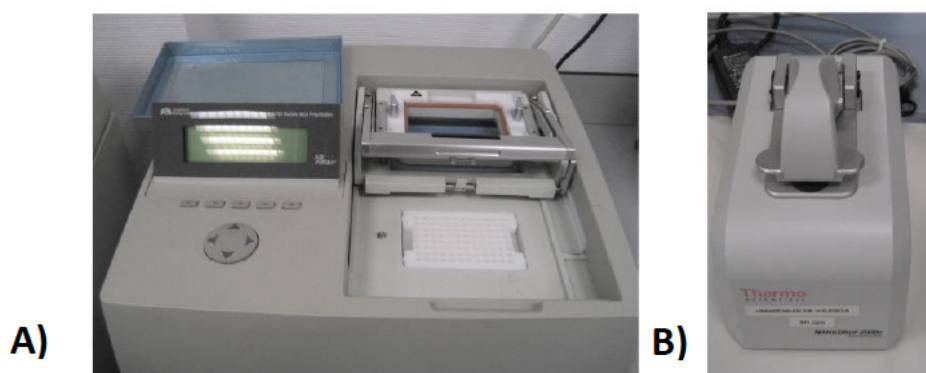


Figura 67. Extracción de ARN total y cuantificación. A) Sistema ABI Prism TM 6100 Nucleic Acid PrepStation para la extracción de ácidos nucleicos. B) Espectrofotómetro NanoDrop 2000C para la cuantificación de ácidos nucleicos (690).

La integridad del ARN extraído fue confirmada con el sistema electroforético capilar 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, EEUU), siguiendo las instrucciones del fabricante. El ARN extraído se almacenó a -80°C hasta su utilización.

3. Retrotranscripción inversa (RT inversa):

En la reacción de retrotranscripción inversa (RT inversa), la enzima retrotranscriptasa inversa sintetiza ácido desoxiribonucleico complementario (ADNc) partir de un ARN molde.

Tomando en consideración la cuantificación del ARN extraído, se transformó un total de 300 ng de ARN en ADNc utilizando el kit “Taq Man para la retrotranscripción inversa”. Se realizó este proceso en un termociclador 9800 Fast Thermal Cycler (Applied Biosystems, Perkin-Elmer Corporation, CA, EEUU) con los siguientes pasos:

- Incubación durante 10 minutos a 25 °C.
- Ciclo de 30 minutos a 42 °C.
- Inactivación de la enzima durante 5 minutos a 95 °C (Figura 68).

El ADNc sintetizado se almacenó a – 20 °C hasta su utilización.

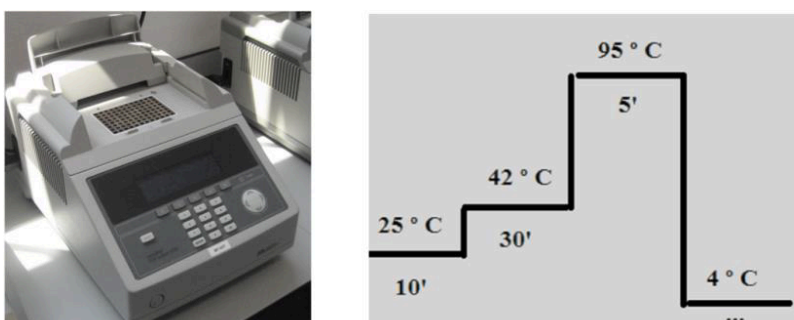


Figura 68. Retrotranscripción inversa. Termociclador 9800 Fast Thermal Cycler para realizar la reacción de retrotranscripción inversa y etapas de la reacción. En la figura se muestran temperaturas (°C) y tiempos (minutos) de los distintos pasos de la reacción (690).

4. RT-PCR a tiempo real:

La reacción en cadena de la polimerasa (*PCR*) consiste en la amplificación selectiva de una región de ADN de interés utilizando oligonucleótidos como cebadores (*primers*) de la síntesis de ADN. Los cebadores se unen específicamente a secuencias que flanquean la región que se pretende amplificar. La reacción de amplificación se basa en la repetición de un ciclo integrado por tres etapas:

- Desnaturalización del ADN molde.
- Hibridación de cebadores.
- Elongación.

La repetición de este ciclo un determinado número de veces produce un aumento exponencial en la cantidad de ADN de la región de interés.

La variante denominada *PCR* a tiempo real (*RT-PCR*) constituye una forma precisa de detectar y cuantificar los niveles de ARN mensajero (ARNm) a partir de las copias de ADN obtenidas por retrotranscripción. Los equipos de *RT-PCR* permiten la detección directa del producto de amplificación durante la fase exponencial de la reacción empleando lectores de fluorescencia que permiten medir la fluorescencia emitida durante la misma. Para ello se utilizaron Ensayos de Expresión Génica Taq Man®, que son mezclas preformuladas de sondas y cebadores específicos para el gen de interés marcadas con fluorocromos. Los reactivos Taq Man utilizan una sonda fluorogénica y la actividad 5' nucleasa de la

Taq polimerasa de ADN para detectar un producto de *PCR* específico a medida que se acumula durante la reacción, tal y como se detalla en la figura (Figura 69).

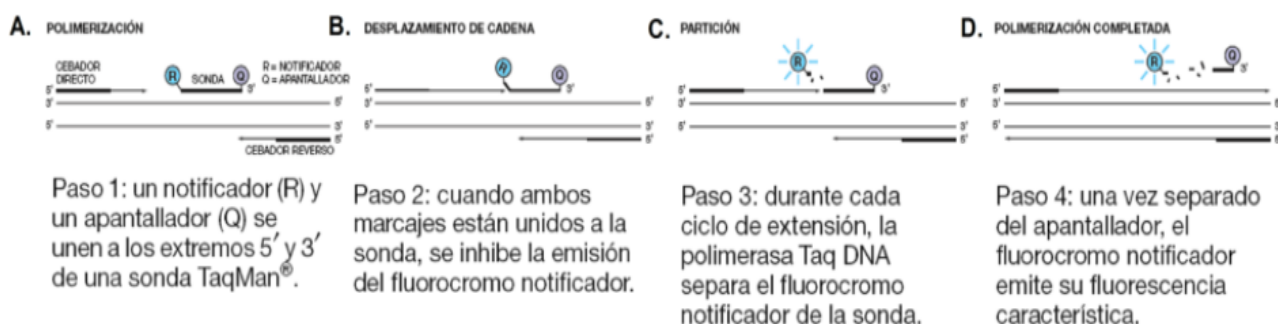


Figura 69. Los reactivos Taq Man utilizan una sonda fluorogénica y la actividad 5' nucleasa de la Taq polimerasa de ADN para detectar un producto específico de la PCR a medida que se acumula durante la reacción (Figura extraída de “Applied Biosystems StepOne™ Real-Time PCR System: Guía de reactivos” 2006, 2010) (690).

La existencia de estas sondas fluorogénicas permite la detección en tiempo real únicamente de los productos de amplificación específicos.

Cada reacción de *PCR* consta de los siguientes componentes:

- 1,5 µL de ADNc sintetizado en la transcripción inversa.
- 5 µL de Taq Man® Gene Expression Master Mix.
- 0,5 µL de la sonda y cebadores correspondientes.
- 3 µL de agua dietilpirocarbonato (DEPC).

La *PCR* se desarrolla en un termociclador 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) con las siguientes condiciones (Figura 70):

- Un paso inicial de 2 minutos a 50°C.
- Un ciclo de 10 minutos a 95°C.
- 40 ciclos de 15 segundos a 95°C.
- Un ciclo de 1 minuto a 60°C.

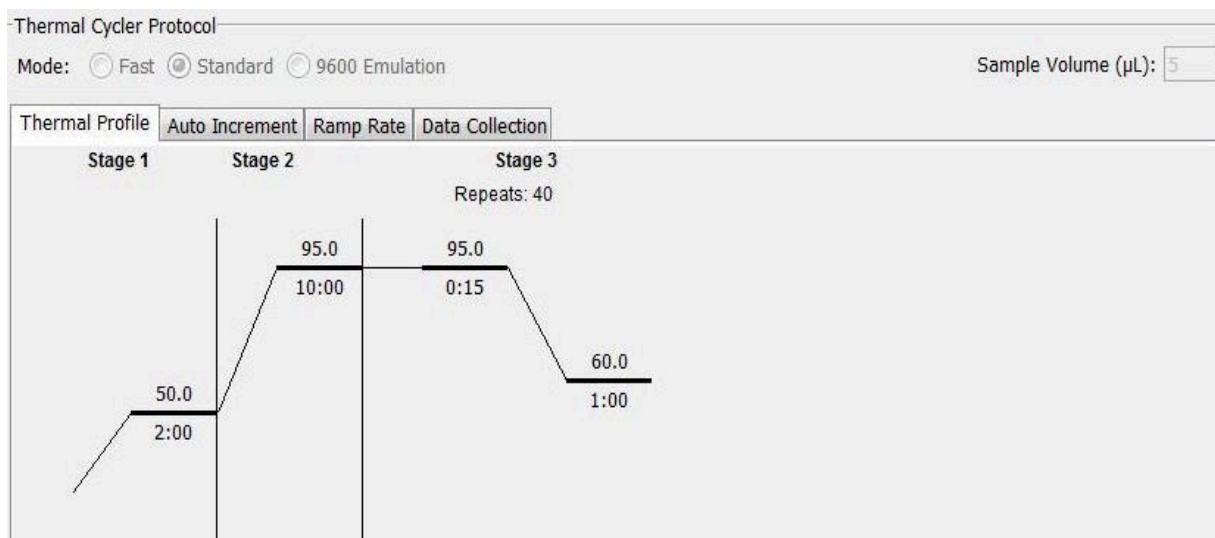


Figura 70. Programación de una RT-PCR (690).

Se utilizaron oligonucleótidos y sondas Taq Man (Assay on Demand) para los genes TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 (fluoróforo FAM). Estos genes se seleccionaron por su papel en la respuesta inmunitaria. Los FC γ RIIIA y FC γ RIIIB codifican receptores para la fracción constante de IgG y su concentración incrementada se relaciona con mayor activación de células mononucleares por unión de esta Ig. Se estudiaron también

JAK2 y STAT4 que actúan como transductores de la señal de citoquinas hasta el propio núcleo activando la transcripción de genes concretos, destinados a favorecer aún más la respuesta inflamatoria. Por supuesto se analizó también la expresión de la citoquina central de todo el proceso, el TNF- α . La expresión de IL-6 e IL-8 fueron añadidas al estudio por considerarse que podrían actuar estimulando la actividad inflamatoria. En cuanto a la MMP9, se estudió por su relación directa con el daño que causa en las estructuras proteicas de los tejidos que forman el cartílago.

Para llevar a cabo la cuantificación de la expresión se empleó también el gen GAPDH (gliceraldehído 3- fosfato deshidrogenasa) como control interno ya que se transcribe activamente en todas las células, marcado en este caso con el fluoróforo VIC. Los niveles de expresión de ARN mensajero de estos genes son estimados mediante el método de cuantificación relativa (RQ) o incrementos de Ct (Ciclo Umbral o Threshold Cycle) respecto al gen control ($RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$).

El resultado de todo el proceso instrumental consiste en la representación gráfica de una curva de amplificación en la que se representan los 40 ciclos de reacción de amplificación en cadena frente a la fluorescencia detectada. En la curva obtenida se diferencian cuatro fases en función de la señal de fluorescencia, que le otorgan una forma sigmoidea:

1. La primera fase se denomina basal y se caracteriza por la invariabilidad de la señal de fluorescencia en los primeros ciclos térmicos, en los que no se da amplificación.
2. En la segunda fase de la curva se da una amplificación exponencial, en cada ciclo se duplica el producto amplificado, de modo que para N ciclos la amplificación podría estimarse como 2^N .
3. La tercera fase es lineal, ya que comienza a limitarse la capacidad de amplificación dada la alta acumulación de productos amplificados y el desgaste de los reactivos.
4. Por último, se da una fase de plateau (meseta) en la que la reacción se satura y no se da amplificación de los productos.

El análisis de los datos se realiza por comparación del parámetro C_t , entre el producto a analizar y un control endógeno de normalización que debe mantener la expresión constante en todas las muestras. El C_t puede quedar definido como el ciclo a partir del cual se considera estadísticamente significativa la fluorescencia emitida con respecto al ruido de fondo o *background*. El C_t marca la transición entre la fase basal y la exponencial y es inversamente proporcional al número de moléculas iniciales presentes en la reacción. Mediante la herramienta informática SDS 2.4 de Applied Biosystem®, software para el control del aparato y procesado de los resultados del 7900HT Fast Real-Time PCR System, se establece el C_t de manera manual, situándolo en la fase exponencial de amplificación de todos los marcadores distintos cargados en una placa en el mismo análisis (Figura 71). Tras

definir el Ct para todo el ensayo se realiza un análisis que determina los valores de expresión con su desviación típica.

Con los valores de expresión se realiza la cuantificación relativa ($RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$), siendo ΔCt la diferencia entre el valor de expresión de un gen de un individuo concreto (siendo este la media de los duplicados amplificados para ese individuo) con respecto al valor de expresión de GAPDH para ese individuo (que también se corresponde con un $N=2$); e $\Delta\Delta Ct$ la diferencia entre ΔCt y el promedio de ΔCt para los valores de ese gen en todos los individuos estudiados en este ensayo.

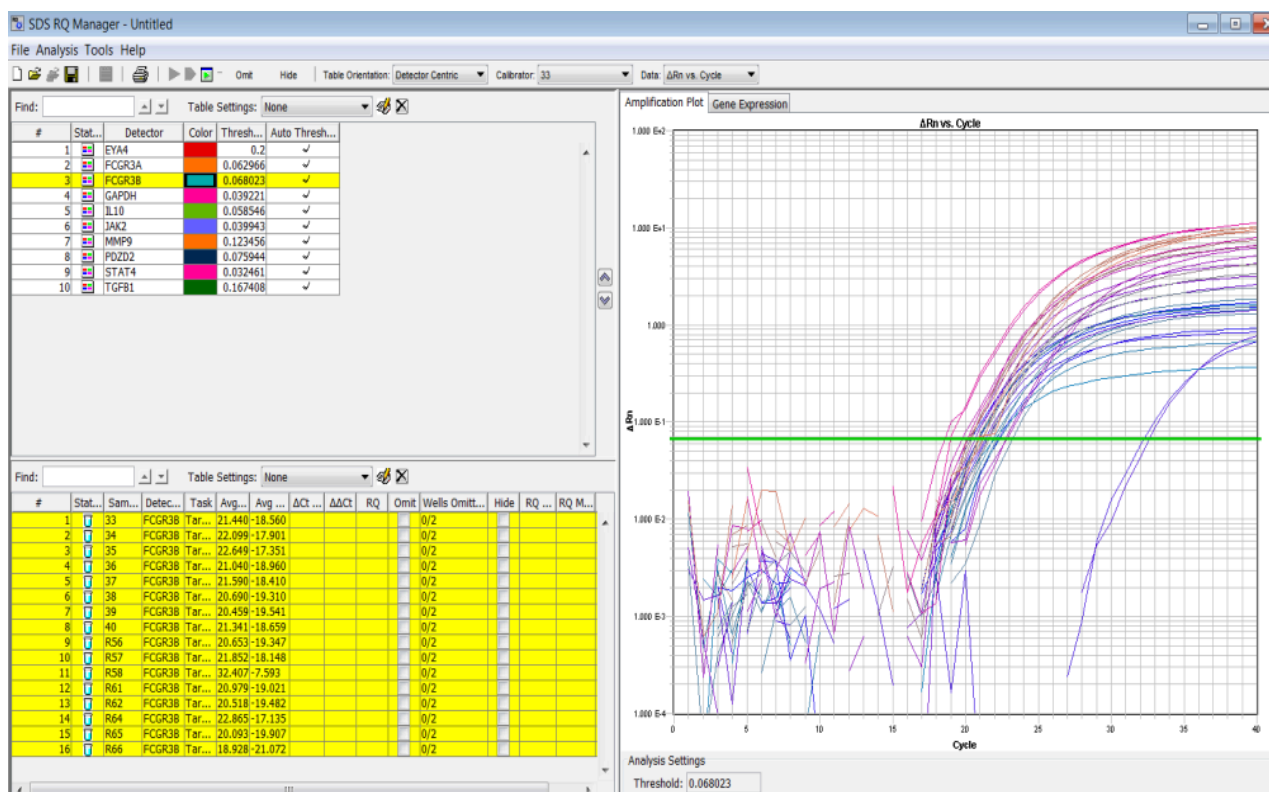


Figura 71. Gráfica de Fluorescencia / Ciclos de amplificación. La línea horizontal de la gráfica paralela al eje abscisas (ciclos) representa el Ct. Imagen extraída de la Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia.

8. Análisis del perfil farmacogenético

- Descripción:

Al inicio del estudio se realizaron técnicas de genotipado de todos los sujetos del estudio con el objetivo de analizar la relación entre el genotipo y la evolución de la actividad de la enfermedad reumática.

- Tiempos:

0 meses.

- Variables:

En las Tablas 39 - 40 se muestran los 32 polimorfismos genéticos que se estudiaron.

Tabla 39. Polimorfismos genéticos y genotipos estudiados (I).

GEN	POLIMORFISMO GENÉTICO	GENOTIPOS ESTUDIADOS
AMPD1	rs17602729	AA / AG / GG
ATIC	rs2372536	CC / CG / GG
CD84	rs6427528	AA / AG / GG
CNTN5	rs1813443	CC / CG / GG
EYA4	rs17301249	CC / CG / GG
FcγRIIA (CD32)	rs1801274	CC / CT / TT
FcγRIIIA (CD16a)	rs396991	GG / GT / TT
IL-4	rs2070874	CC / CT / TT
IL-6	rs1800795	CC / CG / GG
IL-10	rs1800896	AA / AG / GG
IL-10	rs1800871	CC / CT / TT
ITPA	rs1127354	AA / AC / CC
LINC01387	rs4411591	CC / CT / TT
MAGI2	rs10265155	CC / CT / TT
MAGI2	rs1990099	AA / AT / TT
MAP2K6	rs2716191	CC / CT / TT

Tabla 40. Polimorfismos genéticos y genotipos estudiados (II).

GEN	POLIMORFISMO GENÉTICO	GENOTIPOS ESTUDIADOS
MTHFD1	rs2236225	AA / AG / GG
MTHFR	rs1801131	AA / AC / CC
MTHFR	rs1801133	CC / CT / TT
NELL1	rs10833455	AA / AG / GG
NELL1	rs7932820	CC / CT / TT
PDE3A-SLCO1C1	rs3794271	CC / CT / TT
PDZD2	rs1532269	CC / CG / GG
PTPN22	rs2476601	AA / AG / GG
PTPRC	rs10919563	AA / AG / GG
STAT4	rs7574865	GG / GT / TT
TNF- α	rs1799724	CC / CT / TT
TNF- α	rs1800629	AA / AG / GG
TNF- α	rs361525	AA / AG / GG
TNFRSF1A	rs767455	AA / AG / GG
TNFRSF1B	rs1061622	GG / GT / TT
TRAIL-R1	rs20575	CC / CG / GG

- *Metodología:*

Uno de los tubos de tapón color lila con EDTA que contenía 3 mL de sangre venosa periférica se destinó para realizar las técnicas de genotipado.

- Protocolo de la técnica de genotipado:

1. Extracción de ADN:

Partiendo de 3 mL de la sangre almacenada (- 20 °C) de cada sujeto del estudio, el ADN se extrajo utilizando el kit comercial QIAamp ADN Blood Mini Kit (QiAgen®, Madrid), mediante la tecnología QIAcube. Esta metodología consiste en una extracción-purificación automatizada en la que el ADN queda retenido en una membrana de sílice, mientras el resto de componentes son filtrados usando la fuerza centrífuga (Figura 71). Se realizó un paso previo manual de lisado de la sangre con proteinasa K y buffer de lisis (que contiene EDTA, NH₄Cl y NaCO₃), mezclando e incubando a 56 °C. El buffer añadido en el primer lavado contiene hidrocloreuro de guanidina y desnaturaliza las proteínas de la muestra. El segundo lavado se realizó con etanol al 70 % para eliminar las sales y dejar el ADN totalmente purificado. Finalmente, el buffer de elución consiste en EDTA con tampón Tris clorado, a pH 9. El proceso se detalla paso a paso junto con una imagen ilustrativa en la tabla 41 y figura 72:

Tabla 41. Proceso de extracción de ADN.

1.- En un tubo Eppendorf colocar 20 uL de proteinasa K.
2.- Añadir 200 uL de la muestra.
3.- Añadir 200 uL del buffer de lisis AL (QiAgen).
4.- Digerir 10 min a 56 °C.
5.- Añadir 200 uL de etanol absoluto y agitar.
6.- Pasar el contenido a una columna sin tocar el borde.
7.- Centrifugar 1 min a 8.000 rpm.
8.- Eliminar el eluido y pasar la columna a otro tubo limpio.
9.- Añadir 500 uL del buffer AW1, y centrifugar 1 min a 8.000 rpm.
10.- Eliminar el eluido.
11.- Añadir 500 uL del buffer AW2, y centrifugar 3 min a 14.000 rpm.
12.- Eliminar el eluido.
13.- Pasar la columna a un tubo Eppendorf limpio y añadir 200 uL de buffer AE.
14.- Dejar reposar 5 min y centrifugar 1 min a 8.000 rpm.

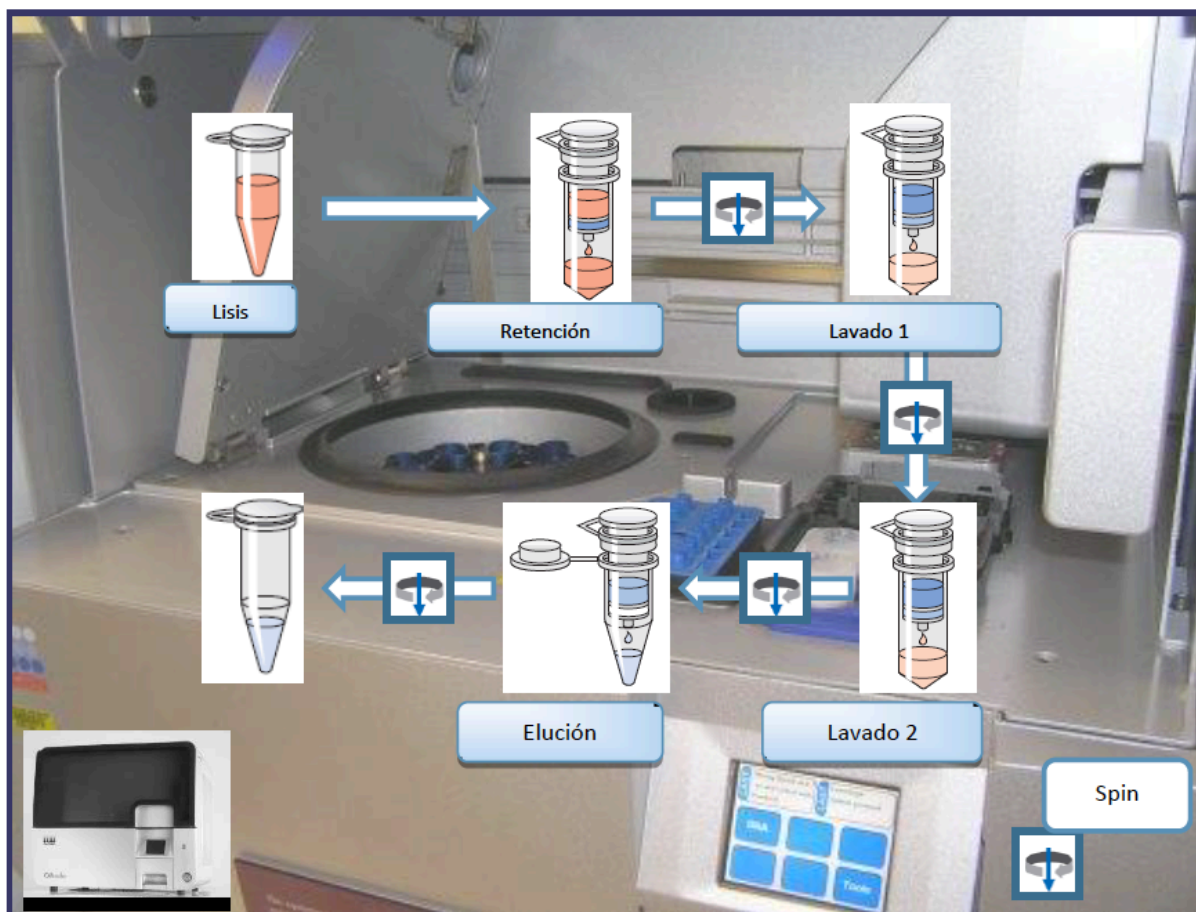


Figura 72. Purificación en QIAcube. El ADN queda retenido en una membrana de sílice y el resto de los componentes son eliminados por centrifugación y lavado. Imagen extraída de la Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia.

2. Cuantificación de ADN:

A continuación se cuantificó la concentración de ADN de la muestra por absorbancia a 260 / 280nm mediante un espectrofotómetro NanoDrop ND-2000 (Thermo®) (Figura 73). Las bases nitrogenadas absorben a 260 nm, mientras que las cadenas laterales de los aminoácidos hacen que las proteínas absorban a 280

nm. La relación de absorbancias (A_{260} / A_{280}) debe ser de entre 1,8 y 2 para considerar que el ADN se encuentra purificado en la muestra.



Figura 73. Espectrofotómetro NanoDrop ND-2000 para la cuantificación de ácidos nucleicos. Imagen extraída de la Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia.

3. Genotipado:

El genotipado de la muestra se realizó mediante el método de discriminación alélica con 10 ng de ADN por reacción. Esta técnica permite identificar polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) empleando sondas Taq Man marcadas con los fluoróforos FAM (6-carboxifluoresceína) o VIC (cuya estructura no ha sido publicada) en el extremo 5' correspondientes a los alelos de estudio.

En esta técnica se aprovecha la afinidad de las sondas marcadas por la muestra de ADN y se realiza una amplificación por PCR a tiempo real. Cuando la polimerasa llega a la zona donde se ha producido la unión de la sonda de interés con nuestro SNP se produce la escisión del fluoróforo en cuestión y es en ese momento cuando empieza a emitir fluorescencia. De esta manera se conoce qué polimorfismos están presentes en el gen de estudio según la longitud de onda a la que se produzca la emisión tal como se muestra en el esquema de la figura 74.

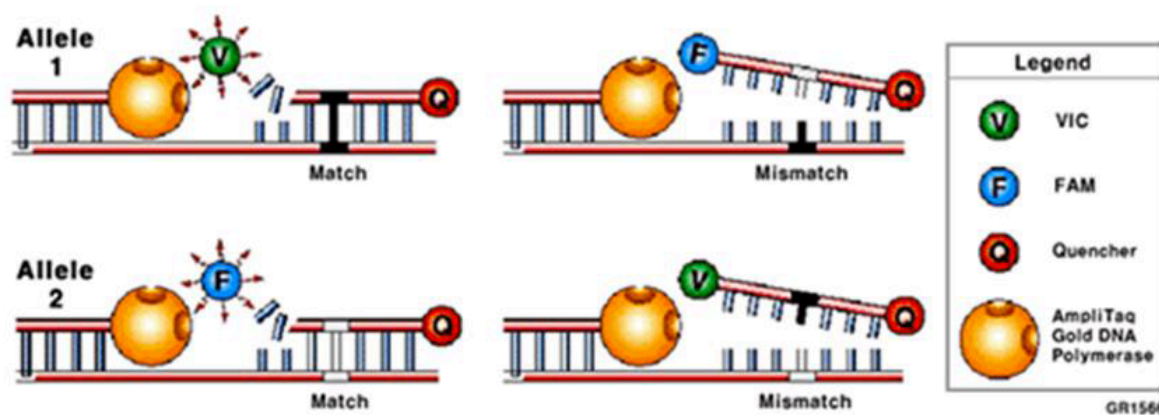


Figura 74. Esquema del proceso de genotipado por discriminación alélica. Según la sonda con el polimorfismo de estudio que se fije a la hebra de ADN molde empleada en la amplificación se producirá la emisión a una u otra longitud de onda (690).

Como polimerasa se utilizó Taq Man Genotyping Master Mix (Applied Biosystems®). En el proceso en primer lugar se preparó el mix de reacción para la PCR. Las reacciones de genotipado se llevaron a cabo en una placa de 384 pocillos, donde se transfirieron 2,75 µL de mix de reacción por pocillo.

Los mix de reacción en cada pocillo se componían de la siguiente mezcla (Tabla 42):

Tabla 42. Composición del mix de reacción para PCR.

COMPONENTE	VOLUMEN (µL/reacción)
Taq Man Genotyping Master Mix	2,5
SNP Genotyping Assay Mix (20X)	0,25
Total	2,75

Posteriormente en cada pocillo se pipetearon 2,25 µL de la muestra de ADN. El volumen final por pocillo fue de 5 µL (mix de reacción + muestra ADN).

La reacción de discriminación alélica se llevó a cabo en un analizador 7900 HT real time PCR System de Applied Biosystem®. Las condiciones de temperatura y ciclos de reacción para la amplificación de ADN y discriminación alélica se describen en la tabla 43:

Tabla 43. Condiciones de temperatura y ciclos de reacción para la amplificación de ADN y discriminación alélica.

PASO	TEMPERATURA	DURACIÓN	CICLOS
Activación de la ADN polimerasa (AmpliTaQ Gold)	95° C	10 minutos	Inicial
Desnaturalización	92° C	15 segundos	40
Emparejamiento/Extensión	60° C	1 minuto	

Una vez acabada la reacción de PCR se analizaron los resultados en el plotter del software del analizador 7900 HT. Las longitudes de onda (λ) de emisión de FAM y VIC respectivamente son de 515 nm y 546 nm, según el alelo presente en la muestra unirá una sonda u otra o en caso de individuos heterocigotos ambas, produciéndose fluorescencia a ambas longitudes de onda (Figura 75).

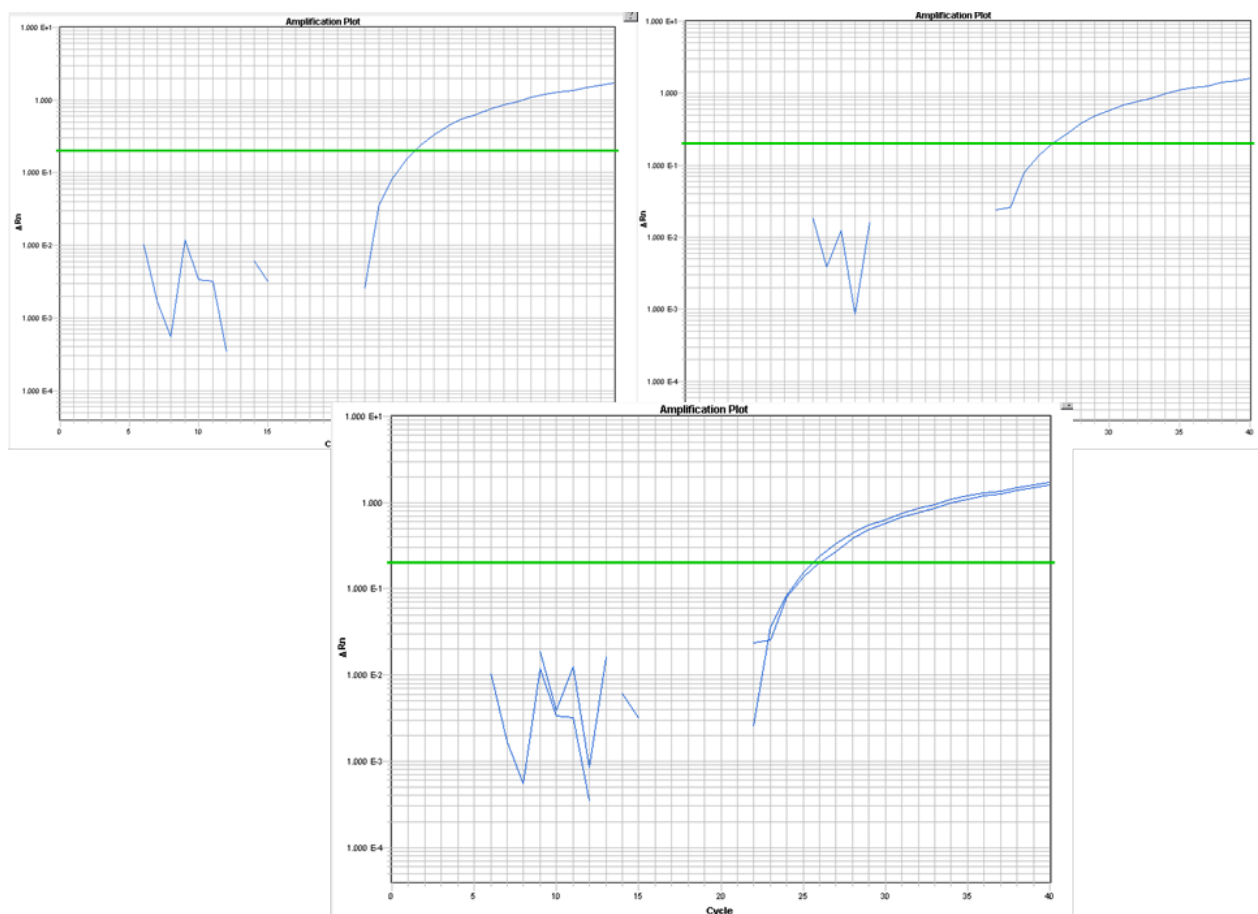


Figura 75. Ejemplo de genotipado por discriminación alélica de un heterocigoto. En las dos gráficas superiores fluorescencia/ciclos se representa la amplificación para el alelo marcado con FAM (izquierda) y con VIC (derecha), y sumando abajo las dos señales se aprecian dos curvas de amplificación. Imagen extraída de la Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia.

Los polimorfismos de los genes seleccionados para este estudio están recogidos en las tablas 44 - 47 de este apartado. Estos polimorfismos genéticos han sido seleccionados en base a la bibliografía científica disponible.

Tabla 44. Polimorfismos genéticos, genotipos estudiados y relevancia clínica relacionada con enfermedades reumáticas (I).

Gen	Cromosoma y posición	SNP	Genotipos	Patologías	Molécula expresada	Relevancia clínica	Bibliografía
AMPD1	Cromosoma 1 114693436	rs17602729	AA AG GG	Sepsis	AMP	AA y AG: Disminución de niveles de TNF- α	Ramakers et al. 2015 (702)
ATIC	Cromosoma 2 215325297	rs2372536	CC CG GG	AR	ATIC	CG: Baja actividad de la enfermedad con MTX	Wessels et al. 2006 (703)
CD84	Cromosoma 1 160546518	rs6427528	AA AG GG	AR	CD84	GG: Buena respuesta a Etanercept	Cui et al. 2013 (704)
CNTN5	Cromosoma 11 100011011	rs1813443	CC CG GG	AR	CNTN5	CC: Buena respuesta a anti-TNF- α	Umičević Mirkov et al. 2013 (632)
EYA4	Cromosoma 6 133291776	rs17301249	CC CG GG	AR	EYA4	CC y CG: Buena respuesta a anti-TNF- α	Plant et al. y Verweij et al. 2011 (630,705)
Fc γ RIIA (CD32)	Cromosoma 1 161509955	rs1801274	CC CT TT	AR	Fc γ RIIA	CC: Buena respuesta a Infliximab	Canete et al. 2009 (706)
Fc γ RIIIA (CD16a)	Cromosoma 1 161544752	rs396991	GG GT TT	AR	Fc γ RIIIA	GG: Aumento riesgo de AR	Lee et al. 2008 (707)
IL-4	Cromosoma 5 132674018	rs2070874	CC CT TT	AR	IL-4	CT y TT: Disminución de gravedad de AR	Balsa et al. 2010 (708)

AMP: adenosina monofosfato desaminasa; AR: artritis reumatoide; ATIC: 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formil transferasa; CD84: Cluster de diferenciación 84; CNTN5: contactina 5; EYA4: coactivador transcripcional de fosfatasa 4; Fc γ RIIA: receptor IIa de IgG; Fc γ RIIIA: receptor IIIa de IgG; IL-4: interleuquina 4; MTX: metotrexato; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

Tabla 45. Polimorfismos genéticos, genotipos estudiados y relevancia clínica relacionada con enfermedades reumáticas (II).

Gen	Cromosoma y posición	SNP	Genotipos	Patologías	Molécula expresada	Relevancia Clínica	Bibliografía
IL-6	Cromosoma 7 22727026	rs1800795	CC CG GG	AR idiopática juvenil	IL-6	CC: Disminución de niveles de IL-6	Fishman et al. 1998 (709)
IL-10	Cromosoma 1 206773552	rs1800896	AA AG GG	EA	IL-10	GG: Peor respuesta a anti-TNF- α	Schiotis et al. 2014 (710)
IL-10	Cromosoma 1 206773289	rs1800871	CC CT TT	AR	IL-10	CT: Aumento riesgo de AR	Hee et al. 2007 (711)
ITPA	Cromosoma 20 3213196	rs1127354	AA AC CC	AR	ITPA	CC: Relación dudosa con agresividad de AR con MTX	Wessels et al. 2006 (703)
LINC01387	Cromosoma 18 100130480	rs4411591	CC CT TT	AR	LINC01387	CC y CT: Buena respuesta a anti-TNF- α	Umičević Mirkov et al. 2013 (632)
MAGI2	Cromosoma 7 79078161	rs10265155	CC CT TT	AR	MAGI	CC y CT: Buena respuesta a Etanercept	Cui et al. 2013 (704)
MAGI2	Cromosoma 7 79076436	rs1990099	AA AT TT	AR	MAGI	AA y AT: Buena respuesta a Etanercept	Cui et al. 2013 (704)
MAP2K6	Cromosoma 17 65048167	rs2716191	CC CT TT	AR	MAP2K6	CT: Buena respuesta a anti-TNF- α	Coulthard et al. 2011 y Cuppen et al. 2016 (712,713)

ACPA: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; FR: factor reumatoide; IL: interleuquina; ITPA: inosina trifosfato priofosfatasa; LINC01387: ARN codificador intergénico largo no proteico 1387; MAGI: membrana asociada a la guanilato quinasa; MAP2K6: MAP quinasa dual 6; MTX: metotrexato; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

Tabla 46. Polimorfismos genéticos, genotipos estudiados y relevancia clínica relacionada con enfermedades reumáticas (III).

Gen	Cromosoma y posición	SNP	Genotipo	Patología	Molécula expresada	Relevancia Clínica	Bibliografía
MTHFD1	Cromosoma 14 64442127	rs2236225	AA AG GG	AR	MTHFD1	AA, AG y GG: Relación dudosa con agresividad de AR con MTX	López-Rodríguez et al. 2018 (714)
MTHFR	Cromosoma 1 11794419	rs1801131	AA AC CC	AR	MTHFR	CC y AC: Buena respuesta a MTX	Xiao et al. 2010 (715)
MTHFR	Cromosoma 1 11796321	rs1801133	CC CT TT	AR	MTHFR	CT y TT: Toxicidad a MTX	Xiao et al. 2010 (715)
NELL1	Cromosoma 11 21056463	rs10833455	AA AG GG	EA	NELL1	GG: Presencia de artritis periférica	Polo Y La Borda et al. 2019 y Bartolomé et al. 2012 (716,717)
NELL1	Cromosoma 11 21056960	rs7932820	CC CT TT	EA	NELL1	GG: Presencia de artritis periférica	Polo Y La Borda et al. 2019 y 2012 (716,717)
PDE3A-SLCO1C1	Cromosoma 12 20707159	rs3794271	CC CT TT	APs	PDE3A	CC y CT: Buena respuesta a anti-TNF- α	Julià et al. 2014 (718)
PDZD2	Cromosoma 5 32054598	rs1532269	CC CG GG	AR	PDZD2	GC: Mala respuesta a anti-TNF- α	Plant et al. 2011 (630)
PTPN22	Cromosoma 1 113834946	rs2476601	AA AG GG	AR	PTPN22	AA y AG: Aumento riesgo de AR	Carlton et al. y WTCCC (719,720)

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; MTHFD: metilentetrahidrofolato deshidrogenasa; MTHFR: 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa; MTX: metotrexato; NELL1: factor de crecimiento epidérmico neuronal tipo 1; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; PDE3A: fosfodiesterasa 3A; PDZ: proteína PDZ de dominio 2; PTPN22: receptor de proteína tirosin-fosfatasa 22; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

Tabla 47. Polimorfismos genéticos, genotipos estudiados y relevancia clínica relacionada con enfermedades reumáticas (IV).

Gen	Cromosoma y posición	SNP	Genotipos	Patologías	Molécula expresada	Relevancia Clínica	Bibliografía
PTPRC	Cromosoma 1 198731313	rs10919563	AA AG GG	AR	PTPRC	GG y GA: Buena respuesta a anti-TNF- α	Plant et al. 2012 y Cui et al. 2010 (721,722)
STAT4	Cromosoma 2 191099907	rs7574865	GG GT TT	AR	STAT4	TT y GT: Aumento riesgo de AR	Remmers et al. 2007 y Orozco et al. 2008 (723,724)
TNF- α -857C>T	Cromosoma 6 31574705	rs1799724	CC CT TT	AR	TNF- α	CT y TT: Aumento de gravedad de AR	Emonts et al. 2011 (725)
TNF- α -308 G>A	Cromosoma 6 31575254	rs1800629	AA AG GG	AR Ps	TNF- α	AA y AG: Mala respuesta a anti-TNF- α	O'Rielly et al. 2009 y Jia et al. 2013 (726,727)
TNF- α -238 G>A	Cromosoma 6 31575324	rs361525	AA AG GG	AR Ps	TNF- α	AA y AG: Mala respuesta a Etanercept	Jia et al. 2013 (727)
TNFRSF1A	Cromosoma 12 6341779	rs767455	AA AG GG	AR APs	TNFRSF1A	AR (AA): Mala respuesta a anti-TNF- α APs (AA): Buena respuesta a anti-TNF- α	Morales-Lara et al. 2012 (728)
TNFRSF1B	Cromosoma 1 12192898	rs1061622	GG GT TT	AR	TNFRSF1B	Relación dudosa con respuesta a anti-TNF- α	Toonen et al. 2008 (729)
TRAILR1	Cromosoma 8 23201811	rs20575	CC CG GG	AR APs	TRAILR1	CC: Buena respuesta a anti-TNF- α	Morales-Lara et al. 2012 (728)

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; Ps: psoriasis; PTPRC: receptor C de proteína tirosin-fosfatasa; STAT4: transductor de señal y activador de transcripción 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; TNFRSF1A: súper familia del receptor 1A del TNF; TNFRSF1B: súper familia del receptor 1B del TNF; TRAILR1: ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF.

3.2.3. Análisis estadístico

3.2.3.1. Programa de análisis estadístico

El programa informático utilizado para realizar todos los análisis estadísticos requeridos en este estudio fue el *SPSS Statistics Versión 26 de IBM®*.

3.2.3.2. Pruebas estadísticas

Antes de realizar los contrastes de hipótesis estadística, se comprobó la distribución gaussiana para cada grupo de datos mediante análisis de histogramas y test de Kolmogorov-Smirnov, determinándose que los datos obtenidos no cumplían esta distribución, por lo que se realizaron contrastes de hipótesis estadística con pruebas no paramétricas, las cuales se detallan en este apartado para cada análisis estadístico.

El umbral de significación se fijó en el valor de $P < 0,05$ teniendo en cuenta el 95 % de intervalo de confianza.

Pruebas estadísticas realizadas en cada subestudio:

1. *Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico.*

Para el análisis estadístico del tiempo en régimen de ampliación de intervalo posológico de todos los sujetos del estudio se realizó un análisis de remisión clínica acumulada, siendo el evento a analizar la recaída. Este análisis estadístico

se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y el estimador de Kaplan-Meier.

2. *Análisis de las características demográficas y las características clínicas basales.*

Para el análisis estadístico de los resultados de los datos demográficos y de los datos clínicos cuantitativos basales se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann Whitney y para el análisis estadístico de los resultados de los datos demográficos y de los datos clínicos cualitativos basales se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)).

3. *Análisis de los parámetros de evolución clínica en cuanto a parámetros analíticos, pruebas de imagen e índices de actividad de la enfermedad.*

Para el análisis estadístico de los resultados cuantitativos de los parámetros analíticos, pruebas de imagen (con resultado cuantitativo) e índices de la actividad de la enfermedad para valorar cada punto temporal para analizar la relación entre dichos parámetros y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para analizar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman.

Para el análisis estadístico de los resultados cualitativos de pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler (manos, muñecas y pies) para valorar cada punto

temporal (remisión vs recaída) se realizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)). Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test exacto de Fisher.

4. *Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept.*

Para el análisis estadístico de los resultados de las concentraciones séricas de fármaco biológico para valorar cada punto temporal para analizar la relación entre dichas concentraciones séricas y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman.

5. *Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept.*

Para el análisis estadístico de los resultados de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-fármaco biológico para valorar cada punto temporal para analizar la relación entre dichas concentraciones séricas y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman.

6. *Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas.*

Para el análisis estadístico de los resultados de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas para analizar la relación entre dichas concentraciones séricas y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

7. *Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica.*

Para el análisis estadístico de los resultados del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica para analizar la relación entre dichos parámetros y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

8. *Análisis del perfil farmacogenético.*

Para el análisis estadístico del perfil genético y la frecuencia genotípica para analizar la relación entre dichos parámetros y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)).

3.2.4. Medidas de seguridad y limitaciones del estudio

3.2.4.1. Medidas de seguridad

El presente proyecto de investigación se basó en un estudio unicéntrico, observacional, descriptivo, longitudinal y de seguimiento prospectivo. Por lo tanto, las medidas de seguridad se adoptaron de acuerdo con la práctica clínica habitual en el servicio de Reumatología y el servicio de Farmacia del CHGUV. Todos los procedimientos fueron aprobados por la Comisión de Investigación (CI) del CHGUV (Anexo V) y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (Anexo VI).

Los datos obtenidos para el desarrollo del presente estudio se encontraron recogidos en un cuadernos de recogida de datos (CRD) (Anexo IV), anonimizados y caracterizados mediante etiquetado donde se identificó “REUFAR-AE” y el número correlativo que se le asignó. Los investigadores del estudio custodiaron, en lugares donde se aseguró la confidencialidad de los datos, aquellos documentos que servían para relacionar el CRD anonimizado con el paciente al que pertenecía. Los investigadores del estudio también se aseguraron de custodiar y almacenar en todo momento en lugares seguros las muestras biológicas pertenecientes a los sujetos del estudio.

El proyecto se realizó bajo las directrices recogidas en la declaración de Helsinki, convenio del consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina, la declaración universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos y los requisitos establecidos en la legislación Española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. A su vez el estudio

respetó la legislación general y autonómica sobre protección de datos personales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal), así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria.

3.2.4.2. Limitaciones del estudio

Las limitaciones del presente proyecto de investigación vinieron determinadas por las características inherentes al diseño elegido para el análisis de los objetivos. A pesar de ser un estudio prospectivo, dado el carácter de estudio piloto y del número de sujetos reclutados, las conclusiones deberán contrastarse con estudios con una potencia adecuada.

4. RESULTADOS

4.1. Reclutamiento y análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico

A la hora de realizar el análisis de los resultados del estudio, los sujetos se clasificaron según su patología reumática (AR, EA, APs) y según su actividad de la enfermedad (remisión o recaída) a diferentes tiempos a lo largo del estudio (tiempos 0, 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio del estudio).

El número total de sujetos incluidos en este estudio fue de 59: 23 sujetos estaban diagnosticados de AR (38,98 %), 19 sujetos estaban diagnosticados de EA (32,21 %) y 17 sujetos estaban diagnosticados de APs (28,81 %).

A lo largo de todo el estudio se observó cuanto tiempo se mantenían en remisión clínica cada sujeto o bien a que tiempo recaían de su enfermedad después de iniciar el régimen de ampliación de intervalo posológico. Los tiempos en los que se revisaba la situación clínica del paciente (remisión vs recaída) fueron a los 0, 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio del estudio. Si un sujeto recaía entre un tiempo de medida estipulado y otro (0, 6, 12, 18 y 24 meses), el sujeto se clasificaba como recaída en el tiempo estipulado más próximo.

Para el análisis estadístico del tiempo en régimen de ampliación de intervalo posológico de todos los sujetos del estudio se realizó un análisis de remisión clínica acumulada, siendo el evento a analizar la recaída. Este análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y el estimador de Kaplan-Meier.

4.1.1. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en artritis reumatoide

En cuanto a los sujetos con AR, al inicio del estudio habían 23 sujetos. De estos 23 sujetos iniciales, al final de los 24 meses de estudio, continuaban en remisión clínica 15 sujetos (65,22 %) y recayeron 8 sujetos (34,78 %) (Tabla 48).

Tabla 48. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23	n (T=0 meses)	n (T=6 meses)	n (T=12 meses)	n (T=18 meses)	n (T=24 meses)	n (%) (T final 24 meses)
REMISIÓN	23	21	19	19	15	15 (65,22)
RECAÍDA	--	2	4	4	8	8 (34,78)

4.1.2. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en espondilitis anquilosante

En cuanto a los sujetos con EA, al inicio del estudio habían 19 sujetos. De estos 19 sujetos, al final de los 24 meses de estudio, continuaban en remisión clínica 16 sujetos (84,21 %) y recayeron 3 sujetos (15,79 %) (Tabla 49).

Tabla 49. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en espondilitis anquilosante.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19	n (T=0 meses)	n (T=6 meses)	n (T=12 meses)	n (T=18 meses)	n (T=24 meses)	n (%) (T final 24 meses)
REMISIÓN	19	19	18	18	16	16 (84,21)
RECAÍDA	--	0	1	1	3	3 (15,79)

4.1.3. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en artritis psoriásica

En cuanto a los sujetos con APs, al inicio del estudio habían 17 sujetos. De estos 17 sujetos, al final de los 24 meses de estudio, continuaban en remisión clínica 11 sujetos (64,71 %) y recayeron 6 sujetos (35,29 %) (Tabla 50).

Tabla 50. Análisis del tiempo en ampliación de intervalo posológico en artritis psoriásica.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17	n (T=0 meses)	n (T=6 meses)	n (T=12 meses)	n (T=18 meses)	n (T=24 meses)	n (%) (T final 24 meses)
REMISIÓN	17	15	13	12	11	11 (64,71)
RECAÍDA	--	2	4	5	6	6 (35,29)

4.1.4. Análisis de remisión clínica acumulada

En cuanto a la media del tiempo en remisión clínica de todos los sujetos del estudio analizada por patología (AR, EA, APs) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,286$), observándose en los sujetos con AR una media del tiempo en remisión clínica de 21,39 meses (18,85 – 23,94), en los sujetos con EA una media del tiempo en remisión clínica de 23,37 meses (21,89 - 24,84) y en los sujetos con APs una media del tiempo en remisión clínica de 20,12 meses (16,74 – 23,50) (Tabla 51).

Tabla 51. Análisis de remisión clínica acumulada y del tiempo en remisión clínica de todos los sujetos del estudio.

Patología	Recaída n (%)	Remisión clínica acumulada	Media de tiempo en remisión clínica (meses)	Intervalo de Confianza 95%	χ^2	P- valor
Artritis reumatoide (AR) n=23	8 (34,78)	0,65	21,39	18,85 23,94	2,501	0,286
Espondilitis anquilosante (EA) n=19	3 (15,79)	0,84	23,37	21,89 24,84		
Artritis psoriásica (APs) n=17	6 (35,29)	0,64	20,12	16,74 23,50		

En la figura 76, donde queda representada la remisión clínica acumulada de todos los sujetos del estudio analizada por patología, donde el evento a analizar se define como recaída, podemos observar que los sujetos con EA (línea gris) son los que menos recayeron a lo largo del estudio (0,84), seguido de los sujetos con AR (línea azul) (0,65) y de los sujetos con APs (línea roja) (0,64), $P = 0,286$.

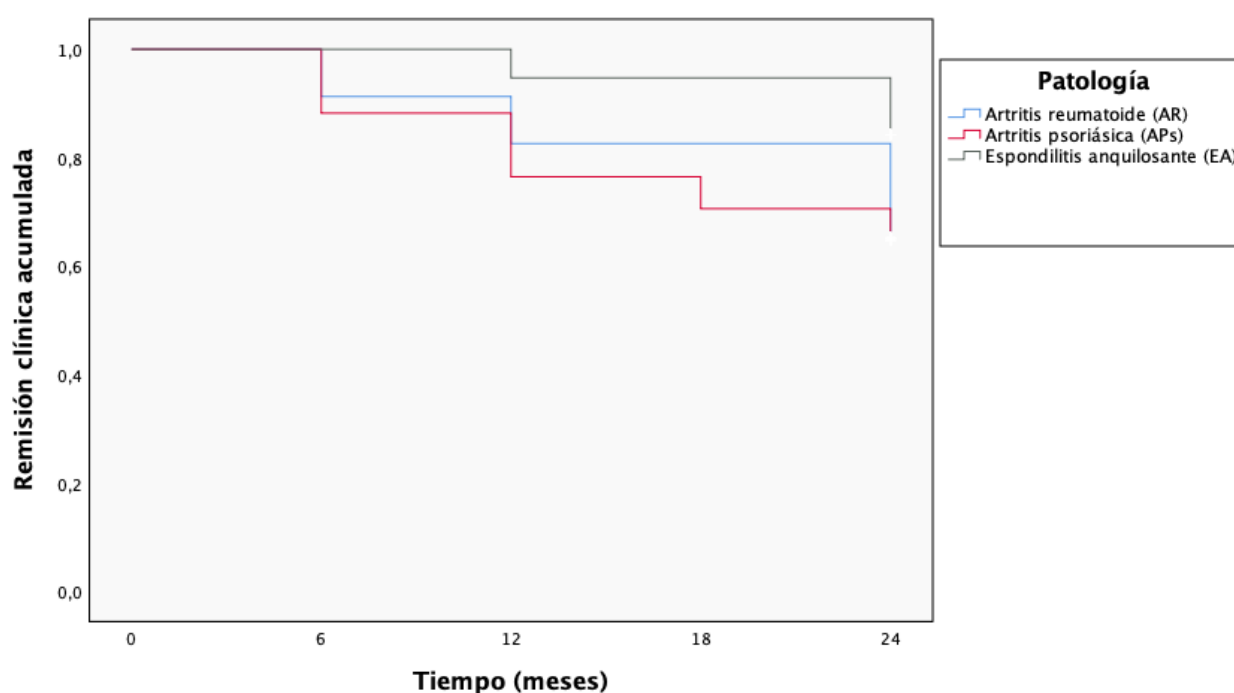


Figura 76. Gráfico de remisión clínica acumulada de todos los sujetos del estudio analizada por patología: EA: 0,84; AR: 0,65; APs: 0,64; $P = 0,286$.

4.2. Análisis de las características demográficas y las características clínicas basales

Al inicio del estudio se recogieron datos demográficos y datos de características clínicas cuantitativas y cualitativas: edad, sexo, índice de masa corporal, hábito tabáquico (fumador y paquetes/año), años desde el diagnóstico de la enfermedad reumática, años de tratamiento con anti-TNF- α (Adalimumab o Etanercept), utilización previa de otros anti-TNF- α , tratamiento farmacológico concomitante para la enfermedad reumática (FAME, corticoide y/o AINE), afectación reumática predominante (axial, periférica o axial más periférica), manifestaciones extraarticulares previas, positividad para el HLA-B27 (soló para los sujetos con EA y APs).

Para el análisis estadístico de los resultados de los datos demográficos y de los datos clínicos cuantitativos basales se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann Whitney y para el análisis estadístico de los resultados de los datos demográficos y de los datos clínicos cualitativos basales se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)).

En cuanto a los resultados obtenidos en este análisis de los datos demográficos y de los datos clínicos cuantitativos y cualitativos basales, en los sujetos con AR, EA o APs (Tablas 52 - 57) no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos que se mantuvieron en remisión clínica a lo largo de los 24 meses de estudio (color verde) y los sujetos que recayeron en algún momento del estudio (color rojo).

Tabla 52. Características demográficas y características clínicas cuantitativas basales de los sujetos con artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23	REMISIÓN n=15 mediana (RIC)	RECAÍDA n=8 mediana (RIC)	P-valor
Edad (años)	59,00 (13,00)	68,50 (32,75)	0,316
IMC (Kg/m2)	16,50 (3,00)	16,15 (9,93)	0,897
Paquetes tabaco/año	20,00 (3,00)	0 (--)	--
Años de enfermedad	15,65 (6,00)	12,74 (12,31)	0,820
Años de anti-TNF-α	9,27 (4,65)	7,73 (4,27)	0,275

AR: artritis reumatoide;; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Tabla 53. Características demográficas y características clínicas cualitativas basales de los sujetos con artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23	REMISIÓN n=15 n (%)	RECAÍDA n=8 n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor
Hombres	3 (20,00)	3 (37,50)	0,829	0,417 (0,062-2,815)	0,363
Fumadores	4 (26,70)	0 (0,00)	2,582	0,733 (0,540-0,995)	0,108
Utilización previa de otro anti-TNF-α	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Tratamientos concomitantes para enfermedad reumática	15 (100,00)	8 (100,00)	--	--	--
FAME	15 (100,00)	8 (100,00)	--	--	--
Corticoide	4 (26,70)	3 (37,50)	0,289	1,650 (0,254-10,313)	0,591
AINE	8 (53,30)	7 (87,50)	2,685	6,125 (0,597-62,821)	0,101
Afectación reumática predominante					
Axial	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Periférica	15 (100,00)	8 (100,00)	--	--	--
Axial + Periférica	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Manifestaciones extraarticulares previas	5 (33,33)	3 (37,50)	0,040	1,200 (0,201-7,182)	0,842
AINE: antiinflamatorio no esteroideo; AR: artritis reumatoide; FAME: fármaco antireumático modificador de la enfermedad; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .					

Tabla 54. Características demográficas y características clínicas cuantitativas basales de los sujetos con espondilitis anquilosante.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19	REMISIÓN n=16 mediana (RIC)	RECAÍDA n=3 mediana (RIC)	P-valor
Edad (años)	42,00 (20,00)	50,00 (--)	0,218
IMC (Kg/m²)	18,20 (2,82)	20,50 (--)	0,467
Paquetes tabaco/año	21,00 (12,00)	31,00 (--)	0,143
Años de enfermedad	12,74 (7,00)	11,74 (--)	0,955
Años de anti-TNF-α	5,79 (5,04)	4,69 (--)	0,502

EA: espondilitis anquilosante;; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Tabla 55. Características demográficas y características clínicas cualitativas basales de los sujetos con espondilitis anquilosante.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19	REMISIÓN n=16 n (%)	RECAÍDA n=3 n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor
Hombres	11 (68,80)	2 (66,66)	0,005	1,100 (0,080-15,153)	0,943
Fumadores	5 (31,30)	1 (33,33)	0,005	1,100 (0,080-15,153)	0,943
Utilización previa de otro anti-TNF-α	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Tratamientos concomitantes para enfermedad reumática	8 (50,00)	3 (100,00)	2,591	0,500 (0,306-0,816)	0,107
FAME	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Corticoide	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
AINE	8 (50,00)	3 (100,00)	2,591	0,500 (0,306-0,816)	0,107
Afectación reumática predominante					
Axial	16 (100,00)	16 (100,00)	--	--	--
Periférica	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Axial + Periférica	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Manifestaciones extraarticulares previas	4 (25,00)	1 (33,33)	0,090	1,500 (0,106-21,312)	0,764
HLA-B27	9 (56,30)	3 (100,00)	2,078	0,563 (0,365-0,867)	0,149

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; EA: espondilitis anquilosante; FAME: fármaco antireumático modificador de la enfermedad; HLA-B27: antígeno leucocitario humano B-27; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Tabla 56. Características demográficas y características clínicas cuantitativas basales de los sujetos con artritis psoriásica.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17	REMISIÓN n=11 mediana (RIC)	RECAÍDA n=6 mediana (RIC)	P-valor
Edad (años)	55,00 (20,00)	48,00 (23,50)	0,314
IMC (Kg/m²)	19,30 (2,70)	20,50 (1,05)	0,159
Paquetes tabaco/año	20,00 (18,00)	38,50 (--)	0,245
Años de enfermedad	15,74 (9,00)	13,24 (10,88)	0,513
Años de anti-TNF-α	6,81 (4,84)	7,24 (4,09)	0,763

APs: artritis psoriásica; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Tabla 57. Características demográficas y características clínicas cualitativas basales de los sujetos con artritis psoriásica.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17	REMISIÓN n=11 n (%)	RECAÍDA n=6 n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor
Hombres	9 (81,80)	5 (83,30)	0,006	0,900 (0,064-12,583)	0,938
Fumadores	5 (45,50)	2 (33,33)	0,235	0,600 (0,076-4,760)	0,627
Utilización previa de otro anti-TNF-α	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Tratamientos concomitantes para enfermedad reumática	4 (36,40)	4 (66,66)	1,431	3,500 (0,431-28,447)	0,232
FAME	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	0,999
Corticoide	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
AINE	4 (36,40)	4 (66,66)	1,431	3,500 (0,431-28,447)	0,232
Afectación reumática predominante					
Axial	0 (0,00)	0 (0,00)	--	--	--
Periférica	4 (36,40)	1 (16,70)	0,726	0,350 (0,029-4,153)	0,394
Axial + Periférica	7 (63,60)	5 (83,30)	0,726	2,857 (0,241-33,902)	0,394
Manifestaciones extraarticulares previas	2 (18,20)	1 (16,70)	0,006	0,900 (0,064-12,583)	0,938
HLA-B27	2 (18,20)	1 (16,70)	0,006	0,900 (0,064-12,583)	0,938
AINE: antiinflamatorio no esteroideo; APs: artritis psoriásica; FAME: fármaco antireumático modificador de la enfermedad; HLA-B27: antígeno leucocitario humano B-27; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .					

4.3. Análisis de los parámetros de evolución clínica

A lo largo del estudio se recogieron datos relacionados con la evolución clínica de todos los sujetos (parámetros analíticos, pruebas de imagen e índices de la actividad de la enfermedad). Los datos de los parámetros analíticos y de los índices de la actividad de la enfermedad se obtuvieron a los 0, 6, 12, 18 y 24 meses. Las pruebas de imagen se realizaron a los 0, 12 y 24 meses de iniciar el estudio.

4.3.1. Análisis de los parámetros de evolución clínica en artritis reumatoide

Para el análisis de la evolución clínica de los sujetos con AR se obtuvieron datos de parámetros analíticos de sangre: concentración de monocitos [0,2 - 0,8 ($10^9/L$)]; linfocitos [1,5 - 4,0 ($10^9/L$)]; plaquetas [135,0 - 350,0 ($10^9/L$)]; velocidad de sedimentación globular (VSG) [1,0 - 20,0 (mm/h)]; lipoproteína de baja densidad (LDL) [0,0 - 130,0 (mg/dL)]; proteína C reactiva (PCR) [0,0 - 0,5 (mg/dL)]; factor reumatoide (FR) [0,0 - 14,0 (U/L)] y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) [0,0 - 5,28 (U/L)] (Tablas 58 - 59).

En cuanto a las pruebas de imagen para analizar la evolución clínica de los sujetos con AR se realizaron radiografías simples de manos, muñecas y pies (Tabla 60) donde se utilizó la escala SENS [0 - 86 puntos] y se realizaron también pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de manos, muñecas y pies donde se utilizó la escala Gray scale US-Doppler [0 - 3 puntos] (Tablas 61 - 63).

Y por último, para valorar la evolución clínica global de los sujetos con AR se utilizó la escala DAS28-PCR [0 - 8,47 puntos] para cuantificar la actividad de la enfermedad y ver si los sujetos se encontraban en remisión clínica o por el contrario habían recaído de su enfermedad (Tabla 64).

Para el análisis estadístico de los resultados cuantitativos de los parámetros analíticos, pruebas de imagen (SENS) e índices de la actividad de la enfermedad para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman. Para el análisis estadístico de los resultados cualitativos de pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler (manos, muñecas y pies) para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)). Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test exacto de Fisher.

En cuanto a los resultados de los parámetros analíticos en los sujetos con AR únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en la VSG (mm/h) y en el LDL (mg/dL). En cuanto a la VSG (mm/h) podemos observar que mientras que los sujetos que se mantuvieron en remisión, durante los 24 meses de estudio, tenían una mediana de VSG (mm/h) dentro del rango de normalidad [1,0 - 20,0 (mm/h)], los sujetos que recayeron a partir del mes 6 tenían una mediana de VSG (mm/h) por encima del rango de normalidad (mes 6: 26,00 mm/h; mes 12: 21,50 mm/h; mes 18: 33,00 mm/h; y mes 24: 35,00 mm/h), llegando a observarse diferencia

estadísticamente significativa en el mes 24 entre los sujetos en remisión (13,00 mm/h) y los sujetos que recayeron (35,00 mm/h) ($P = 0,028$) (Tabla 58). En cuanto al LDL (mg/dL) [0,0 - 130,0 (mg/dL)] podemos observar que desde el inicio del estudio los sujetos en remisión tenían valores más elevados de LDL (mes 0: 137,0 mg/dL; mes 6: 132,50 mg/dL; mes 12: 137,5 mg/dL; mes 18: 129,0 mg/dL; y mes 24: 144,0 mg/dL) que los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 98,0 mg/dL; mes 6: 114,0 mg/dL; mes 12: 101,0 mg/dL; mes 18: 117,5 mg/dL; y mes 24: 110,0 mg/dL) llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en el inicio del estudio (mes 0) entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron ($P = 0,024$) (Tabla 59).

Las tablas 58 y 59 muestran, para cada parámetro analítico, en la primera fila, la n y la mediana de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de cada parámetro analítico de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de cada parámetro analítico de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de cada parámetro analítico entre los sujetos en

remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 58. Análisis de los parámetros analíticos en artritis reumatoide (I).

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
Monocitos (10*9/L)	23 (0,60)		23 (0,60)		21 (0,60)		19 (0,60)		19 (0,60)		0,958
REMISIÓN	15 (0,60)	0,896	15 (0,60)	0,948	15 (0,60)	0,254	15 (0,60)	0,649	15 (0,60)	0,959	0,994
RECAÍDA	8 (0,70)		8 (0,65)		6 (0,75)		4 (0,75)		4 (0,60)		0,919
Linfocitos (10*9/L)	23 (2,80)		23 (2,70)		21 (2,50)		19 (2,80)		19 (2,80)		0,933
REMISIÓN	15 (2,70)	0,897	15 (2,70)	0,650	15 (2,60)	0,815	15 (2,80)	0,271	15 (2,80)	0,228	0,869
RECAÍDA	8 (2,85)		8 (2,60)		6 (2,30)		4 (2,20)		4 (1,90)		0,576
Plaquetas (10*9/L)	23 (202,0)		23 (212,0)		21 (217,0)		19 (215,0)		19 (215,0)		0,479
REMISIÓN	15 (227,0)	0,401	15 (212,0)	0,949	15 (218,0)	0,815	15 (216,0)	0,317	15 (217,0)	0,617	0,746
RECAÍDA	8 (191,5)		8 (213,5)		6 (196,5)		4 (193,5)		4 (186,5)		0,577
VSG (mm/h)	23 (18,00)		23 (23,00)		21 (18,00)		19 (16,00)		19 (18,00)		0,635
REMISIÓN	15 (17,00)	0,698	15 (14,00)	0,120	15 (17,00)	0,198	15 (11,00)	0,079	15 (13,00)	0,028	0,412
RECAÍDA	8 (19,50)		8 (26,00)		6 (21,50)		4 (33,00)		4 (35,00)		0,197
AR: artritis reumatoide; Med: mediana; VSG: velocidad de sedimentación globular.											

Tabla 59. Análisis de los parámetros analíticos en artritis reumatoide (II).

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
LDL (mg/dL)	23 (128,0)		23 (123,0)		21 (131,0)		19 (128,0)		19 (133,0)		0,728
REMISIÓN	15 (137,0)	0,024	15 (132,5)	0,117	15 (137,5)	0,113	15 (129,0)	0,430	15 (144,0)	0,102	0,745
RECAÍDA	8 (98,0)		8 (114,0)		6 (101,0)		4 (117,5)		4 (110,0)		0,199
PCR (mg/dL)	23 (0,10)		23 (0,20)		21 (0,20)		19 (0,20)		19 (0,20)		0,519
REMISIÓN	15 (0,10)	0,323	15 (0,10)	0,154	15 (0,20)	0,266	15 (0,20)	0,142	15 (0,20)	0,142	0,882
RECAÍDA	8 (0,25)		8 (0,20)		6 (0,30)		4 (0,50)		4 (0,55)		0,349
FR (U/mL)	23 (54,00)		23 (65,00)		21 (103,00)		19 (88,00)		19 (78,00)		0,420
REMISIÓN	15 (85,0)	0,583	15 (78,0)	0,821	15 (78,0)	0,533	15 (88,0)	0,689	15 (78,0)	0,368	0,680
RECAÍDA	8 (35,5)		8 (34,0)		6 (185,5)		4 (270,5)		4 (313,0)		0,525
ACPA (U/mL)	23 (94,00)		23 (94,00)		21 (134,00)		19 (94,00)		19 (134,00)		0,160
REMISIÓN	15 (94,0)	0,923	15 (94,0)	0,923	15 (94,0)	0,370	15 (94,0)	0,803	15 (94,0)	0,294	0,999
RECAÍDA	8 (83,5)		8 (83,5)		6 (321,5)		4 (166,5)		4 (437,0)		0,075

ACPA: anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados; AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Med: mediana; PCR: proteína C reactiva.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por radiografía simple realizadas a los sujetos con AR podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) desde el inicio hasta el final del estudio. En los sujetos que se mantuvieron en remisión clínica se observó una puntuación en la escala SENS menor (mes 0: 14,00; mes 12: 14,00; y mes 24: 14,00) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 15,00; mes 12: 15,00; y mes 24: 16,00), llegando a observarse

diferencia estadísticamente significativa en los meses 0 ($P = 0,031$), mes 12 ($P = 0,043$) y mes 24 ($P = 0,022$) (Tabla 60).

La tabla 60 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación de la escala SENS de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala SENS de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala SENS de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala SENS de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala SENS de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala SENS de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 60. Análisis de las pruebas de imagen por radiografía simple en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=12		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
SENS	23 (14,00)		21 (14,00)		19 (14,00)		0,680
REMISIÓN	15 (14,00)	0,031	15 (14,00)	0,043	15 (14,00)	0,022	--
RECAÍDA	8 (15,00)		6 (15,00)		4 (16,00)		0,018

AR: artritis reumatoide; Med: mediana; SENS: simple erosion narrowing score.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de manos (Tabla 61) realizadas a los sujetos con AR podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) a mitad del estudio (mes 12) y al final del estudio (mes 24). En el mes 12 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,027$ ((remisión (n = 15): 9 sujetos en grado 0 (60,00 %) y 6 sujetos en grado 1 (40,00 %) y (recaída (n = 6): 2 sujetos en grado 0 (33,33 %), 2 sujetos en grado 1 (33,33 %) y 2 sujetos en grado 2 (33,33 %)). En el mes 24 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,001$ ((remisión (n = 15): 9 sujetos en grado 0 (60,00 %) y 4 sujetos en grado 1 (40,00 %) y (recaída (n = 4): 2 sujetos en grado 1 (50,00 %) y 2 sujetos en grado 2 (50,00 %)).

Las tablas 61 - 63 muestran, en la primera fila, la n y el % de n respecto al inicio de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color blanco). En la segunda fila se muestra la n y el % de sujetos en remisión con diferente grado en la

Gray scale US-Doppler (Grado 0, 1, 2 o 3) en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia en la puntuación de la Gray scale US-Doppler de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y el % de sujetos en recaída con diferente grado en la Gray scale US-Doppler (Grado 0, 1, 2 o 3) en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia en la puntuación de la Gray scale US-Doppler de los sujetos en recaída entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 61. Análisis de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de manos en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0				T=12				T=24				P-valor T=0-24
	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	
Gray scale US-Doppler MANOS	23 (100,00)				21 (91,30)				19 (82,60)				--
REMISIÓN	15 (65,22)	1,059	0,400 (0,068-2,337)	0,304	15 (65,22)	9,174	--	0,027	15 (65,22)	16,388	--	0,001	0,018
Grado 0	9 (60,00)				9 (60,00)				9 (60,00)				
Grado 1	6 (40,00)				6 (40,00)				6 (40,00)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
RECAÍDA	8 (34,78)				6 (26,08)				4 (17,38)				
Grado 0	3 (37,50)				2 (33,33)				0 (0,00)				
Grado 1	5 (62,50)				2 (33,33)				2 (50,00)				
Grado 2	0 (0,00)				2 (33,33)				2 (50,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				

AR: artritis reumatoide; Gray scale: escala de grises; T: tiempo; US-Doppler: ultrasonografía Doppler.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de muñecas (Tabla 62) realizadas a los sujetos con AR podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) a mitad del estudio (mes 12) y al final del estudio (mes 24). En el mes 12 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,017$ ((remisión ($n = 15$): 12 sujetos en grado 0 (80,00 %) y 3 sujetos en grado 1 (20,00 %)) y (recaída ($n = 6$): 2 sujetos en grado 0 (33,33 %), 2 sujetos en grado 1 (33,33 %) y 2 sujetos en grado 2 (33,33 %)). En el mes 24 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,001$ ((remisión ($n = 15$): 12 sujetos en grado 0 (80,00 %) y 3 sujetos en grado 1 (20,00 %)) y (recaída ($n = 4$): 2 sujetos en grado 0 (50,00 %) y 2 sujetos en grado 2 (50,00 %)).

Tabla 62. Análisis de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de muñecas en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0				T=12				T=24				P-valor T=0-24
	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	
Gray scale US-Doppler MUÑECAS	23 (100,00)				21 (91,30)				19 (82,60)				--
REMISIÓN	15 (65,22)	0,829	0,417 (0,062-2,815)	0,363	15 (65,22)	10,153	--	0,017	15 (65,22)	15,443	--	0,001	--
Grado 0	12 (80,00)				12 (80,00)				12 (80,00)				
Grado 1	3 (20,00)				3 (20,00)				3 (20,00)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
RECAÍDA	8 (34,78)				6 (26,08)				4 (17,38)				
Grado 0	5 (62,50)				2 (33,33)				2 (50,00)				
Grado 1	3 (37,50)				2 (33,33)				0 (0,00)				
Grado 2	0 (0,00)				2 (33,33)				2 (50,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
													0,135

AR: artritis reumatoide; Gray scale: escala de grises; T: tiempo; US-Doppler: ultrasonografía Doppler.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de pies (Tabla 63) realizadas a los sujetos con AR podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) únicamente al final del estudio (mes 24). En el mes 24 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,001$ ((remisión (n = 15): 11 sujetos en grado 0 (73,30 %) y 4 sujetos en grado 1 (26,70 %) y (recaída (n = 4): 2 sujetos en grado 1 (50,00 %) y 2 sujetos en grado 2 (50,00 %)).

Tabla 63. Análisis de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de pies en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0				T=12				T=24				P-valor T=0-24
	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	
Gray scale US-Doppler PIES	23 (100,00)				21 (91,30)				19 (82,60)				--
REMISIÓN	15 (65,22)	0,289	0,606 (0,097-3,788)	0,591	15 (65,22)	4,191	--	0,123	15 (65,22)	17,122	--	0,001	0,018
Grado 0	11 (73,30)				11 (73,30)				11 (73,30)				
Grado 1	4 (26,70)				4 (26,70)				4 (26,70)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
RECAÍDA	8 (34,78)				6 (26,08)				4 (17,38)				
Grado 0	5 (62,50)				4 (66,67)				0 (0,00)				
Grado 1	3 (37,50)				2 (33,33)				2 (50,00)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				2 (50,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				

AR: artritis reumatoide; Gray scale: escala de grises; T: tiempo; US-Doppler: ultrasonografía Doppler.

En cuanto a los resultados de los índices de la actividad de la enfermedad de los sujetos con AR (DAS28-PCR) podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) desde el inicio hasta el final del estudio. En los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en el DAS28-PCR menor (mes 0: 1,75; mes 6: 1,75; mes 12: 1,75; mes 18: 1,96 y mes 24: 2,07) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 2,27; mes 6: 2,52; mes 12: 2,55; mes 18: 2,52 y mes 24: 4,47), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en los

meses 0 ($P = 0,048$), mes 6 ($P = 0,003$), mes 12 ($P = 0,006$) y mes 24 ($P = 0,003$) (Tabla 64). De igual forma, también podemos observar, en relación al DAS28-PCR, que hubo diferencia estadísticamente significativa entre el inicio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) en todos los sujetos con AR (DAS28-PCR (mes 0): 1,75; DAS28-PCR (mes 24): 2,20; $P = 0,001$), en los sujetos que se mantuvieron en remisión (DAS28-PCR (mes 0): 1,75; DAS28-PCR (mes 24): 2,07; $P = 0,001$) y en los sujetos que recayeron (DAS28-PCR (mes 0): 2,27; DAS28-PCR (mes 24): 4,47; $P = 0,003$).

La tabla 64 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación del DAS28-PCR de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del DAS28-PCR de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación del DAS28-PCR de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del DAS28-PCR de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación del DAS28-PCR de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del DAS28-PCR de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 64. Análisis de los índices de la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
DAS28-PCR	23 (1,75)		23 (1,89)		21 (2,07)		19 (2,07)		19 (2,20)		0,001
REMISIÓN	15 (1,75)	0,048	15 (1,75)	0,003	15 (1,75)	0,006	15 (1,96)	0,057	15 (2,07)	0,003	0,001
RECAÍDA	8 (2,27)		8 (2,52)		6 (2,55)		4 (2,52)		4 (4,47)		0,003

AR: artritis reumatoide; DAS28-PCR: disease activity score 28-PCR; Med: mediana.

4.3.2. Análisis de los parámetros de evolución clínica en espondilitis anquilosante

Para el análisis de la evolución clínica de los sujetos con EA se obtuvieron datos de parámetros analíticos de sangre: concentración de monocitos [0,2 - 0,8 ($10^9/L$)]; linfocitos [1,5 - 4,0 ($10^9/L$)]; plaquetas [135,0 - 350,0 ($10^9/L$)]; velocidad de sedimentación globular (VSG) [1,0 - 20,0 (mm/h)]; lipoproteína de baja densidad (LDL) [0,0 - 130,0 (mg/dL)] y proteína C reactiva (PCR) [0,0 - 0,5 (mg/dL)] (Tabla 65)

En cuanto a las pruebas de imagen para observar la evolución clínica de los sujetos con EA se realizaron radiografías del esqueleto axial (Tabla 66) donde se utilizó la escala BASRI [0 - 16 puntos]. También se realizaron resonancias magnéticas nucleares del esqueleto axial donde se utilizó la escala SPARCC total [0 - 108 puntos] (Tabla 67).

Y por último, para valorar la evolución clínica global de los sujetos con EA se utilizó la escala BASDAI [0 - 10 puntos] para cuantificar la actividad de la enfermedad y ver si los sujetos se encontraban en remisión clínica o por el contrario habían recaído de su enfermedad (Tabla 68).

Para el análisis estadístico de los resultados cuantitativos de los parámetros analíticos, pruebas de imagen e índices de la actividad de la enfermedad para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman.

En cuanto a los resultados de los parámetros analíticos en los sujetos con EA únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en la VSG (mm/h) [1,0 - 20,0 (mm/h)] en todos los sujetos del estudio y en el subgrupo de los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (Tabla 65). En cuanto a la VSG (mm/h) de todos los sujetos del estudio con EA podemos observar que había diferencia estadísticamente significativa entre el inicio del estudio (mes 0: 6,00 mm/h) y el final del estudio (mes 24: 11,00 mm/h) ($P = 0,024$). En cuanto a la VSG (mm/h) de los sujetos con EA que recayeron a lo largo del estudio podemos observar que había diferencia estadísticamente significativa entre el inicio del estudio (mes 0: 6,50 mm/h) y el final del estudio (mes 24: 11,50 mm/h) ($P = 0,021$).

La tabla 65 muestra, para cada parámetro analítico, en la primera fila, la n y la mediana de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de todos los sujetos entre el mes 0 y el

mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de cada parámetro analítico de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de cada parámetro analítico de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de cada parámetro analítico entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 65. Análisis de los parámetros analíticos en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
Monocitos (10*9/L)	19 (0,60)		19 (0,60)		19 (0,60)		18 (0,50)		18 (0,50)		0,083
REMISIÓN	16 (0,60)	0,187	16 (0,55)	0,171	16 (0,55)	0,126	15 (0,50)	0,153	15 (0,50)	0,286	0,105
RECAÍDA	3 (0,80)		3 (0,80)		3 (0,70)		2 (0,70)		2 (0,65)		0,406
Linfocitos (10*9/L)	19 (2,50)		19 (2,50)		19 (2,60)		18 (2,65)		18 (2,70)		0,524
REMISIÓN	16 (2,50)	0,574	16 (2,55)	0,737	16 (2,55)	0,694	15 (2,65)	0,944	15 (2,70)	0,672	0,515
RECAÍDA	3 (2,20)		3 (2,30)		3 (2,60)		2 (2,55)		2 (3,30)		0,308
Plaquetas (10*9/L)	19 (223,0)		19 (206,0)		19 (219,0)		18 (215,0)		18 (209,5)		0,472
REMISIÓN	16 (223,5)	0,655	16 (211,5)	0,780	16 (213,5)	0,737	15 (22,5)	0,779	15 (209,5)	0,574	0,600
RECAÍDA	3 (208,0)		3 (201,0)		3 (219,0)		2 (210,0)		2 (205,0)		0,355
VSG (mm/h)	19 (6,00)		19 (7,00)		19 (5,00)		18 (8,50)		18 (11,00)		0,024
REMISIÓN	16 (5,00)	0,866	16 (4,00)	0,612	16 (4,50)	0,612	15 (6,00)	0,573	15 (7,50)	0,398	0,856
RECAÍDA	3 (6,50)		3 (7,50)		3 (8,00)		2 (8,50)		2 (11,50)		0,021
LDL (mg/dL)	19 (121,0)		19 (132,0)		19 (128,0)		18 (116,0)		18 (121,0)		0,377
REMISIÓN	16 (120,5)	0,955	16 (132,0)	0,314	16 (129,0)	0,659	15 (113,0)	0,767	15 (121,0)	0,655	0,291
RECAÍDA	3 (132,0)		3 (115,0)		3 (111,0)		2 (111,0)		2 (123,5)		0,216
PCR (mg/dL)	19 (0,20)		19 (0,10)		19 (0,10)		18 (0,10)		18 (0,15)		0,544
REMISIÓN	16 (0,20)	0,865	16 (0,10)	0,954	16 (0,10)	0,954	15 (0,10)	0,343	15 (0,10)	0,054	0,600
RECAÍDA	3 (0,10)		3 (0,10)		3 (0,10)		2 (0,25)		2 (1,30)		0,406

EA: espondilitis anquilosante; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Med: mediana; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por radiografía simple realizadas a los sujetos con EA podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) a mitad del estudio (mes 12) y al final del estudio (mes 24). En los

sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en la escala BASRI menor (mes 0: 5,00; mes 12: 5,00; y mes 24: 6,00) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 6,00; mes 12: 7,00; y mes 24: 6,50), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en los meses 12 ($P = 0,011$) y mes 24 ($P = 0,048$) (Tabla 66).

La tabla 66 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación de la escala BASRI de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala BASRI de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala BASRI de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala BASRI de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala BASRI de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala BASRI de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 66. Análisis de las pruebas de imagen por radiografía simple en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=12		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
BASRI	19 (6,00)		19 (6,00)		18 (5,50)		0,368
REMISIÓN	16 (5,00)	0,081	16 (5,00)	0,011	16 (5,00)	0,048	--
RECAÍDA	3 (6,00)		3 (7,00)		2 (6,50)		0,368

BASRI total: total bath ankylosing spondylitis radiology index; EA: espondilitis anquilosante; Med: mediana.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por resonancia magnética nuclear del esqueleto axial realizadas a los sujetos con EA podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) desde el inicio hasta el final del estudio. En los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en la escala SPARCC total menor (mes 0: 4,00; mes 12: 4,00; y mes 24: 4,50) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 6,00; mes 12: 6,00; y mes 24: 7,00), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en el mes 0 ($P = 0,004$), mes 12 ($P = 0,004$) y mes 24 ($P = 0,015$) (Tabla 67).

La tabla 67 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación de la escala SPARCC total de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala SPARCC total de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala SPARCC total de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 12 y 24

meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala SPARCC total de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala SPARCC total de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala SPARCC total de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 67. Análisis de las pruebas de imagen por resonancia magnética nuclear de en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=12		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
SPARCC total	19 (5,00)		19 (5,00)		18 (5,00)		--
REMISIÓN	16 (4,00)	0,004	16 (4,00)	0,004	16 (4,50)	0,015	0,050
RECAÍDA	3 (6,00)		3 (6,00)		2 (7,00)		0,135

EA: espondilitis anquilosante; Med: mediana; SPARCC total: spondyloarthritis research consortium Canada total score.

En cuanto a los resultados de los índices de la actividad de la enfermedad de los sujetos con EA (BASDAI) podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) únicamente al final del estudio. En los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en el BASDAI menor (mes 0: 0,50; mes 6: 0,70; mes 12: 0,80; mes 18: 0,80 y mes 24: 0,80) que en los sujetos que recayeron a lo largo

del estudio (mes 0: 0,80; mes 6: 0,80; mes 12: 0,80; mes 18: 1,30 y mes 24: 4,10), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en únicamente en el mes 24 ($P = 0,016$) (Tabla 68). De igual forma, también podemos observar, en relación al BASDAI, que hubo diferencia estadísticamente significativa entre el inicio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) en todos los sujetos con EA (BASDAI (mes 0): 0,60; BASDAI (mes 24): 0,80; $P = 0,001$) y en los sujetos que se mantuvieron en remisión (BASDAI (mes 0): 0,50; BASDAI (mes 24): 0,80; $P = 0,001$).

La tabla 68 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación del BASDAI de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del BASDAI de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación del BASDAI de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del BASDAI de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación del BASDAI de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del BASDAI de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 68. Análisis de los índices de la actividad de la enfermedad en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
BASDAI	19 (0,60)		19 (0,80)		19 (0,80)		18 (0,80)		18 (0,80)		0,001
REMISIÓN	16 (0,50)	0,052	16 (0,70)	0,134	16 (0,80)	0,090	16 (0,80)	0,328	16 (0,80)	0,016	0,001
RECAÍDA	3 (0,80)		3 (0,80)		3 (0,80)		2 (1,30)		2 (4,10)		0,132

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EA: espondilitis anquilosante; Med: mediana.

4.3.3. Análisis de los parámetros de evolución clínica en artritis psoriásica

Para el análisis de la evolución clínica de los sujetos con APs se obtuvieron datos de parámetros analíticos de sangre: concentración de monocitos [0,2 - 0,8 ($10^9/L$)]; linfocitos [1,5 - 4,0 ($10^9/L$)]; plaquetas [135,0 - 350,0 ($10^9/L$)]; velocidad de sedimentación globular (VSG) [1,0 - 20,0 (mm/h)]; lipoproteína de baja densidad (LDL) [0,0 - 130,0 (mg/dL)] y proteína C reactiva (PCR) [0,0 - 0,5 (mg/dL)] (Tabla 69).

En cuanto a las pruebas de imagen para observar la evolución clínica de los sujetos con APs se realizaron radiografías simples del esqueleto periférico donde se utilizó la escala MSvdHs [0 - 528 puntos] y radiografías simples del esqueleto axial donde se utilizó la escala PASRI [0 - 72 puntos] (Tabla 70) y se realizaron también pruebas de imagen por

ultrasonografía Doppler de manos, muñecas y pies donde se utilizó la escala Gray scale US-Doppler [0 - 3 puntos] (Tablas 71 - 73).

Y por último, para valorar la evolución clínica global de los sujetos con APs con componente periférico se utilizó la escala DAS28-PCR [0 - 8,47 puntos] y con componente axial se utilizó la escala BASDAI [0 - 10 puntos] para cuantificar la actividad de la enfermedad y ver si los sujetos se encontraban en remisión clínica o por el contrario habían recaído de su enfermedad (Tabla 74).

Para el análisis estadístico de los resultados cuantitativos de los parámetros analíticos, pruebas de imagen (MSvdHs y PASRI) e índices de la actividad de la enfermedad (DAS28-PCR y BASDAI) para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman. Para el análisis estadístico de los resultados cualitativos de pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler (manos, muñecas y pies) para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)). Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test exacto de Fisher.

En cuanto a los resultados de los parámetros analíticos en los sujetos con APs únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en la concentración de plaquetas [rango de normalidad: 135,0 - 350,0 (10*9/L)] (Tabla 69). Podemos observar, desde el inicio hasta el final del estudio, que la concentración de plaquetas era menor en los sujetos que se mantuvieron en remisión

(mes 0: 189,0 (10*9/L); mes 6: 190,0 (10*9/L); mes 12: 184,0 (10*9/L); mes 18: 180,0 (10*9/L); y mes 24: 179,0 (10*9/L)) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 221,0 (10*9/L); mes 6: 230,5 (10*9/L); mes 12: 246,0 (10*9/L); mes 18: 250,5 (10*9/L); y mes 24: 222,0 (10*9/L)), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en los meses 0 ($P = 0,027$), mes 6 ($P = 0,016$) y mes 12 ($P = 0,031$) (Tabla 69).

La tabla 69 muestra, para cada parámetro analítico, en la primera fila, la n y la mediana de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de cada parámetro analítico de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de cada parámetro analítico de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de cada parámetro analítico entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 69. Análisis de los parámetros analíticos en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
Monocitos (10⁹/L)	17 (0,60)		17 (0,80)		15 (0,70)		13 (0,70)		12 (0,60)		0,659
REMISIÓN	11 (0,60)	0,473	11 (0,80)	0,356	11 (0,80)	0,999	11 (0,70)	0,485	11 (0,60)	--	0,521
RECAÍDA	6 (0,65)		6 (0,60)		4 (0,70)		2 (0,90)		1 (1,20)		--
Linfocitos (10⁹/L)	17 (2,60)		17 (2,40)		15 (2,50)		13 (2,60)		12 (2,45)		0,773
REMISIÓN	11 (2,60)	0,960	11 (2,30)	0,725	11 (2,50)	0,999	11 (2,60)	0,999	11 (2,80)	--	0,521
RECAÍDA	6 (2,65)		6 (2,85)		4 (2,70)		2 (2,50)		1 (2,10)		--
Plaquetas (10⁹/L)	17 (201,0)		17 (194,0)		15 (210,0)		13 (201,0)		12 (187,5)		0,701
REMISIÓN	11 (189,0)	0,027	11 (190,0)	0,016	11 (184,0)	0,031	11 (180,0)	0,114	11 (179,0)	--	0,659
RECAÍDA	6 (221,0)		6 (230,5)		4 (246,0)		2 (250,5)		1 (222,0)		--
VSG (mm/h)	17 (9,00)		17 (4,00)		15 (6,00)		13 (9,00)		12 (10,00)		0,501
REMISIÓN	11 (9,00)	0,840	11 (4,00)	0,358	11 (6,00)	0,999	11 (7,00)	0,111	11 (10,00)	--	0,711
RECAÍDA	6 (9,50)		6 (3,50)		4 (7,50)		2 (21,00)		1 (10,00)		--
LDL (mg/dL)	17 (117,0)		17 (119,0)		15 (130,0)		13 (113,0)		12 (124,5)		0,969
REMISIÓN	11 (110,0)	0,920	11 (119,0)	0,999	11 (130,0)	0,553	11 (108,5)	0,322	11 (124,5)	--	0,969
RECAÍDA	6 (120,5)		6 (118,5)		4 (146,0)		2 (123,5)		1 (149,0)		--
PCR (mg/dL)	17 (0,50)		17 (0,20)		15 (0,30)		13 (0,40)		12 (0,20)		0,704
REMISIÓN	11 (0,40)	0,363	11 (0,20)	0,540	11 (0,20)	0,316	11 (0,40)	0,918	11 (0,20)	--	0,631
RECAÍDA	6 (0,75)		6 (0,40)		4 (0,35)		2 (0,30)		1 (0,40)		--

APs: artritis psoriásica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Med: mediana; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por radiografía simple realizadas a los sujetos con APs, con respecto al esqueleto periférico (MSvdHs), podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) al inicio del estudio

(mes 0) y a mitad del estudio (mes 12). En los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en la escala MSvdHs menor (mes 0: 17,00; mes 12: 17,00; y mes 24: 18,00) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 26,00; mes 12: 27,00; y mes 24: 28,00), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en los meses 0 ($P = 0,001$) y mes 12 ($P = 0,004$) (Tabla 70).

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por radiografía simple realizadas a los sujetos con APs, con respecto al esqueleto axial (PASRI), podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) al inicio del estudio (mes 0) y a mitad del estudio (mes 12) (Tabla 70). En los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en la escala PASRI menor (mes 0: 9,00; mes 12: 9,00; y mes 24: 9,00) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 12,00; mes 12: 13,00; y mes 24: 11,00), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en los meses 0 ($P = 0,007$) y mes 12 ($P = 0,007$) (Tabla 70).

La tabla 70 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación de la escala MSvdHs y PASRI de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala MSvdHs y PASRI de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala MSvdHs y PASRI de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala MSvdHs y PASRI de los

sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación de la escala MSvdHs y PASRI de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación de la escala MSvdHs y PASRI de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 70. Análisis de las pruebas de imagen por radiografía simple en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=12		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
MSvdHs n=17	17 (20,00)		15 (19,00)		12 (18,00)		0,291
REMISIÓN	11 (17,00)	0,001	11 (17,00)	0,004	11 (18,00)	--	0,969
RECAÍDA	6 (26,00)		4 (27,00)		1 (28,00)		--
PASRI n=12	12 (10,00)		11 (10,00)		8 (9,50)		0,368
REMISIÓN	7 (9,00)	0,007	7 (9,00)	0,007	7 (9,00)	--	--
RECAÍDA	5 (12,00)		4 (13,00)		1 (11,00)		--

APs: artritis psoriásica; Med: mediana; MSvdHs: modified Sharp/Van der Heijde score for APs; PASRI: psoriatic arthritis spondylitis radiology index.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de manos (Tabla 71) realizadas a los sujetos con APs podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) únicamente al final del estudio

(mes 24). En el mes 24 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,001$ ((remisión ($n = 11$): 7 sujetos en grado 0 (64,70 %) y 4 sujetos en grado 1 (36,40 %)) y (recaída ($n = 1$): 1 sujeto en grado 1 (100,00 %)).

Las tablas 71 - 73 muestran, en la primera fila, la n y el % de n respecto al inicio de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color blanco). En la segunda fila se muestra la n y el % de sujetos en remisión con diferente grado en la Gray scale US-Doppler (Grado 0, 1, 2 o 3) en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia en la puntuación de la Gray scale US-Doppler de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y el % de sujetos en recaída con diferente grado en la Gray scale US-Doppler (Grado 0, 1, 2 o 3) en cada punto temporal (0, 12 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia en la puntuación de la Gray scale US-Doppler de los sujetos en recaída entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 71. Análisis de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de manos en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0				T=12				T=24				P-valor T=0-24
	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	
Gray scale US-Doppler MANOS	17 (100,00)				15 (88,20)				12 (70,60)				--
REMISIÓN	11 (64,70)	0,016	1,143 (0,141-9,289)	0,901	11 (64,70)	6,686	--	0,083	11 (64,70)	13,497	--	0,001	--
Grado 0	7 (63,60)				7 (63,60)				7 (63,60)				
Grado 1	4 (36,40)				4 (36,40)				4 (36,40)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
RECAÍDA	6 (35,70)				4 (23,50)				1 (5,90)				
Grado 0	4 (66,67)				2 (50,00)				0 (0,00)				
Grado 1	2 (33,33)				1 (25,00)				1 (100,00)				
Grado 2	0 (0,00)				1 (25,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				

APs: artritis psoriásica; Gray scale: escala de grises; T: tiempo; US-Doppler: ultrasonografía Doppler.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de muñecas (Tabla 72) realizadas a los sujetos con APs podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) únicamente al final del estudio (mes 24). En el mes 24 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,001$ ((remisión ($n = 11$): 10 sujetos en grado 0 (90,90 %) y 1 sujeto en grado 1 (9,10 %)) y (recaída ($n = 1$): 1 sujeto en grado 0 (100,00 %)).

Tabla 72. Análisis de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de muñecas en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0				T=12				T=24				P-valor T=0-24
	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	
Gray scale US-Doppler MUÑECAS	17 (100,00)				15 (88,20)				12 (70,60)				--
REMISIÓN	11 (64,70)	0,580	1,100 (0,913-1,326)	0,446	11 (64,70)	7,513	--	0,057	11 (64,70)	13,019	--	0,001	--
Grado 0	10 (90,90)				10 (90,90)				10 (90,90)				
Grado 1	1 (9,10)				1 (9,10)				1 (9,10)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
RECAÍDA	6 (35,70)				4 (23,50)				1 (5,90)				
Grado 0	6 (100,00)				2 (50,00)				1 (100,00)				
Grado 1	0 (0,00)				1 (25,00)				0 (0,00)				
Grado 2	0 (0,00)				1 (25,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				

APs: artritis psoriásica; Gray scale: escala de grises; T: tiempo; US-Doppler: ultrasonografía Doppler.

En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de pies (Tabla 73) realizadas a los sujetos con APs podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) a mitad del estudio (mes 12) y al final del estudio (mes 24). En el mes 12 se observó una diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,020$ ((remisión (n = 11): 8 sujetos en grado 0 (72,70 %) y 3 sujetos en grado 1 (27,30 %)) y (recaída (n = 4): 1 sujeto en grado 0 (25,00 %), 1 sujeto en grado 1 (25,00 %) y 2 sujetos en grado 2 (50,00 %)). En el mes 24 se observó una

diferencia estadísticamente significativa de $P = 0,001$ ((remisión ($n = 11$): 8 sujetos en grado 0 (72,70 %) y 3 sujetos en grado 1 (27,30 %) y (recaída ($n = 1$): 1 sujeto en grado 1 (100,00 %)).

Tabla 73. Análisis de las pruebas de imagen por ultrasonografía Doppler de pies en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0				T=12				T=24				P-valor T=0-24
	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	n (%)	χ^2	OR (IC 95 %)	P-valor	
Gray scale US-Doppler PIES	17 (100,00)				15 (88,20)				12 (70,60)				--
REMISIÓN	11 (64,70)	0,069	0,750 (0,087-6,468)	0,793	11 (64,70)	9,824	--	0,020	11 (64,70)	13,716	--	0,001	--
Grado 0	8 (72,70)				8 (72,70)				8 (72,70)				
Grado 1	3 (27,30)				3 (27,30)				3 (27,30)				
Grado 2	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				
RECAÍDA	6 (35,70)				4 (23,50)				1 (5,90)				
Grado 0	4 (66,67)				1 (25,00)				0 (0,00)				
Grado 1	2 (33,33)				1 (25,00)				1 (100,00)				
Grado 2	0 (0,00)				2 (50,00)				0 (0,00)				
Grado 3	0 (0,00)				0 (0,00)				0 (0,00)				

APs: artritis psoriásica; Gray scale: escala de grises; T: tiempo; US-Doppler: ultrasonografía Doppler.

En cuanto a los resultados de los índices de la actividad de la enfermedad de los sujetos con APs con componente periférico ($n = 17$) podemos observar diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) desde el inicio hasta el final del

estudio en el DAS28-PCR. En los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en el DAS28-PCR menor (mes 0: 1,81; mes 6: 1,81; mes 12: 1,81; mes 18: 2,06 y mes 24: 2,06) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 2,35; mes 6: 2,46; mes 12: 2,83; mes 18: 2,65 y mes 24: 3,26), llegando a observarse diferencia estadísticamente significativa en el mes 6 ($P = 0,044$) (Tabla 74). De igual forma, también podemos observar, en relación al DAS28-PCR, que hubo diferencia estadísticamente significativa entre el inicio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) en todos los sujetos con APs (DAS28-PCR (mes 0): 2,06; DAS28-PCR (mes 24): 2,20; $P = 0,001$) y en los sujetos que se mantuvieron en remisión (DAS28-PCR (mes 0): 1,81; DAS28-PCR (mes 24): 2,06; $P = 0,001$).

En cuanto a los resultados de los índices de la actividad de la enfermedad de los sujetos con APs con componente axial ($n = 12$) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en ningún momento a lo largo de todo el estudio en relación al BASDAI. Cabe destacar que en los sujetos que se mantuvieron en remisión se observó una puntuación en el BASDAI menor (mes 0: 0,80; mes 6: 0,80; mes 12: 0,80; mes 18: 0,80 y mes 24: 0,80) que en los sujetos que recayeron a lo largo del estudio (mes 0: 0,80; mes 6: 1,60; mes 12: 2,00; mes 18: 2,50 y mes 24: 1,40) (Tabla 74).

La tabla 74 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de la puntuación del DAS28-PCR y el BASDAI de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco) y la significación estadística (P -valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del DAS28-PCR y el BASDAI de todos los sujetos entre el

mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de la puntuación del DAS28-PCR y el BASDAI de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del DAS28-PCR y el BASDAI de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de la puntuación del DAS28-PCR y el BASDAI de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de la mediana de la puntuación del DAS28-PCR y el BASDAI de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro).

Tabla 74. Análisis de los índices de la actividad de la enfermedad en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	
DAS28-PCR n=17	17 (2,06)		17 (2,06)		15 (1,96)		13 (2,06)		12 (2,20)		0,001
REMISIÓN	11 (1,81)	0,173	11 (1,81)	0,044	11 (1,81)	0,100	11 (2,06)	0,276	11 (2,06)	--	0,001
RECAÍDA	6 (2,35)		6 (2,46)		4 (2,83)		2 (2,65)		1 (3,26)		--
BASDAI n=12	12 (0,80)		12 (0,80)		11 (0,80)		9 (0,80)		8 (1,00)		0,171
REMISIÓN	7 (0,80)	0,999	7 (0,80)	0,485	7 (0,80)	0,274	7 (0,80)	0,999	7 (0,80)	--	--
RECAÍDA	5 (0,80)		5 (1,60)		4 (2,00)		2 (2,50)		1 (1,40)		--

APs: artritis psoriásica; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAS28-PCR: disease activity score 28-PCR; Med: mediana.

4.4. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept

Para analizar la evolución de las concentraciones séricas de Adalimumab y Etanercept en todos los sujetos del estudio se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica con el objetivo de determinar la concentración sérica de fármaco biológico en los tiempos 0, 6, 12, 18 y 24 meses. A la hora de realizar este análisis de concentraciones séricas de fármaco biológico, los sujetos del estudio se clasificaron según su patología reumática (AR, EA, APs), según su actividad de la enfermedad (remisión o recaída) y según su fármaco biológico empleado (Adalimumab o Etanercept).

Para el análisis estadístico de los resultados de las concentraciones séricas de fármaco biológico para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman.

4.4.1. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept en artritis reumatoide

En cuanto a las concentraciones séricas de todos los sujetos con AR que se encontraban en tratamiento con Adalimumab (n = 10) (Tabla 75) podemos observar que antes del inicio del espaciado de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de 6,14 µg/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 1,98 µg/mL (6,14 µg/mL (mes 0) → 4,16 µg/mL (mes 24)),

obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Adalimumab que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 7$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de $7,03 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $1,65 \mu\text{g/mL}$ ($7,03 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $5,38 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Adalimumab que recayeron a lo largo del estudio ($n = 3$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de $5,56 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $3,46 \mu\text{g/mL}$ ($5,56 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $2,10 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)), no observándose significación estadística ($P = 0,092$). En cuanto a la comparación entre los sujetos con AR tratados con Adalimumab en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab de $1,47 \mu\text{g/mL}$ ($7,03 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $5,56 \mu\text{g/mL}$ (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,305$). Pero, con el paso del tiempo, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en el mes 12 ($1,70 \mu\text{g/mL}$ ($5,25 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $3,55 \mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,040$), en el mes 18 ($2,34 \mu\text{g/mL}$ ($5,29 \mu\text{g/mL}$

(remisión) y 2,95 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,040$), y en el mes 24 (3,28 $\mu\text{g/mL}$ (5,38 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 2,10 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,040$).

La tabla 75 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses)

(color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 75. Análisis de las concentraciones séricas de Adalimumab en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
ADALIMUMAB (µg/mL) n=10	10 (6,14)		10 (4,81)		9 (4,91)		9 (4,67)		9 (4,16)		-1,98	0,001
REMISIÓN n=7	7 (7,03)	0,305	7 (5,27)	0,053	7 (5,25)	0,040	7 (5,29)	0,040	7 (5,38)	0,040	-1,65	0,001
RECAÍDA n=3	3 (5,56)		3 (3,87)		2 (3,55)		2 (2,95)		2 (2,10)		-3,46	0,092
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+1,47		+1,40		+1,70		+2,34		+3,28		+1,81	

AR: artritis reumatoide; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 77 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos con AR en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de

la línea discontinua vertical gris). Las estrellas azules localizadas en el gráfico muestran los puntos donde se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos que se mantuvieron en remisión y los sujetos que recayeron a lo largo del estudio, donde, en este caso, se observó diferencia estadísticamente significativa en los meses 12, 18 y 24.

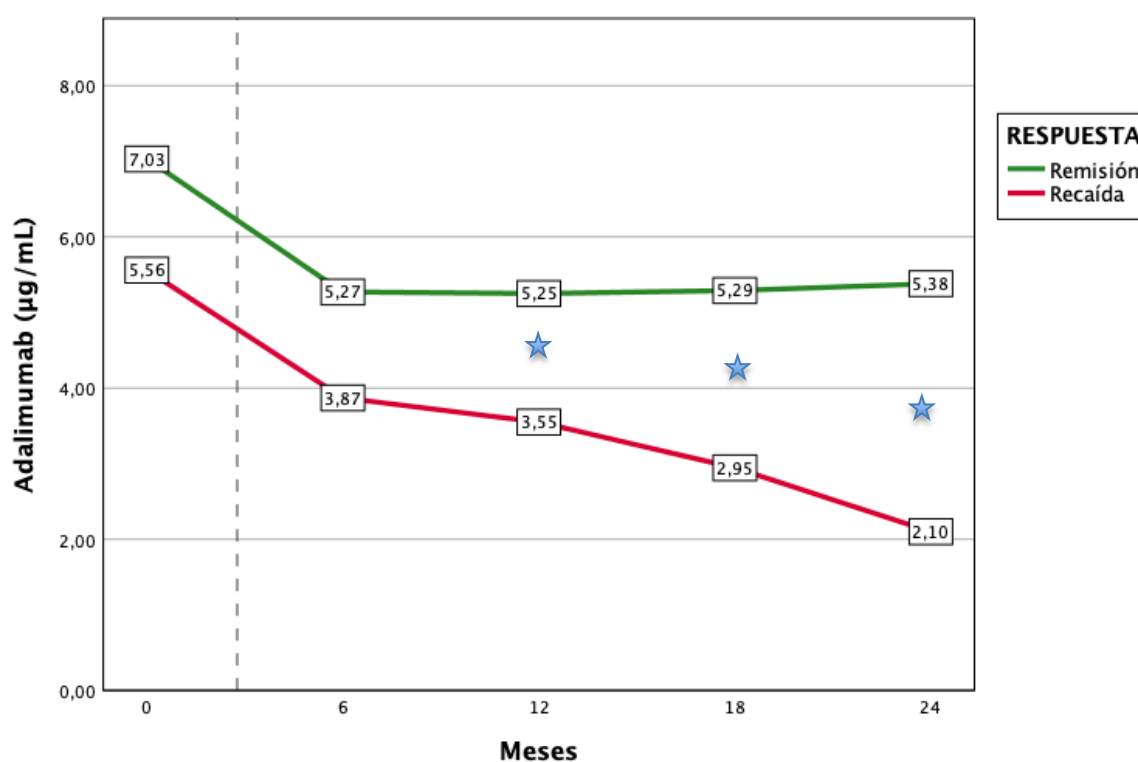


Figura 77. Gráfico de concentraciones séricas de Adalimumab en artritis reumatoide.

En cuanto a las concentraciones séricas de todos los sujetos con AR que se encontraban en tratamiento con Etanercept ($n = 13$) (Tabla 76) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de

Etanercept era de 3,06 µg/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 0,72 µg/mL (3,06 µg/mL (mes 0) → 2,34 µg/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Etanercept que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 8$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de 3,39 µg/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 0,97 µg/mL (3,39 µg/mL (mes 0) → 2,42 µg/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Etanercept que recayeron a lo largo del estudio ($n = 5$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de 2,92 µg/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 1,03 µg/mL (2,92 µg/mL (mes 0) → 1,89 µg/mL (mes 24)), no observándose significación estadística ($P = 0,147$). En cuanto a la comparación entre los sujetos con AR tratados con Etanercept en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept de 0,47 µg/mL (3,39 µg/mL (remisión) y 2,92 µg/mL (recaída)), observándose significación estadística ($P = 0,019$). A lo largo de todo el estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de

concentración sérica de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en el mes 6 (0,94 $\mu\text{g/mL}$ (2,89 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 1,95 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,003$), en el mes 12 (0,73 $\mu\text{g/mL}$ (2,74 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 2,01 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,007$), en el mes 18 (0,41 $\mu\text{g/mL}$ (2,50 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 2,09 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,037$), y en el mes 24 (0,53 $\mu\text{g/mL}$ (2,42 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 1,89 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,036$).

La tabla 76 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de

concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 76. Análisis de las concentraciones séricas de Etanercept en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
ETANERCEPT (µg/mL) n=13	13 (3,06)		13 (2,65)		12 (2,59)		10 (2,44)		10 (2,34)		-0,72	0,001
REMISIÓN n=8	8 (3,39)	0,019	8 (2,89)	0,003	8 (2,74)	0,007	8 (2,50)	0,037	8 (2,42)	0,036	-0,97	0,001
RECAÍDA n=5	5 (2,92)		5 (1,95)		4 (2,01)		2 (2,09)		2 (1,89)		-1,03	0,147
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+0,47		+0,94		+0,73		+0,41		+0,53		+0,06	

AR: artritis reumatoide; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 78 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos con AR en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). Las estrellas azules localizadas en el gráfico muestran los puntos donde se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos que se mantuvieron en remisión y los sujetos que recayeron a lo largo del estudio, donde, en este caso podemos observar que desde el inicio hasta el final del estudio hubo diferencias estadísticamente significativas.

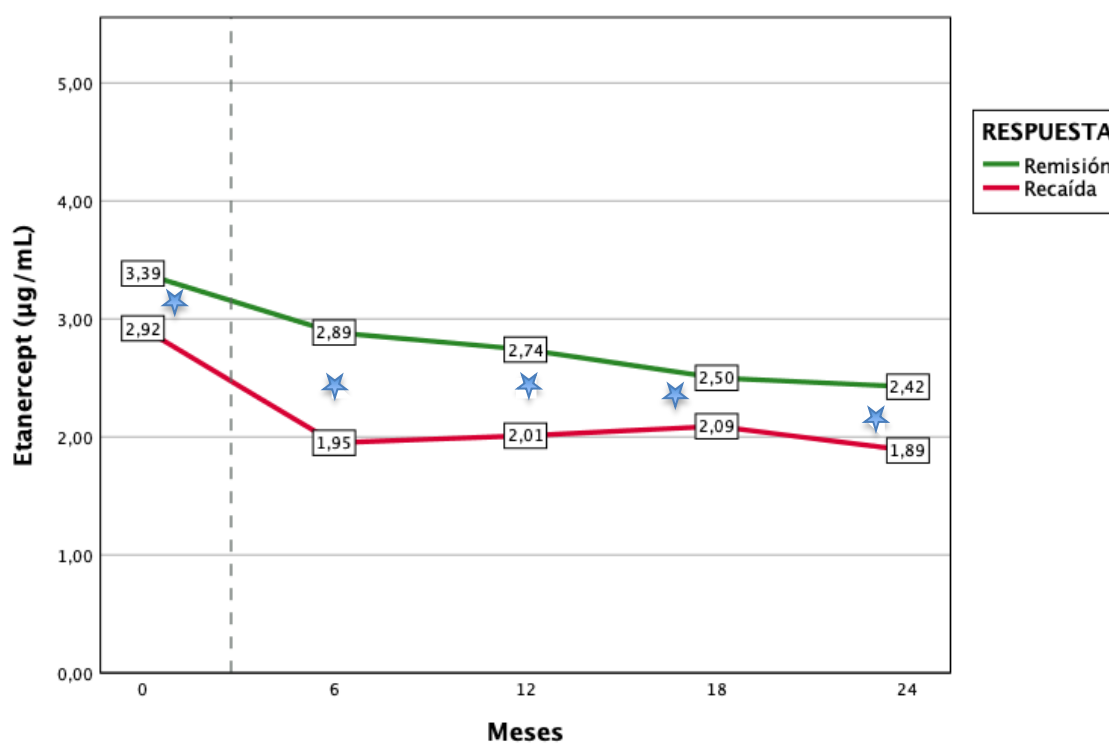


Figura 78. Gráfico de concentraciones séricas de Etanercept en artritis reumatoide.

4.4.2. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept en espondilitis anquilosante

En cuanto a las concentraciones séricas de todos los sujetos con EA que se encontraban en tratamiento con Adalimumab ($n = 9$) (Tabla 77) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de $7,06 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $1,36 \mu\text{g/mL}$ ($7,06 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $5,70 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Adalimumab que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 7$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de $7,12 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $1,40 \mu\text{g/mL}$ ($7,12 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $5,72 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Adalimumab que recayeron a lo largo del estudio ($n = 2$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de $6,51 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $2,83 \mu\text{g/mL}$ ($6,51 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $3,68 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)). En cuanto a la comparación entre los sujetos con EA tratados

con Adalimumab en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab de 0,61 $\mu\text{g/mL}$ (7,12 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 6,51 $\mu\text{g/mL}$ (recaída)), observándose significación estadística ($P = 0,040$). En el mes 6 y en el mes 12 también se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron (en el mes 6: 1,25 $\mu\text{g/mL}$ (6,23 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 4,98 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,040$ y en el mes 12: 1,71 $\mu\text{g/mL}$ (6,14 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 4,43 $\mu\text{g/mL}$ (recaída), $P = 0,040$).

La tabla 77 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la

diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 77. Análisis de las concentraciones séricas de Adalimumab en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
ADALIMUMAB (µg/mL) n=9	9 (7,06)		9 (6,22)		9 (6,00)		8 (5,88)		8 (5,70)		-1,36	0,001
REMISIÓN n=7	7 (7,12)	0,040	7 (6,23)	0,040	7 (6,14)	0,040	7 (5,98)	--	7 (5,72)	--	-1,40	0,001
RECAÍDA n=2	2 (6,51)		2 (4,98)		2 (4,43)		1 (3,90)		1 (3,68)		-2,83	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+0,61		+1,25		+1,71		+2,08		+2,04		+1,43	

EA: espondilitis anquilosante; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 79 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos con EA en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). Las estrellas azules localizadas en el gráfico muestran los puntos donde se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos que se mantuvieron en remisión y los sujetos que recayeron a lo largo del estudio, donde, en este caso, se observó diferencia estadísticamente significativa en los meses 0, 6 y 12.

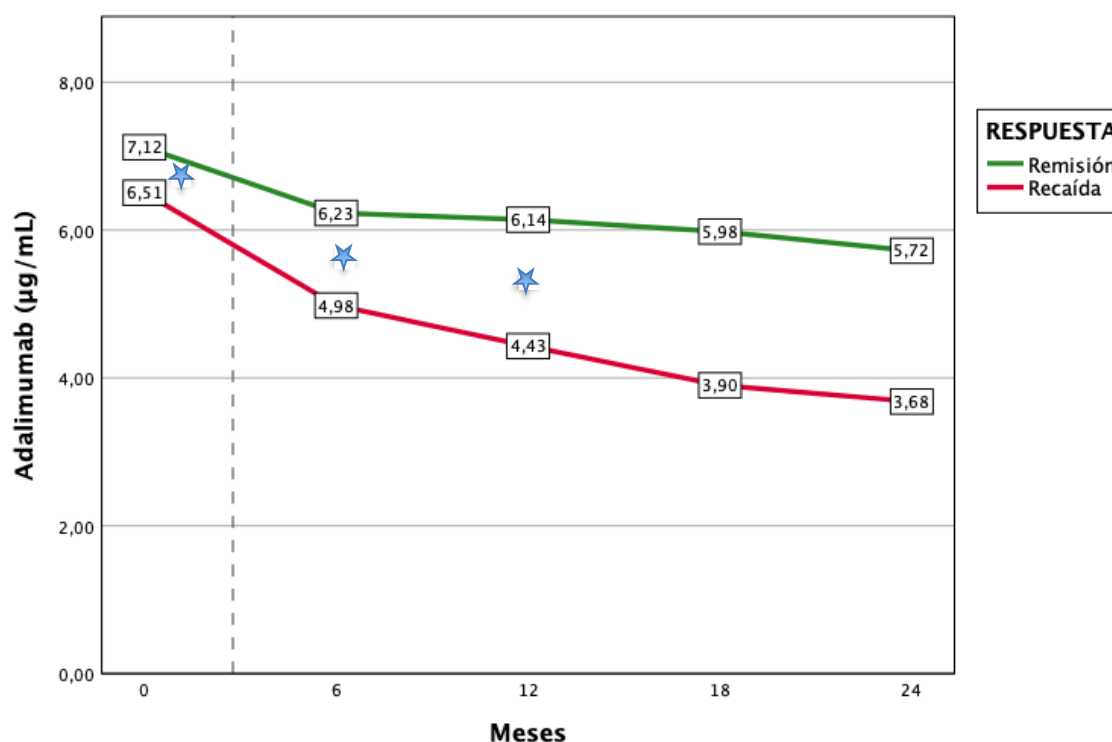


Figura 79. Gráfico de concentraciones séricas de Adalimumab en espondilitis anquilosante.

En cuanto a las concentraciones séricas de todos los sujetos con EA que se encontraban en tratamiento con Etanercept ($n = 10$) (Tabla 78) podemos observar que antes del inicio del espaciado de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de $3,29 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $0,76 \mu\text{g/mL}$ ($3,29 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $2,53 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Etanercept que se mantuvieron en remisión

clínica durante todo el estudio ($n = 9$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de $3,34 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $0,75 \mu\text{g/mL}$ ($3,34 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $2,59 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Etanercept que recayeron a lo largo del estudio ($n = 1$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de $2,83 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de $1,63 \mu\text{g/mL}$ ($2,83 \mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow $1,20 \mu\text{g/mL}$ (mes 24)). En cuanto a la comparación entre los sujetos con EA tratados con Etanercept en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept de $0,51 \mu\text{g/mL}$ ($3,34 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $2,83 \mu\text{g/mL}$ (recaída)). A lo largo de todo el estudio se observaron diferencias en las medianas de concentración sérica de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en el mes 6 ($0,60 \mu\text{g/mL}$ ($2,91 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $2,31 \mu\text{g/mL}$ (recaída)), en el mes 12 ($0,57 \mu\text{g/mL}$ ($2,82 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $2,25 \mu\text{g/mL}$ (recaída)), en el mes 18 ($0,81 \mu\text{g/mL}$ ($2,70 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $1,89 \mu\text{g/mL}$ (recaída)), y en el mes 24 ($1,39 \mu\text{g/mL}$ ($2,59 \mu\text{g/mL}$ (remisión) y $1,20 \mu\text{g/mL}$ (recaída)). La tabla 78 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses)

(color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones

séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 78. Análisis de las concentraciones séricas de Etanercept en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
ETANERCEPT (µg/mL) n=10	10 (3,29)		10 (2,90)		10 (2,82)		10 (2,68)		10 (2,53)		-0,76	0,001
REMISIÓN n=9	9 (3,34)	--	9 (2,91)	--	9 (2,82)	--	9 (2,70)	--	9 (2,59)	--	-0,75	0,001
RECAÍDA n=1	1 (2,83)		1 (2,31)		1 (2,25)		1 (1,89)		1 (1,20)		-1,63	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+0,51		+0,60		+0,57		+0,81		+1,39		+0,88	

EA: espondilitis anquilosante; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 80 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos con EA en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

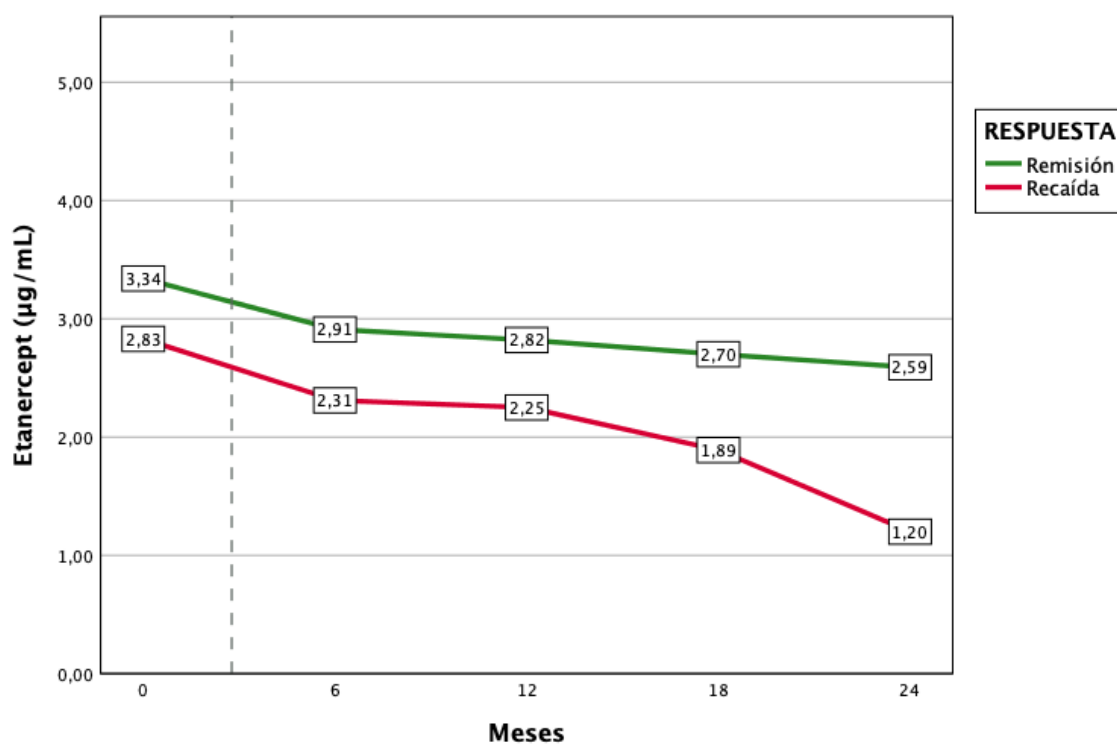


Figura 80. Gráfico de concentraciones séricas de Etanercept en espondilitis anquilosante.

4.4.3. Análisis farmacocinético de Adalimumab y Etanercept en artritis psoriásica

En cuanto a las concentraciones séricas de todos los sujetos con APs que se encontraban en tratamiento con Adalimumab ($n = 11$) (Tabla 79) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de $6,05 \mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de

una reducción de 1,59 $\mu\text{g/mL}$ (6,05 $\mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow 4,46 $\mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Adalimumab que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 7$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de 6,16 $\mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 1,70 $\mu\text{g/mL}$ (6,16 $\mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow 4,46 $\mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Adalimumab que recayeron a lo largo del estudio ($n = 4$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Adalimumab era de 5,81 $\mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) no se pudo calcular debido a la no presencia de sujetos ($n = 0$) en el subgrupo de sujetos que recayeron al final del estudio (mes 24). En cuanto a la comparación entre los sujetos con APs tratados con Adalimumab en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de Adalimumab de 0,35 $\mu\text{g/mL}$ (6,16 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 5,81 $\mu\text{g/mL}$ (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,507$). En el mes 6, 12 y 18 tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron (en el mes 6: 0,53 $\mu\text{g/mL}$ (5,03 $\mu\text{g/mL}$

(remisión) y 4,50 µg/mL (recaída), $P = 0,256$; en el mes 12: 0,72 µg/mL (5,09 µg/mL (remisión) y 4,37 µg/mL (recaída), $P = 0,305$; y en el mes 18: 1,27 µg/mL (4,72 µg/mL (remisión) y 3,45 µg/mL (recaída), $P = 0,275$). En el mes 24 no se pudo calcular la significación estadística debido a la no presencia de sujetos ($n = 0$) en el subgrupo de sujetos que recayeron.

La tabla 79 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos que

recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 79. Análisis de las concentraciones séricas de Adalimumab en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
ADALIMUMAB (µg/mL) n=11	11 (6,05)		11 (4,85)		10 (4,48)		8 (4,70)		7 (4,46)		-1,59	0,001
REMISIÓN n=7	7 (6,16)		7 (5,03)		7 (5,09)		7 (4,72)		7 (4,46)		-1,70	0,001
RECAÍDA n=4	4 (5,81)		4 (4,50)		3 (4,37)		1 (3,45)		0 (--)		--	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+0,35		+0,53		+0,72		+1,27		--		--	--

APs: artritis psoriásica; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 81 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de Adalimumab de los sujetos con APs en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

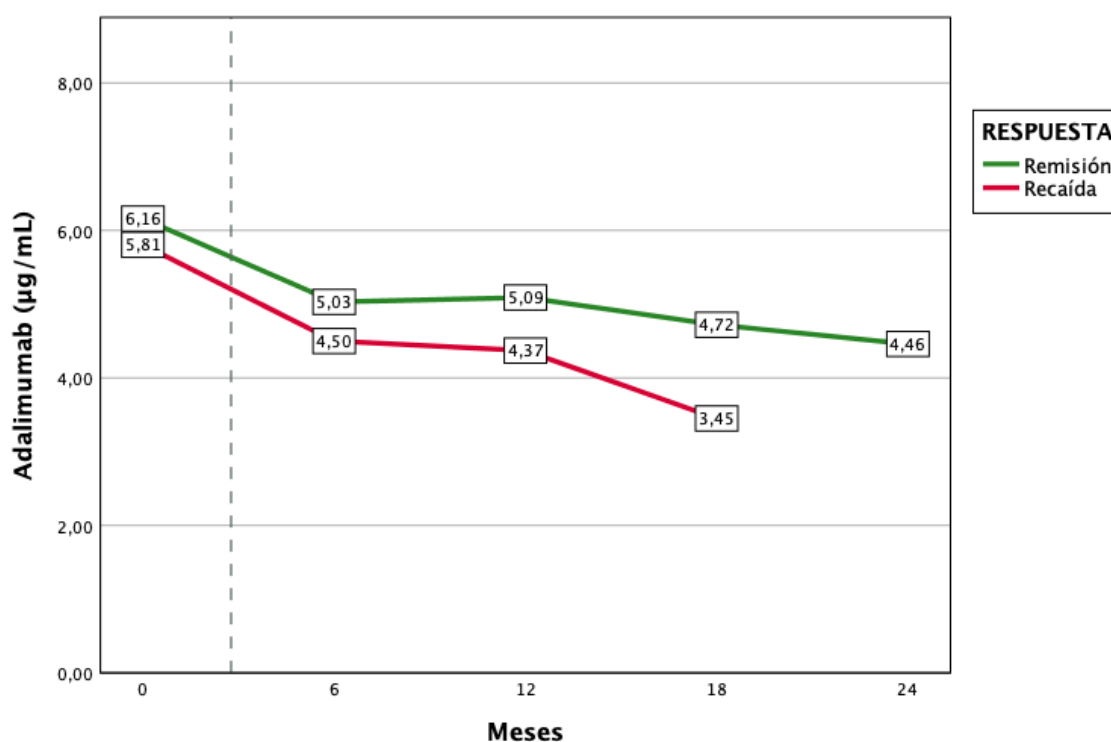


Figura 81. Gráfico de concentraciones séricas de Adalimumab en artritis psoriásica.

En cuanto a las concentraciones séricas de todos los sujetos con APs que se encontraban en tratamiento con Etanercept ($n = 6$) (Tabla 80) podemos observar que antes del inicio

del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de 3,16 $\mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 0,67 $\mu\text{g/mL}$ (3,16 $\mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow 2,49 $\mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,003$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Etanercept que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 4$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de 3,33 $\mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 0,83 $\mu\text{g/mL}$ (3,33 $\mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow 2,50 $\mu\text{g/mL}$ (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,016$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Etanercept que recayeron a lo largo del estudio ($n = 2$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de Etanercept era de 2,89 $\mu\text{g/mL}$. La diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 1,27 $\mu\text{g/mL}$ (2,89 $\mu\text{g/mL}$ (mes 0) \rightarrow 1,62 $\mu\text{g/mL}$ (mes 24)). En cuanto a la comparación entre los sujetos con APs tratados con Etanercept en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de Etanercept de 0,44 $\mu\text{g/mL}$ (3,33 $\mu\text{g/mL}$ (remisión) y 2,89 $\mu\text{g/mL}$ (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,165$). A lo largo de todo el estudio se observaron diferencias en las

medias de concentración sérica de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron, aunque ninguna alcanzó significación estadística: en el mes 6 (0,56 µg/mL (2,62 µg/mL (remisión) y 2,06 µg/mL (recaída), $P = 0,064$), en el mes 12 (0,66 µg/mL (2,51 µg/mL (remisión) y 1,85 µg/mL (recaída), $P = 0,157$), en el mes 18 (0,71 µg/mL (2,42 µg/mL (remisión) y 1,71 µg/mL (recaída), $P = 0,157$), y en el mes 24 (0,88 µg/mL (2,50 µg/mL (remisión) y 1,62 µg/mL (recaída), $P = 0,157$).

La tabla 80 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la

diferencia de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 80. Análisis de las concentraciones séricas de Etanercept en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
ETANERCEPT (µg/mL) n=6	6 (3,16)		6 (2,54)		5 (2,48)		5 (2,33)		5 (2,49)		-0,67	0,003
REMISIÓN n=4	4 (3,33)	0,165	4 (2,62)	0,064	4 (2,51)	0,157	4 (2,42)	0,157	4 (2,50)	0,157	-0,83	0,016
RECAÍDA n=2	2 (2,89)		2 (2,06)		1 (1,85)		1 (1,71)		1 (1,62)		-1,27	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+0,44		+0,56		+0,66		+0,71		+0,88		+0,44	

APs: artritis psoriásica; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 82 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de Etanercept de los sujetos con APs en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

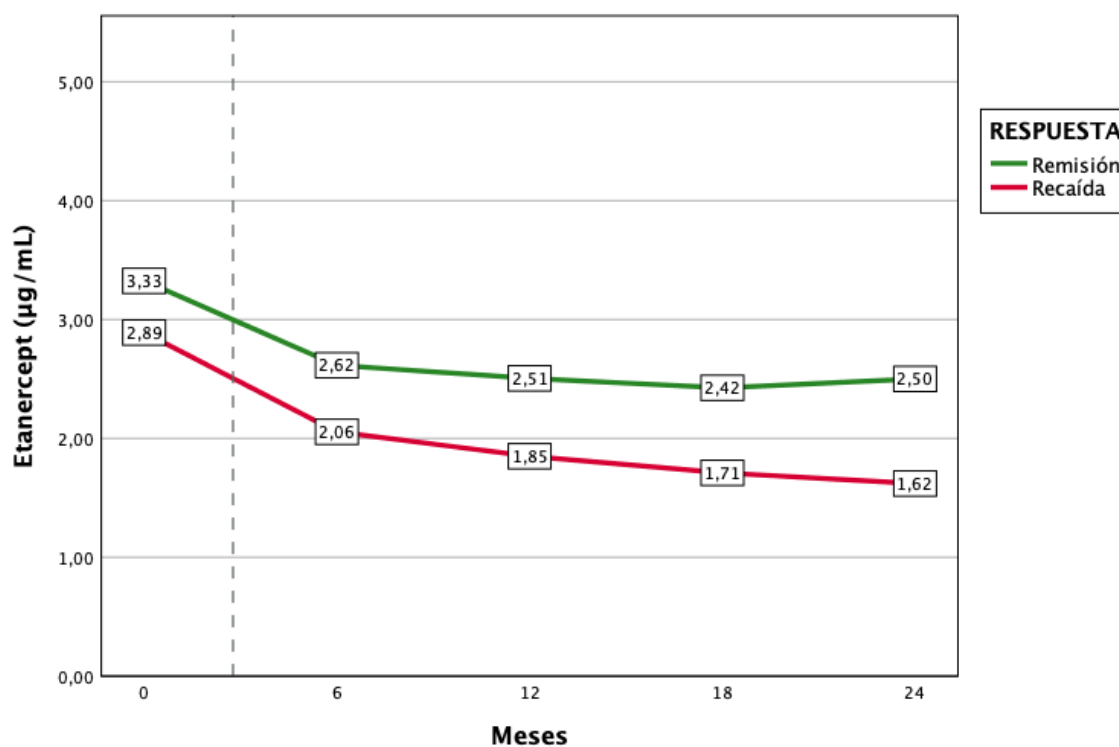


Figura 82. Gráfico de concentraciones séricas de Etanercept en artritis psoriásica.

4.5. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept

Para analizar la evolución de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab y anticuerpos anti-Etanercept en todos los sujetos del estudio se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica con el objetivo de determinar la concentración sérica de anticuerpo anti-fármaco biológico en los tiempos 0, 6, 12, 18 y 24 meses. A la hora de realizar este análisis de concentraciones séricas de anticuerpos anti-fármaco biológico, los sujetos del estudio se clasificaron según su patología reumática (AR, EA, APs), según su actividad de la enfermedad (remisión o recaída) y según su fármaco biológico empleado (Adalimumab o Etanercept).

Para el análisis estadístico de los resultados de las concentraciones séricas de anticuerpo anti-fármaco biológico para valorar cada punto temporal (remisión vs recaída) se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para valorar el resultado de cada uno de estos datos a lo largo del tiempo (0 a 24 meses) se realizó el test no paramétrico de Friedman.

4.5.1. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept en artritis reumatoide

En cuanto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos con AR que se encontraban en tratamiento con Adalimumab (n = 10) (Tabla 81) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana

de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 32,45 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 2,45 ng/mL (32,45 ng/mL (mes 0) → 30,00 ng/mL (mes 24)), no observándose significación estadística ($P = 0,725$). En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Adalimumab que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 7$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 28,60 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 1,40 ng/mL (28,60 ng/mL (mes 0) → 30,00 ng/mL (mes 24)), no observándose significación estadística ($P = 0,787$). En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Adalimumab que recayeron a lo largo del estudio ($n = 3$) podemos observar que antes del inicio del espaciamiento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 37,01 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 43,05 ng/mL (37,01 ng/mL (mes 0) → 80,06 ng/mL (mes 24)), no observándose significación estadística ($P = 0,972$). En cuanto a la comparación entre los sujetos con AR tratados con Adalimumab en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab de 8,41 ng/mL (28,60 ng/mL (remisión) y 37,01

ng/mL (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,210$). Con el paso del tiempo tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron: en el mes 6 (12,33 ng/mL (22,07 ng/mL (remisión) y 34,40 ng/mL (recaída), $P = 0,424$); en el mes 12 (8,73 ng/mL (24,07 ng/mL (remisión) y 32,80 ng/mL (recaída), $P = 0,999$); en el mes 18 (19,16 ng/mL (26,40 ng/mL (remisión) y 45,56 ng/mL (recaída), $P = 0,999$); y en el mes 24 (50,06 ng/mL (30,00 ng/mL (remisión) y 80,06 ng/mL (recaída), $P = 0,999$).

La tabla 81 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los

sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 81. Análisis de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
Anti-ADALIMUMAB (ng/mL) n=10	10 (32,45)		10 (26,64)		9 (24,07)		9 (26,40)		9 (30,00)		-2,45	0,725
REMISIÓN n=7	7 (28,60)	0,210	7 (22,07)	0,424	7 (24,07)	0,999	7 (26,40)	0,999	7 (30,00)	0,999	+1,40	0,787
RECAÍDA n=3	3 (37,01)		3 (34,40)		2 (32,80)		2 (45,56)		2 (80,06)		+43,05	0,972
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	-8,41		-12,33		-8,73		-19,16		-50,06		-41,65	

AR: artritis reumatoide; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 83 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos con AR en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

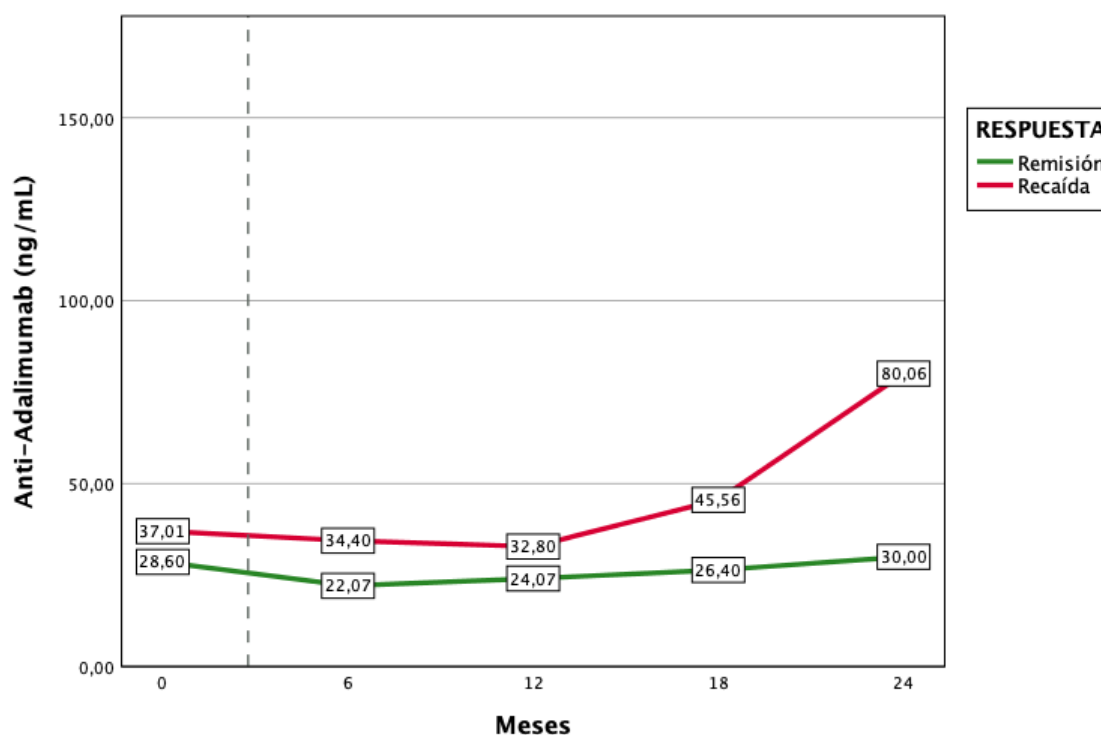


Figura 83. Gráfico de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab en artritis reumatoide.

En cuanto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos con AR que se encontraban en tratamiento con Etanercept ($n = 13$) (Tabla 82) podemos observar que antes del inicio del espaciado de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 60,00 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 21,62 ng/mL (60,00 ng/mL (mes 0) \rightarrow 81,62 ng/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Etanercept que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el

estudio (n = 8) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 59,50 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 22,12 ng/mL (59,50 ng/mL (mes 0) → 81,62 ng/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con AR en tratamiento con Etanercept que recayeron a lo largo del estudio (n = 5) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 69,90 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 8,38 ng/mL (69,90 ng/mL (mes 0) → 78,28 ng/mL (mes 24)), no observándose significación estadística ($P = 0,092$). En cuanto a la comparación entre los sujetos con AR tratados con Etanercept en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept de 10,40 ng/mL (59,50 ng/mL (remisión) y 69,90 ng/mL (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,306$). En el mes 6 se observó diferencia estadísticamente significativa en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron (29,65 ng/mL (62,35 ng/mL (remisión) y 92,00 ng/mL (recaída), $P = 0,040$). En el resto de meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en

remisión y los sujetos que recayeron: en el mes 12 (33,60 ng/mL (64,80 ng/mL (remisión) y 98,40 ng/mL (recaída), $P = 0,089$), en el mes 18 (6,33 ng/mL (80,61 ng/mL (remisión) y 74,28 ng/mL (recaída), $P = 0,999$), y en el mes 24 (3,34 ng/mL (81,62 ng/mL (remisión) y 78,28 ng/mL (recaída), $P = 0,999$).

La tabla 82 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos con AR en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los

sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 82. Análisis de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept en artritis reumatoide.

Artritis reumatoide (AR) n=23	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
Anti-ETANERCEPT (ng/mL) n=13	13 (60,00)		13 (65,00)		12 (67,71)		10 (80,61)		10 (81,62)		+21,62	0,001
REMISIÓN n=8	8 (59,50)	0,306	8 (62,35)	0,040	8 (64,80)	0,089	8 (80,61)	0,999	8 (81,62)	0,999	+22,12	0,001
RECAÍDA n=5	5 (69,90)		5 (92,00)		4 (98,40)		2 (74,28)		2 (78,28)		+8,38	0,092
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	-10,40		-29,65		-33,60		+6,33		+3,34		-7,06	

AR: artritis reumatoide; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 84 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos con AR en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). Las estrellas azules localizadas en el gráfico muestran los puntos donde se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos que se mantuvieron en remisión y los sujetos que recayeron a lo largo del estudio, donde, en este caso, se observó diferencia estadísticamente significativa en el meses 6.

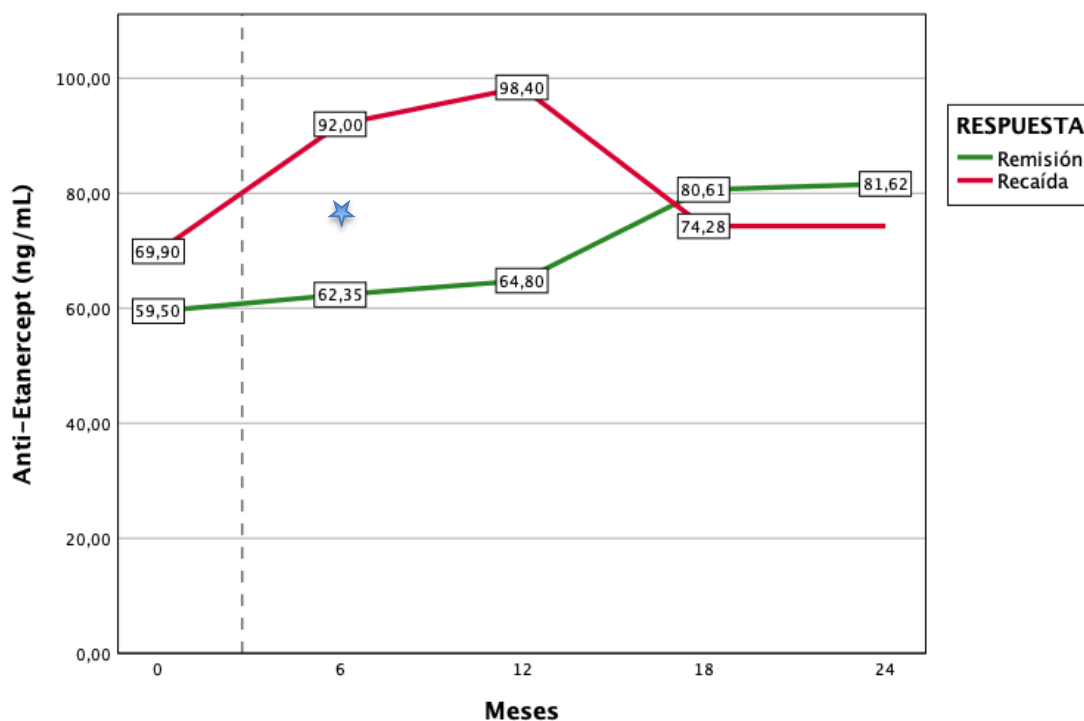


Figura 84. Gráfico de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept en artritis reumatoide.

4.5.2. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept en espondilitis anquilosante

En cuanto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos con EA que se encontraban en tratamiento con Adalimumab ($n = 9$) (Tabla 83) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 18,20 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 11,22 ng/mL (18,20 ng/mL (mes 0) \rightarrow 29,42 ng/mL (mes 24)), no obteniéndose significación estadística ($P = 0,399$). En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Adalimumab que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio ($n = 7$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 20,33 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 8,74 ng/mL (20,33 ng/mL (mes 0) \rightarrow 29,07 ng/mL (mes 24)), no obteniéndose significación estadística ($P = 0,615$). En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Adalimumab que recayeron a lo largo del estudio ($n = 2$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 28,87 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un

aumento de 27,53 ng/mL (28,87 ng/mL (mes 0) → 56,40 ng/mL (mes 24)). En cuanto a la comparación entre los sujetos con EA tratados con Adalimumab en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab de 8,54 ng/mL (20,33 ng/mL (remisión) y 28,87 ng/mL (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,551$). En el resto de meses a lo largo del estudio tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron (en el mes 6: 8,07 ng/mL (32,00 ng/mL (remisión) y 40,07 ng/mL (recaída), $P = 0,240$; en el mes 12: 9,64 ng/mL (30,43 ng/mL (remisión) y 40,07 ng/mL (recaída), $P = 0,242$; en el mes 18: 29,12 ng/mL (30,76 ng/mL (remisión) y 56,40 ng/mL (recaída), $P = 0,127$; y en el mes 24: 27,33 ng/mL (29,07 ng/mL (remisión) y 56,40 ng/mL (recaída), $P = 0,127$).

La tabla 83 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P -valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de

concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 83. Análisis de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
Anti-ADALIMUMAB (ng/mL) n=9	9 (18,20)		9 (35,44)		9 (35,44)		8 (29,02)		8 (29,42)		+11,22	0,399
REMISIÓN n=7	7 (20,33)		7 (32,00)		7 (30,43)		7 (30,76)		7 (29,07)		+8,74	0,615
RECAÍDA n=2	2 (28,87)		2 (40,07)		2 (40,07)		1 (56,40)		1 (56,40)		+27,53	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	-8,54		-8,07		-9,64		-29,12		-27,33		-18,79	
EA: espondilitis anquilosante; Dif.: diferencia; Med: mediana.												

En la figura 85 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos con EA en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

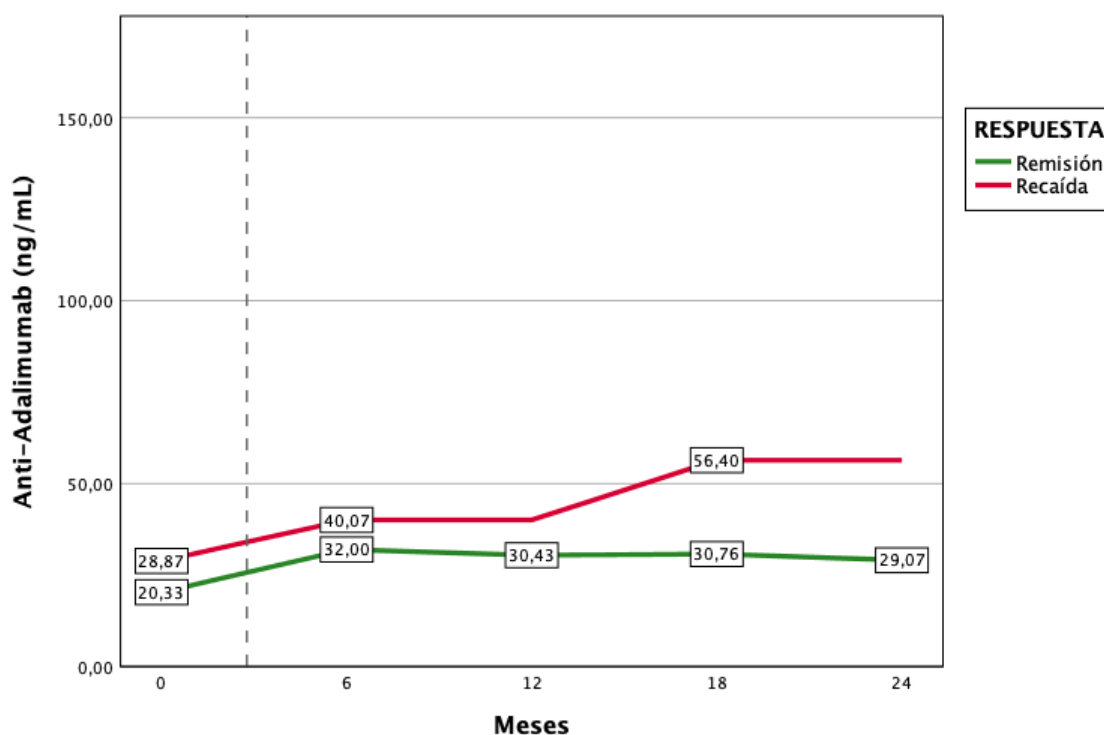


Figura 85. Gráfico de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab en espondilitis anquilosante.

En cuanto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos con EA que se encontraban en tratamiento con Etanercept ($n = 10$) (Tabla 84) podemos observar que antes del inicio del espaciado de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 76,15 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 9,53 ng/mL (76,15 ng/mL (mes 0) \rightarrow 85,68 ng/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con EA

en tratamiento con Etanercept que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio (n = 9) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 64,50 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 27,50 ng/mL (64,50 ng/mL (mes 0) → 92,00 ng/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,001$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con EA en tratamiento con Etanercept que recayeron a lo largo del estudio (n = 1) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 91,60 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 16,60 ng/mL (91,60 ng/mL (mes 0) → 75,00 ng/mL (mes 24)). En cuanto a la comparación entre los sujetos con EA tratados con Etanercept en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept de 27,10 ng/mL (64,50 ng/mL (remisión) y 91,60 ng/mL (recaída)). A lo largo de todo el estudio se observaron diferencias en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en el mes 6 (6,90 ng/mL (84,70 ng/mL (remisión) y 91,60 ng/mL (recaída)), en el mes 12 (9,08 ng/mL (82,52 ng/mL (remisión) y 91,60 ng/mL (recaída)), en el mes 18 (10,90 ng/mL (85,90

ng/mL (remisión) y 75,00 ng/mL (recaída)), y en el mes 24 (17,00 ng/mL (92,00 ng/mL (remisión) y 75,00 ng/mL (recaída)).

La tabla 84 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos con EA en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-

Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 84. Análisis de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept en espondilitis anquilosante.

Espondilitis anquilosante (EA) n=19	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
Anti-ETANERCEPT (ng/mL) n=10	10 (76,15)		10 (87,85)		10 (88,76)		10 (80,09)		10 (85,68)		+9,53	0,001
REMISIÓN n=9	9 (64,50)	--	9 (84,70)	--	9 (82,52)	--	9 (85,90)	--	9 (92,00)	--	+27,50	0,001
RECAÍDA n=1	1 (91,60)		1 (91,60)		1 (91,60)		1 (75,00)		1 (75,00)		-16,60	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	-27,10		-6,90		-9,08		+10,90		+17,00		+44,10	

EA: espondilitis anquilosante; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 86 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos con EA en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

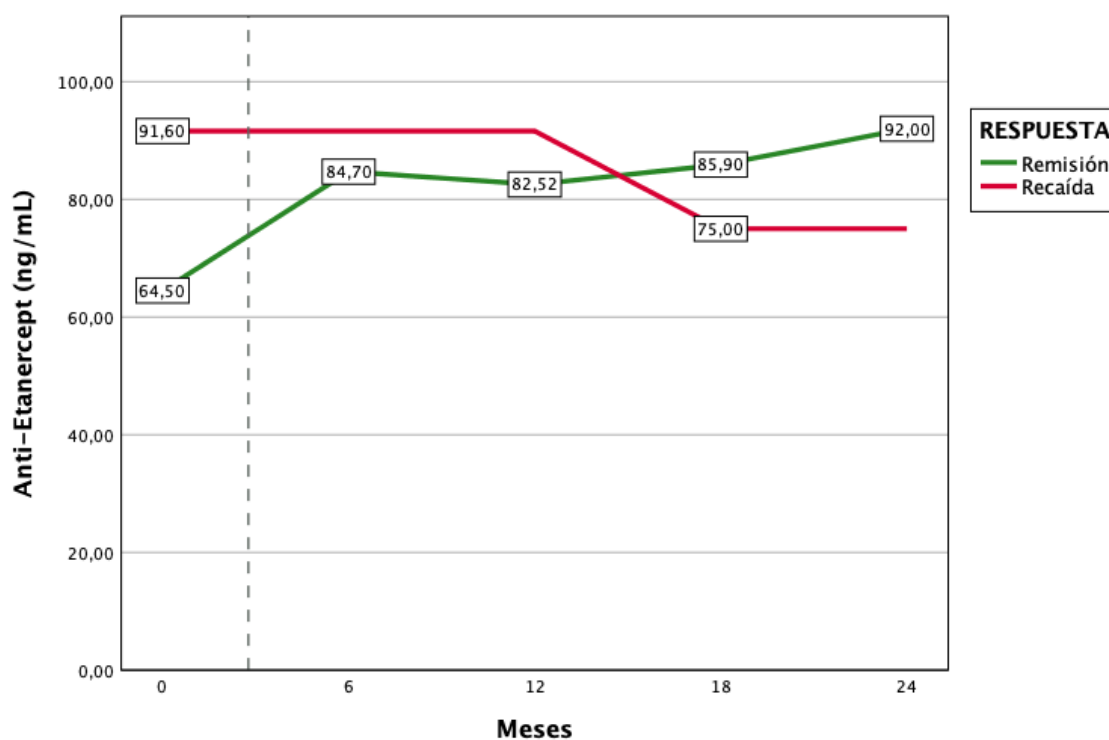


Figura 86. Gráfico de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept en espondilitis anquilosante.

4.5.3. Análisis farmacocinético de anticuerpos anti-Adalimumab y anti-Etanercept en artritis psoriásica

En cuanto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos con APs que se encontraban en tratamiento con Adalimumab (n = 11) (Tabla 85) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 23,30 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 3,39 ng/mL (23,30 ng/mL (mes 0) → 19,91 ng/mL (mes 24)), no obteniéndose significación estadística (P = 0,364). En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Adalimumab que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el estudio (n = 7) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 26,48 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 6,57 ng/mL (26,48 ng/mL (mes 0) → 19,91 ng/mL (mes 24)), no obteniéndose significación estadística (P = 0,364). En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Adalimumab que recayeron a lo largo del estudio (n = 4) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab era de 22,23 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) no se

pudo calcular debido a la no presencia de sujetos ($n = 0$) en el subgrupo de sujetos que recayeron al final del estudio (mes 24). En cuanto a la comparación entre los sujetos con APs tratados con Adalimumab en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab de 4,25 ng/mL (26,48 ng/mL (remisión) y 22,23 ng/mL (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,507$). En el mes 6, 12 y 18 tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron (en el mes 6: 1,41 ng/mL (27,30 ng/mL (remisión) y 25,89 ng/mL (recaída), $P = 0,925$; en el mes 12: 2,80 ng/mL (27,30 ng/mL (remisión) y 24,50 ng/mL (recaída), $P = 0,999$; y en el mes 18: 19,49 ng/mL (19,91 ng/mL (remisión) y 39,40 ng/mL (recaída), $P = 0,124$). En el mes 24 no se pudo calcular la significación estadística debido a la no presencia de sujetos ($n = 0$) en el subgrupo de sujetos que recayeron.

La tabla 85 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión en

cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 85. Análisis de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
Anti-ADALIMUMAB (ng/mL) n=11	11 (23,30)		11 (27,28)		10 (25,90)		8 (20,55)		7 (19,91)		-3,39	0,364
REMISIÓN n=7	7 (26,48)		7 (27,30)		7 (27,30)		7 (19,91)		7 (19,91)		-6,57	0,364
RECAÍDA n=4	4 (22,23)		4 (25,89)		3 (24,50)		1 (39,40)		0 (-)		--	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	+4,25		+1,41		+2,80		-19,49		--		--	
APs: artritis psoriásica; Dif.: diferencia; Med: mediana.												

En la figura 87 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab de los sujetos con APs en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

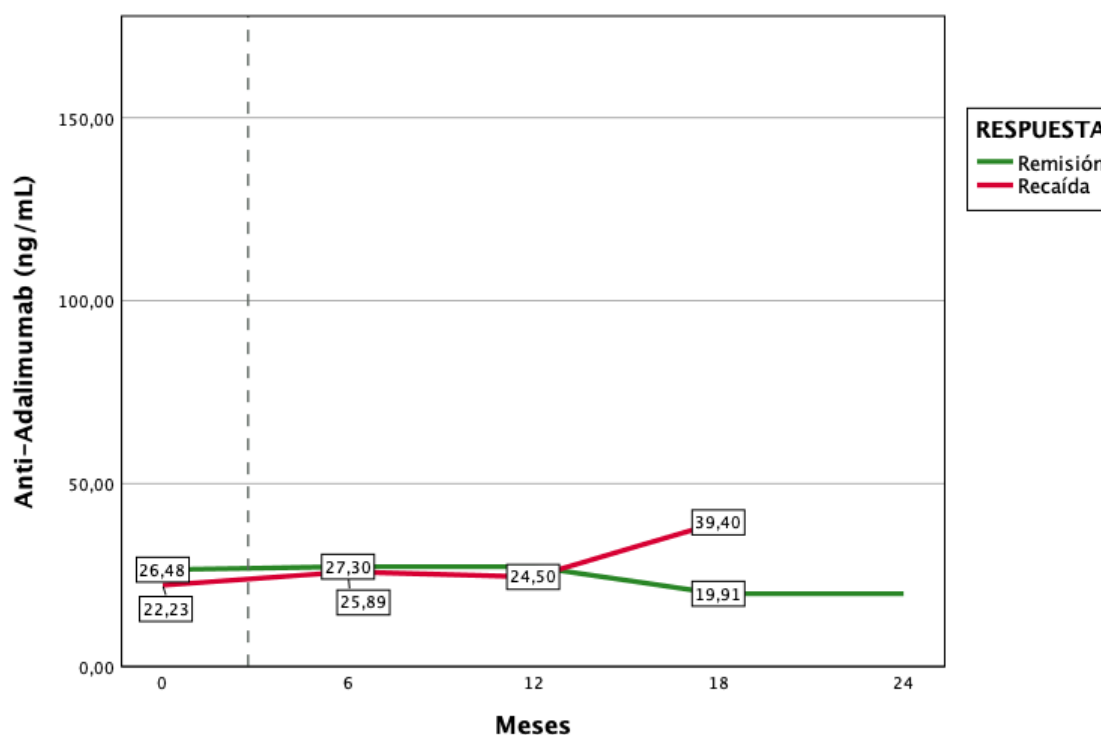


Figura 87. Gráfico de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab en artritis psoriásica.

En cuanto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos con APs que se encontraban en tratamiento con Etanercept ($n = 6$) (Tabla 86) podemos observar que antes del inicio del espaciado de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 40,60 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 31,11 ng/mL (40,60 ng/mL (mes 0) \rightarrow 71,71 ng/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,010$. En cuanto a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Etanercept que se mantuvieron en remisión clínica durante todo el

estudio ($n = 4$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 34,58 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de un aumento de 42,38 ng/mL (34,58 ng/mL (mes 0) \rightarrow 76,96 ng/mL (mes 24)), obteniéndose una significación estadística de $P = 0,031$. En relación a las concentraciones séricas de los sujetos con APs en tratamiento con Etanercept que recayeron a lo largo del estudio ($n = 2$) podemos observar que antes del inicio del espaciamento de dosis (mes 0) su mediana de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept era de 49,85 ng/mL. La diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre el inicio del estudio (mes 0) y el final del estudio (mes 24) fue de una reducción de 49,80 ng/mL (49,85 ng/mL (mes 0) \rightarrow 0,05 ng/mL (mes 24)). En cuanto a la comparación entre los sujetos con APs tratados con Etanercept en remisión y en recaída, podemos observar que al inicio del estudio (mes 0) había una diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept de 15,27 ng/mL (34,58 ng/mL (remisión) y 49,85 ng/mL (recaída)), no observándose significación estadística ($P = 0,814$). En el mes 6 tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa entre la diferencia de medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept (9,35 ng/mL (56,45 ng/mL (remisión) y 65,80 ng/mL (recaída)), $P = 0,999$). En el resto de meses a lo largo de todo el estudio se observaron diferencias en las medianas de concentración sérica de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron: en el mes 12 (56,45 ng/mL (56,45

ng/mL (remisión) y 0,00 ng/mL (recaída)), en el mes 18 (76,91 ng/mL (76,96 ng/mL (remisión) y 0,05 ng/mL (recaída)), y en el mes 24 (76,91 ng/mL (76,96 ng/mL (remisión) y 0,05 ng/mL (recaída))).

La tabla 86 muestra, en la primera fila, la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos con APs en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color blanco), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris claro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de todos los sujetos entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). En la segunda fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color verde claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos en remisión entre el mes 0 y el mes 24 (color verde oscuro). En la tercera fila se muestra la n y la mediana de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color rojo claro), la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro) y la significación estadística (P-valor) de la diferencia de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color rojo oscuro). En la cuarta fila se

muestra la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro) y la diferencia entre las diferencias de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron entre el mes 0 y el mes 24 (color gris oscuro). Y por último, en las columnas de color gris claro se muestra la significación estadística (P-valor) de la diferencia de medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept entre los sujetos en remisión y los sujetos que recayeron en cada punto temporal (0, 6, 12, 18 y 24 meses) (color gris claro).

Tabla 86. Análisis de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept en artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (APs) n=17	T=0		T=6		T=12		T=18		T=24		Dif. de med T=0-24	P-valor T=0-24
	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor	n (med)	P-valor		
Anti-ETANERCEPT (ng/mL) n=6	6 (40,60)		6 (59,45)		5 (45,85)		5 (71,71)		5 (71,71)		+31,11	0,010
REMISIÓN n=4	4 (34,58)	0,814	4 (56,45)	0,999	4 (56,45)	--	4 (76,96)	--	4 (76,96)	--	+42,38	0,031
RECAÍDA n=2	2 (49,85)		2 (65,80)		1 (0,00)		1 (0,05)		1 (0,05)		-49,80	--
Diferencia de medianas Remisión vs Recaída	-15,27		-9,35		+56,45		+76,91		+76,91		+92,18	

APs: artritis psoriásica; Dif.: diferencia; Med: mediana.

En la figura 88 se muestra un gráfico de líneas múltiples donde se representa las medianas de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept de los sujetos con APs en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo) desde el inicio del estudio (parte izquierda de la línea discontinua vertical gris) hasta el final del estudio (parte derecha de la línea discontinua vertical gris). En este caso no se observó significación estadística en ningún momento a lo largo de todo el estudio.

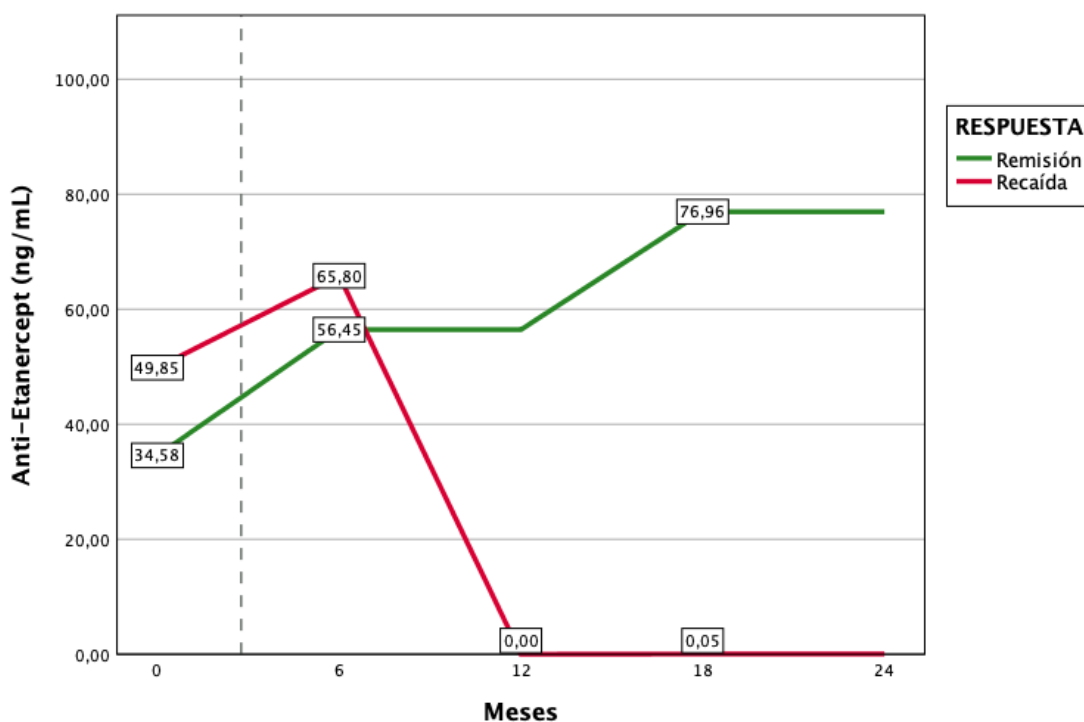


Figura 88. Gráfico de concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept en artritis psoriásica.

4.6. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas

Al inicio del estudio se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de todos los sujetos del estudio con el objetivo de determinar la concentración sérica basal de varias citoquinas y metaloproteinasas relacionadas con la actividad inflamatoria en enfermedades reumáticas. Para estudiar la actividad proinflamatoria se analizó la concentración sérica de TNF- α , IL-6, IL-8; para estudiar la degradación del colágeno articular provocada por las metaloproteinasas de matriz se analizó la concentración sérica de MMP9 y para estudiar la actividad antiinflamatoria se analizó la concentración sérica de la IL-10.

Para el análisis estadístico de los resultados de las concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias, citoquinas antiinflamatorias y de metaloproteinasas se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para analizar la relación entre los sujetos que se mantenían en remisión y los sujetos que recayeron.

4.6.1. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas en artritis reumatoide

En cuanto a las concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-6, IL-8 y de la metaloproteinasas MMP9 de los sujetos con AR no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron. Al igual que tampoco se observaron

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las concentraciones séricas basales de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (Tabla 87).

Tabla 87. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas en artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23	REMISIÓN n=15 mediana (RIC)	RECAÍDA n=8 mediana (RIC)	P-valor
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS			
TNF-α (pg/mL)	64,64 (22,30)	68,42 (11,15)	0,846
IL-6 (pg/mL)	21,02 (3,89)	21,61 (7,21)	0,820
IL-8 (pg/mL)	51,01 (8,91)	47,77 (10,33)	0,301
METALOPROTEINASAS			
MMP9 (pg/mL)	2.309,24 (3.048,02)	2.799,64 (1.595,69)	0,439
CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS			
IL-10 (pg/mL)	30,24 (12,36)	32,34 (12,16)	0,949
AR: artritis reumatoide; IL: interleuquina; MMP: metalopeptidasa de matriz; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .			

En las figuras 89 - 93 se muestran los gráficos de diagrama de cajas donde se representan las medianas de concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8), metaloproteinasas (MMP9) y citoquinas antiinflamatorias (IL-10) de los sujetos con AR en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo). En el caso de la AR no se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en cuanto a las medianas de concentraciones séricas basales de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9 o IL-10.

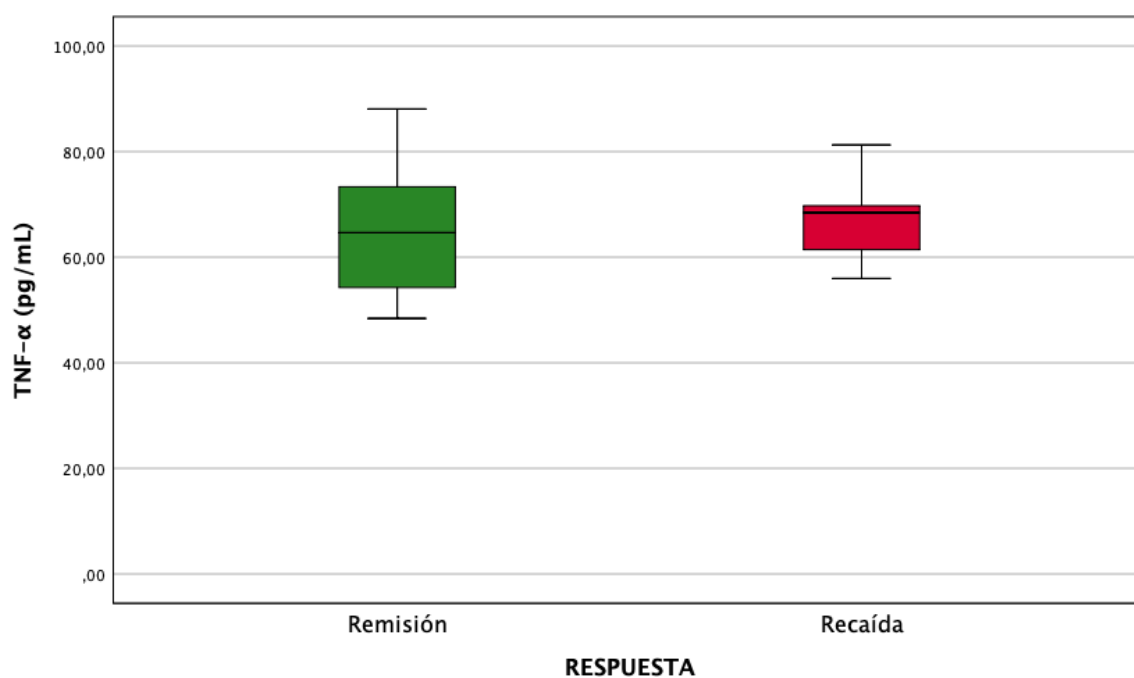


Figura 89. Gráfico de concentraciones séricas basales de TNF- α en artritis reumatoide.

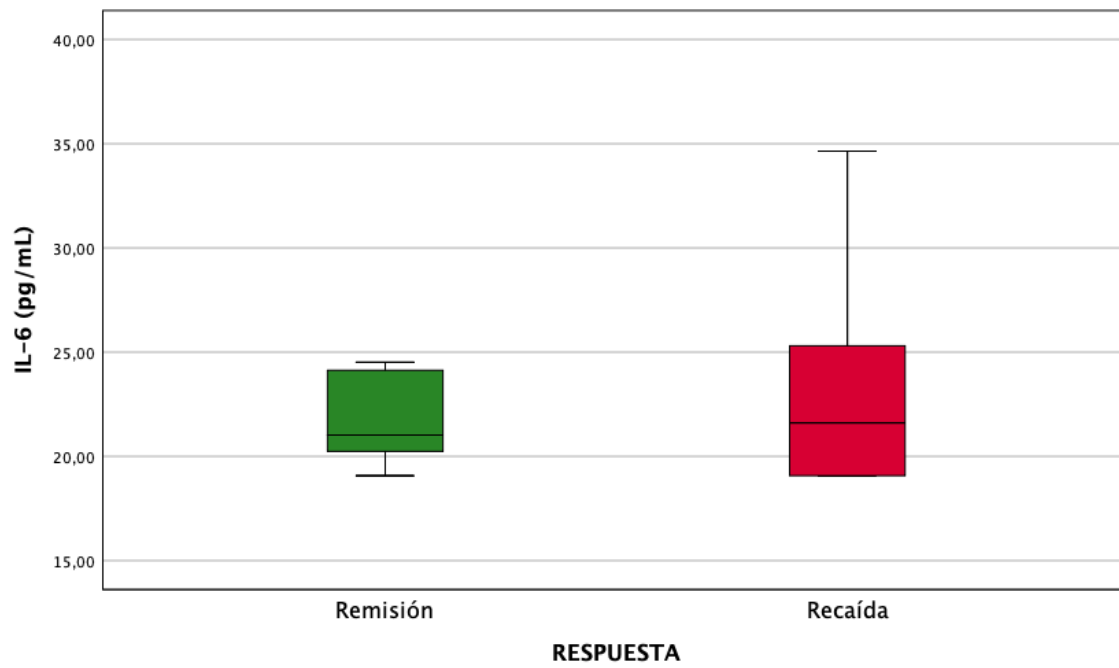


Figura 90. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-6 en artritis reumatoide.

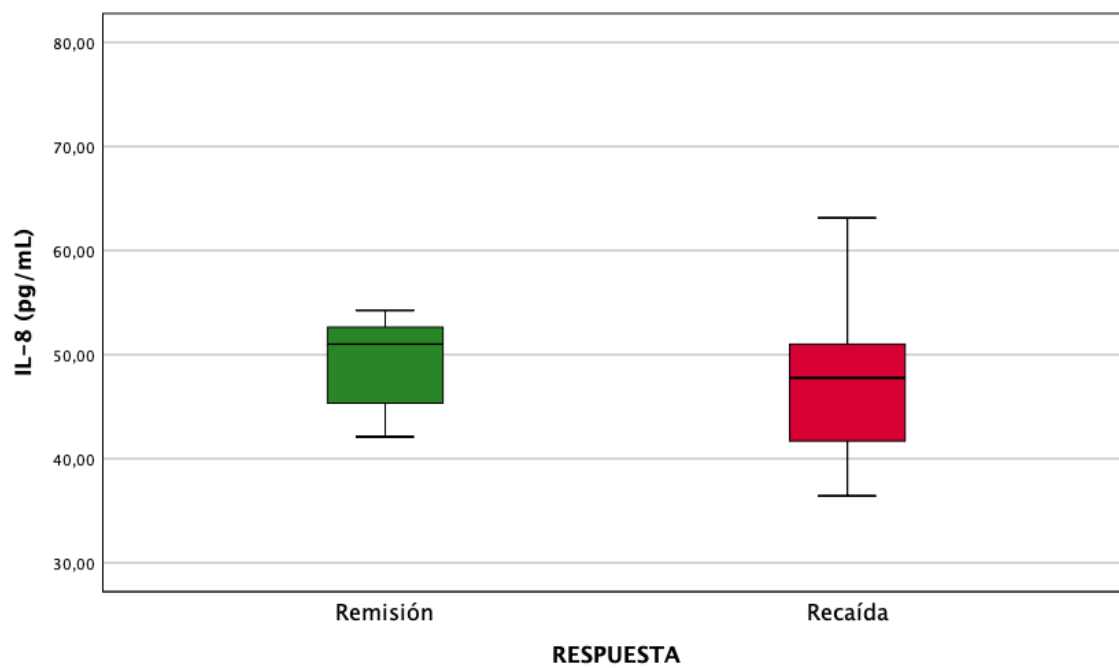


Figura 91. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-8 en artritis reumatoide.

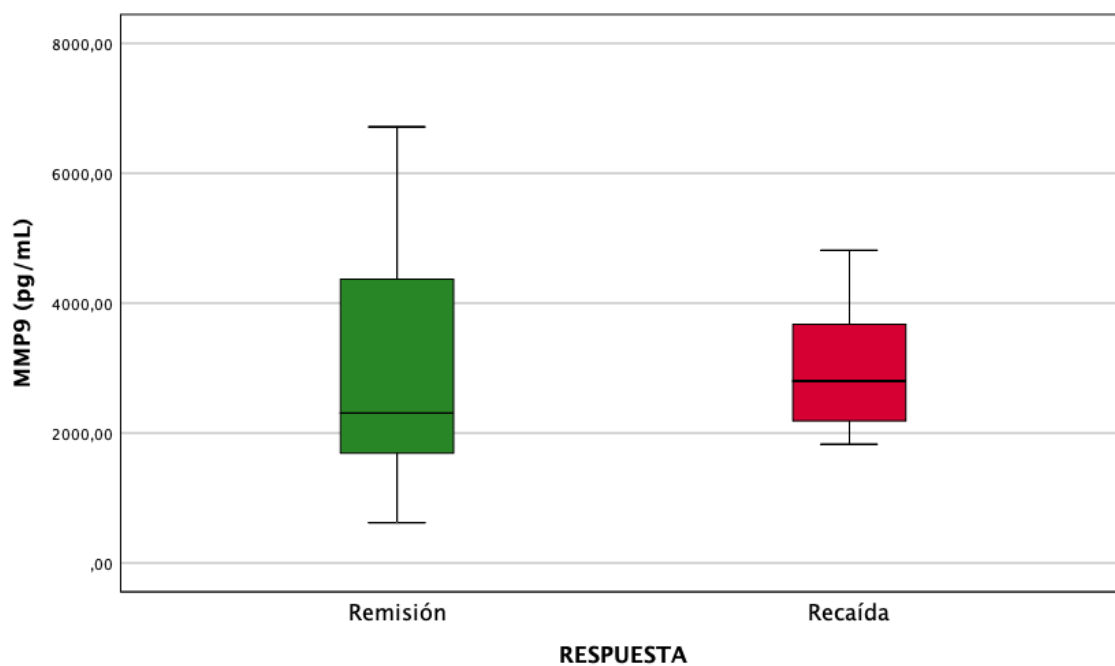


Figura 92. Gráfico de concentraciones séricas basales de MMP9 en artritis reumatoide.

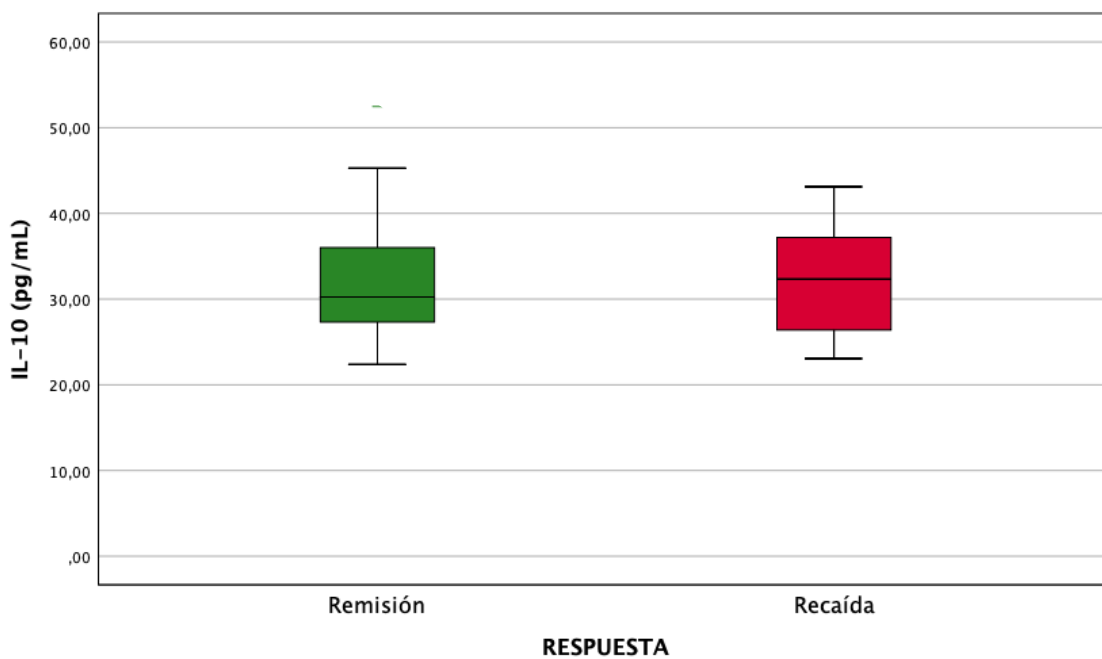


Figura 93. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-10 en artritis reumatoide.

4.6.2. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas en espondilitis anquilosante

En cuanto a las concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-6, IL-8 y de la metaloproteinasa MMP9 de los sujetos con EA no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron. Por el contrario, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la concentración sérica basal de la citoquina antiinflamatoria IL-10 entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron, observándose valores más elevados en los sujetos en remisión clínica (49,44 pg/mL (remisión) y 33,42 pg/mL (recaída), P = 0,007) (Tabla 88).

Tabla 88. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas en espondilitis anquilosante.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19	REMISIÓN n=16 mediana (RIC)	RECAÍDA n=3 mediana (RIC)	P-valor
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS			
TNF-α (pg/mL)	74,66 (27,22)	70,69 (--)	0,576
IL-6 (pg/mL)	21,02 (10,12)	20,24 (--)	0,866
IL-8 (pg/mL)	47,77 (13,56)	57,49 (--)	0,866
METALOPROTEINASAS			
MMP9 (pg/mL)	3.599,37 (2.067,22)	2.927,90 (--)	0,342
CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS			
IL-10 (pg/mL)	49,44 (14,50)	33,42 (--)	0,007
EA: espondilitis anquilosante; IL: interleuquina; MMP: metalopeptidasa de matriz; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .			

En las figuras 94 - 98 se muestran los gráficos de diagrama de cajas donde se representan las medianas de concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8), metaloproteinasas (MMP9) y citoquinas antiinflamatorias (IL-10) de los sujetos con EA en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo). En el caso de la EA únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en las medianas de concentraciones séricas basales de la IL-10 (estrella azul).

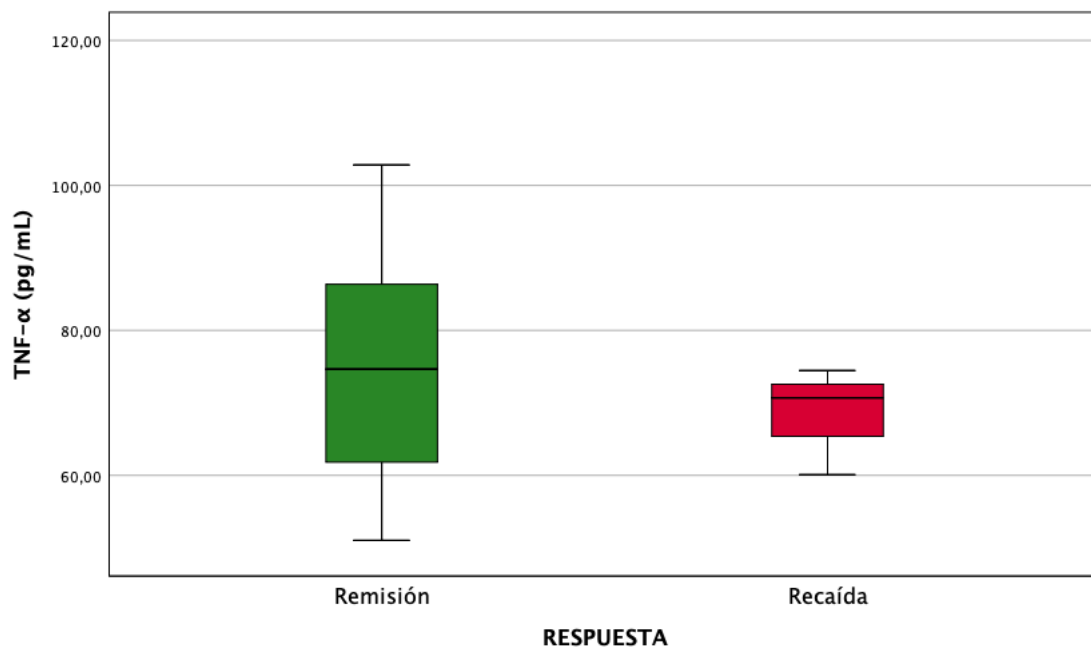


Figura 94. Gráfico de concentraciones séricas basales de TNF- α en espondilitis anquilosante.

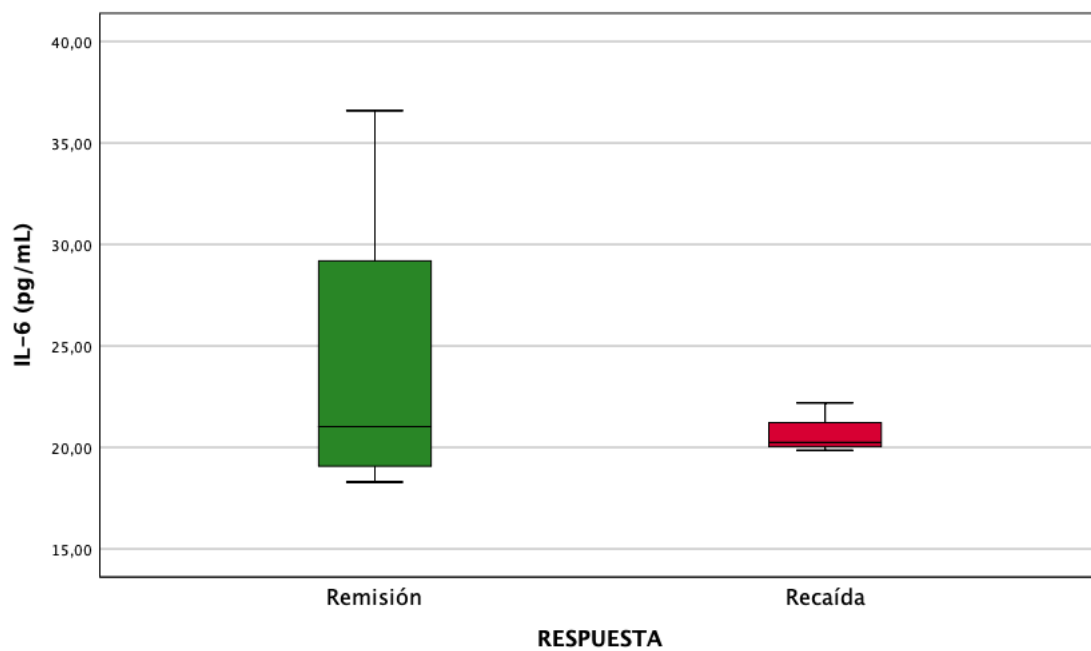


Figura 95. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-6 en espondilitis anquilosante.

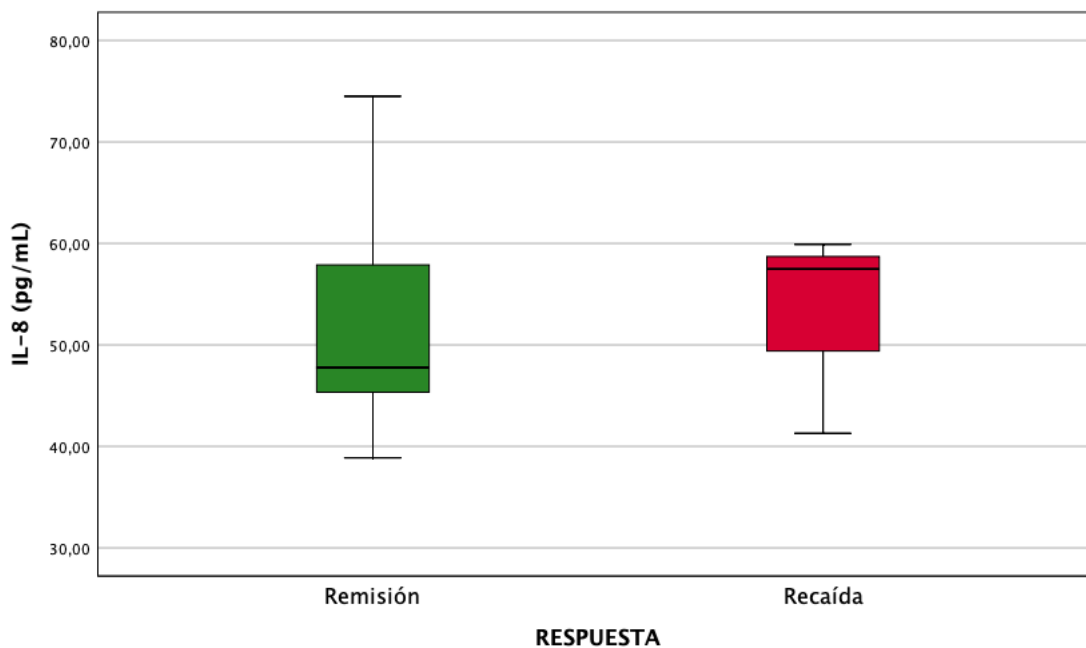


Figura 96. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-8 en espondilitis anquilosante.

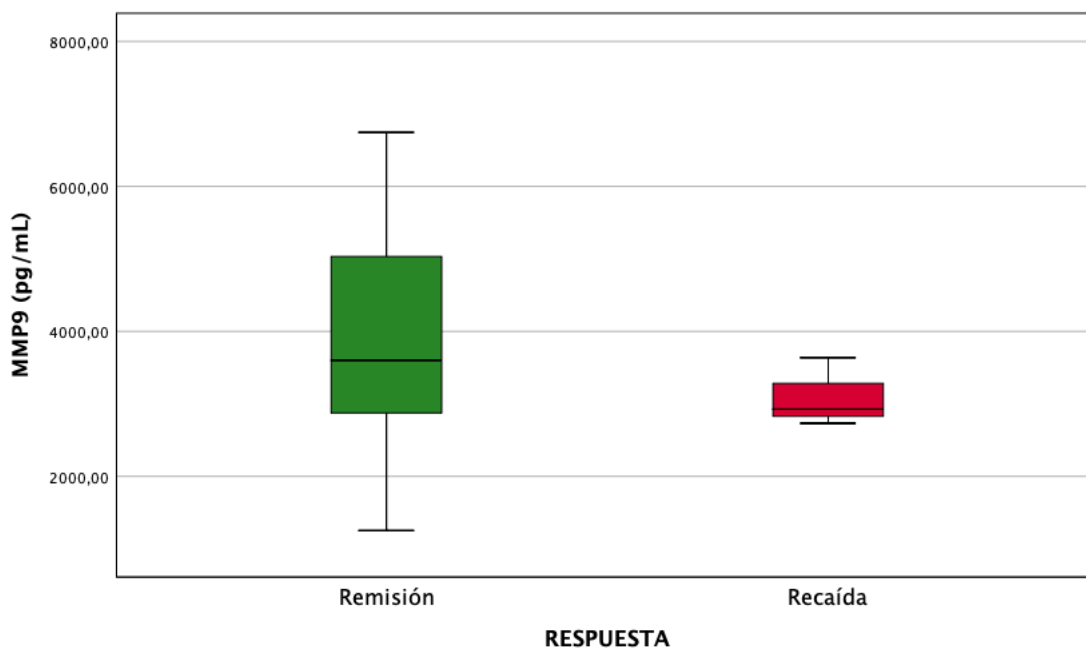


Figura 97. Gráfico de concentraciones séricas basales de MMP9 en espondilitis anquilosante.

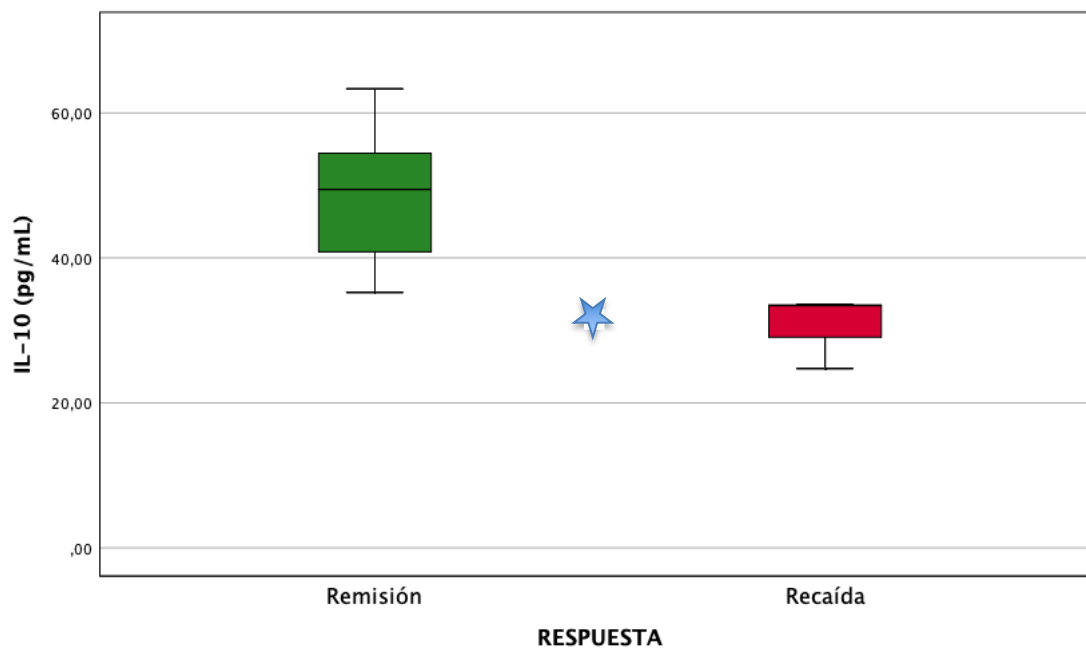


Figura 98. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-10 en espondilitis anquilosante.

4.6.3. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas en artritis psoriásica

En cuanto a las concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6, la metaloproteinasa MMP9 y la citoquina antiinflamatorio IL-10 de los sujetos con APs no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron. Por el contrario, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la concentración sérica basal de la citoquina proinflamatoria IL-8 entre los sujetos que se encontraban en

remisión clínica y los sujetos que recayeron, observándose valores más elevados en los sujetos en recaída (50,20 pg/mL (remisión) y 64,51 pg/mL (recaída), P = 0,027) (Tabla 89).

Tabla 89. Análisis de las concentraciones séricas basales de citoquinas y metaloproteinasas en artritis psoriásica.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17	REMISIÓN n=11 mediana (RIC)	RECAÍDA n=6 mediana (RIC)	P-valor
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS			
TNF-α (pg/mL)	65,02 (28,35)	72,20 (41,40)	0,191
IL-6 (pg/mL)	21,41 (2,72)	21,22 (7,20)	0,920
IL-8 (pg/mL)	50,20 (9,72)	64,51 (18,01)	0,027
METALOPROTEINASAS			
MMP9 (pg/mL)	3.456,02 (4.541,84)	3.124,06 (4.639,92)	0,546
CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS			
IL-10 (pg/mL)	35,25 (8,68)	36,52 (13,74)	0,545
APs: artritis psoriásica; IL: interleuquina; MMP: metalopeptidasa de matriz; RIC: rango intercuartílico; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .			

En las figuras 99 - 103 se muestran los gráficos de diagrama de cajas donde se representan las medianas de concentraciones séricas basales de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8), metaloproteinasas (MMP9) y citoquinas antiinflamatorias (IL-10) de los sujetos con APs en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo). En el caso de la APs únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en las medianas de concentraciones séricas basales de la IL-8 (estrella azul).

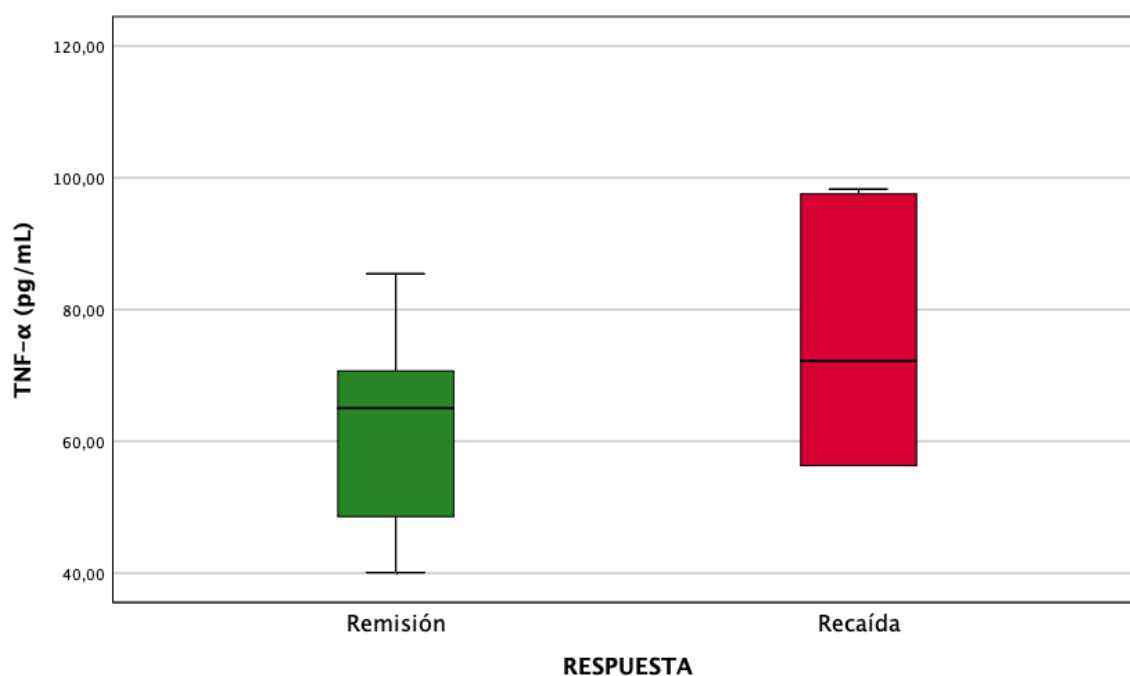


Figura 99. Gráfico de concentraciones séricas basales de TNF- α en artritis psoriásica.

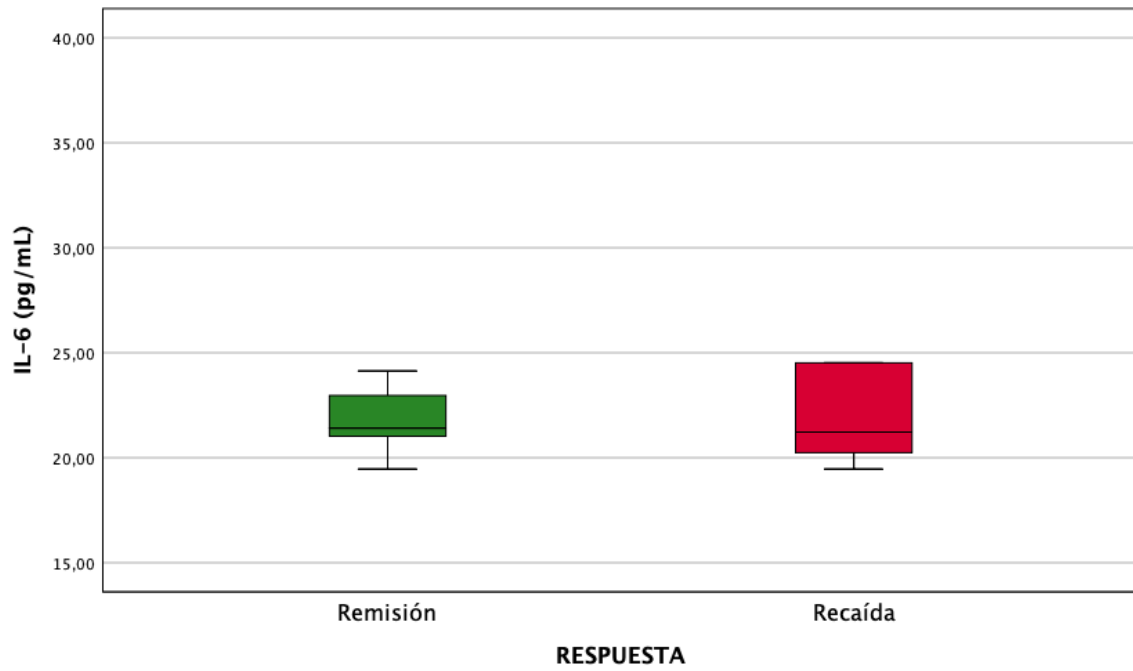


Figura 100. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-6 en artritis psoriásica.

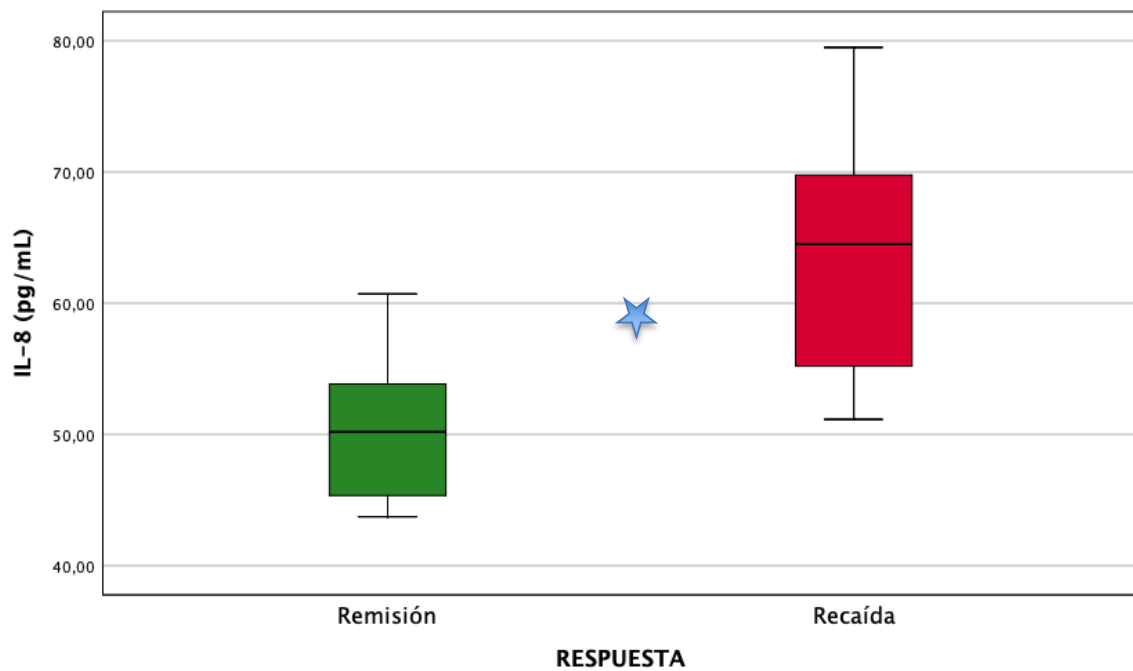


Figura 101. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-8 en artritis psoriásica.

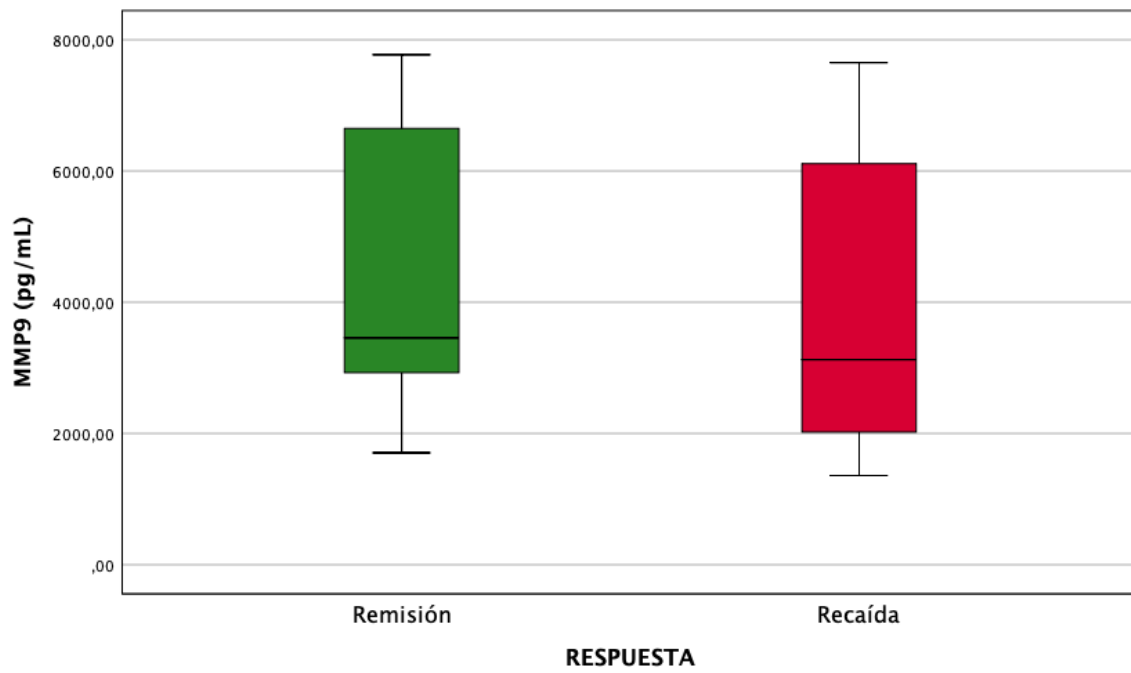


Figura 102. Gráfico de concentraciones séricas basales de MMP9 en artritis psoriásica.

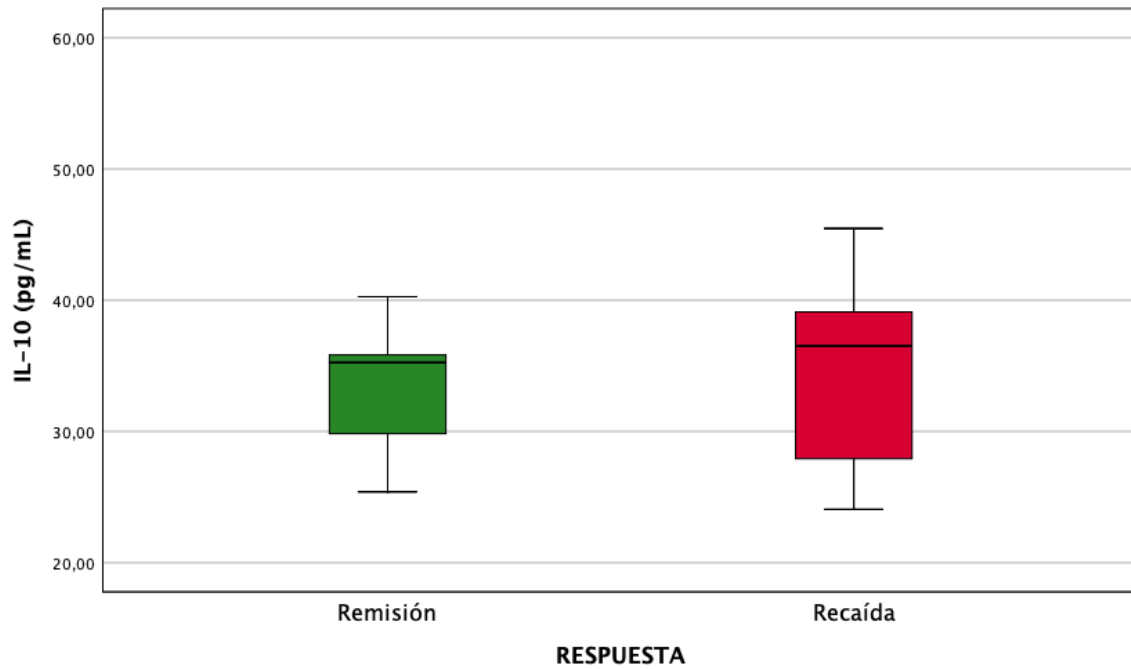


Figura 103. Gráfico de concentraciones séricas basales de IL-10 en artritis psoriásica.

4.7. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica

Al inicio del estudio se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de todos los sujetos del estudio con el objetivo de determinar el nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en relación a la expresión de genes relacionados con la actividad de enfermedades reumáticas. Para analizar el nivel de activación celular se analizó la expresión de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4.

Para el análisis estadístico de los resultados del nivel de expresión de los genes TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 se realizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para analizar la relación entre los sujetos que se mantenían en remisión y los sujetos que recayeron.

4.7.1. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en artritis reumatoide

En cuanto al nivel de expresión de células mononucleares de sangre venosa periférica de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 de los sujetos con AR únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de expresión de MMP9 entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron, observándose valores más elevados de expresión de MMP9 en

los sujetos en recaída (0,0003 (2[^]dCt) (remisión) y 0,0017 (2[^]dCt) (recaída), P = 0,008) (Tabla 90).

Tabla 90. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en artritis reumatoide.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23	REMISIÓN n=15 mediana (RIC)	RECAÍDA n=8 mediana (RIC)	P-valor
Expresión de TNF-α (ARNm 2[^]dCt)	0,0818 (0,0820)	0,1208 (0,1597)	0,401
Expresión de IL-6 (ARNm 2[^]dCt)	0,0040 (0,0402)	0,0026 (0,0116)	0,272
Expresión de IL-8 (ARNm 2[^]dCt)	0,0175 (0,1558)	0,0044 (0,0419)	0,301
Expresión de MMP9 (ARNm 2[^]dCt)	0,0003 (0,0006)	0,0017 (0,0038)	0,008
Expresión de FCγRIIIA (ARNm 2[^]dCt)	0,1018 (0,1743)	0,0436 (0,0895)	0,401
Expresión de FCγRIIIB (ARNm 2[^]dCt)	0,0253 (0,0236)	0,0128 (0,0395)	0,401
Expresión de JAK2 (ARNm 2[^]dCt)	0,1128 (0,1356)	0,1498 (0,4027)	0,519
Expresión de STAT4 (ARNm 2[^]dCt)	0,4346 (0,8717)	0,4886 (0,8471)	0,651

AR: artritis reumatoide; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; FC γ R: receptor FC γ ; IL: interleuquina; JAK: Janus quinasa; MMP: metalopeptidasa de matriz; RIC: rango intercuartílico; STAT: transductor de señales y activador transcripcional; TNF: factor de necrosis tumoral.

En las figuras 104 - 111 se muestran los gráficos de diagrama de cajas donde se representan las medianas del nivel de expresión (ARNm) de células mononucleares de sangre venosa periférica de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 de los sujetos con AR en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo). En el caso de la AR únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas (remisión vs recaída) en el nivel de expresión de la MMP9 (estrella azul).

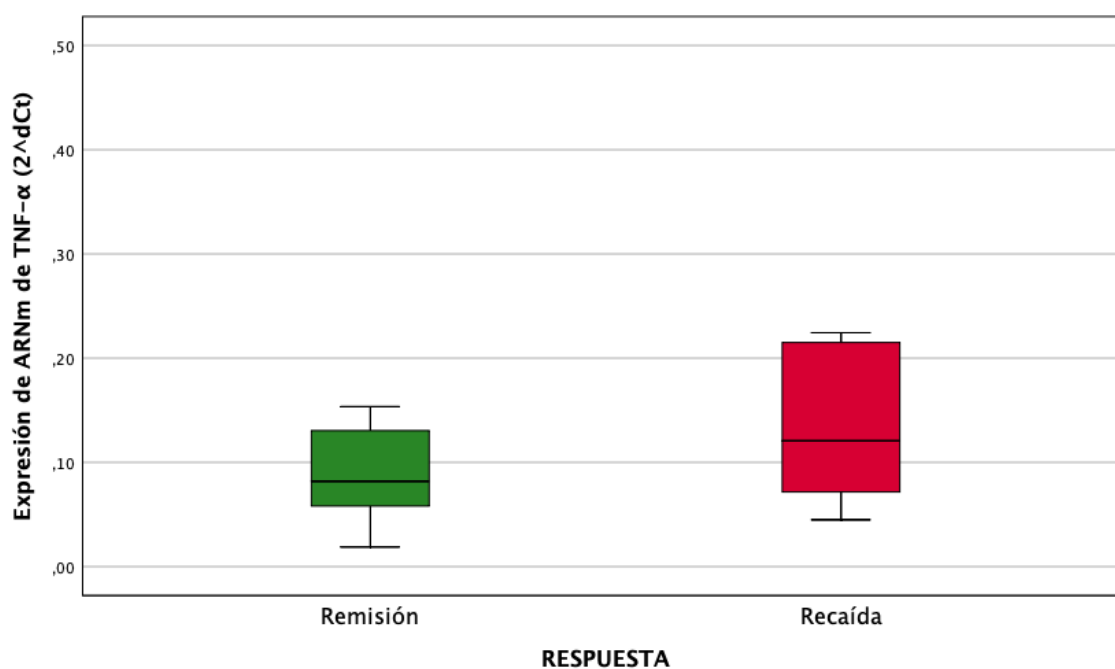


Figura 104. Gráfico de expresión basal de TNF- α en artritis reumatoide.

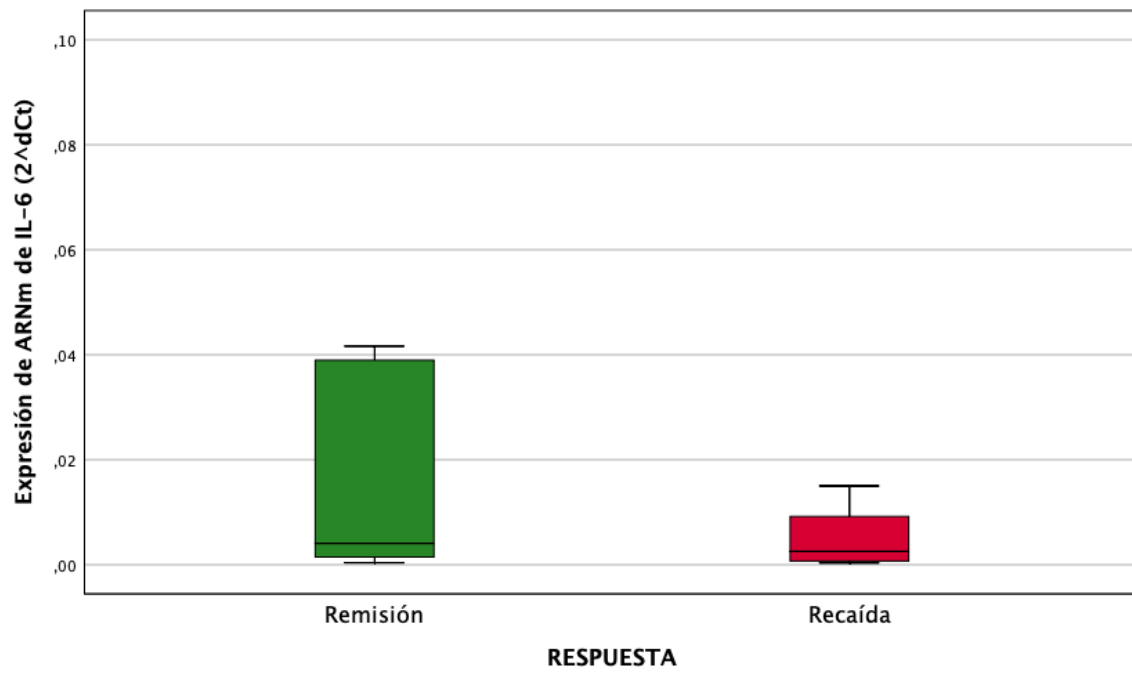


Figura 105. Gráfico de expresión basal de IL-6 en artritis reumatoide.

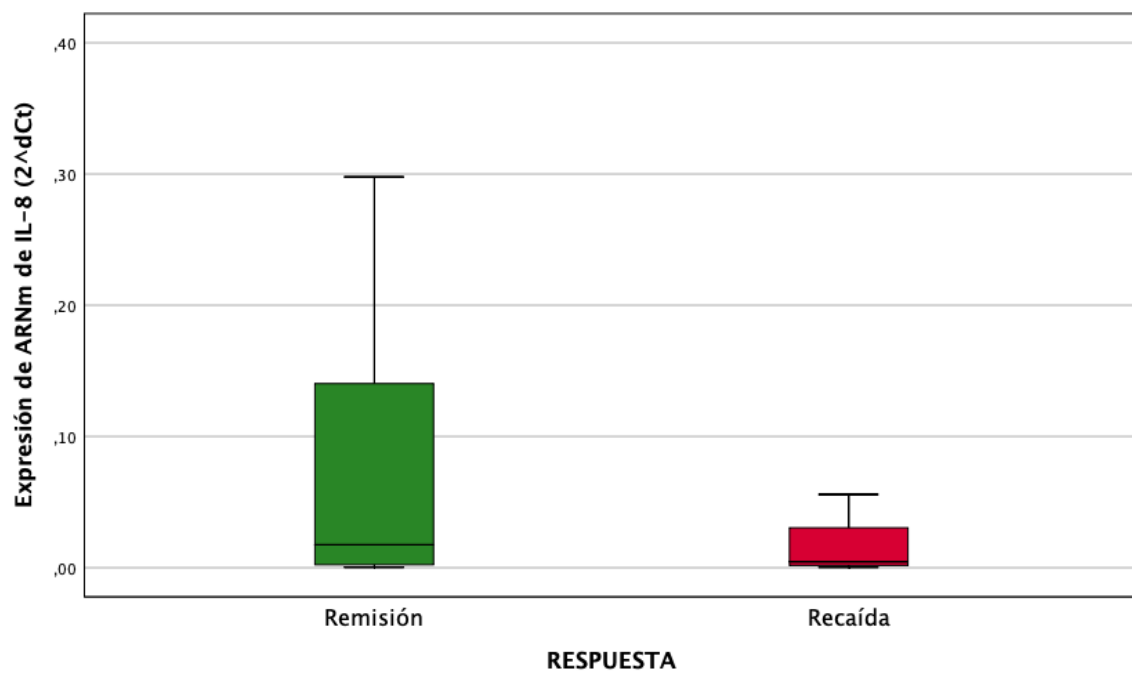


Figura 106. Gráfico de expresión basal de IL-8 en artritis reumatoide

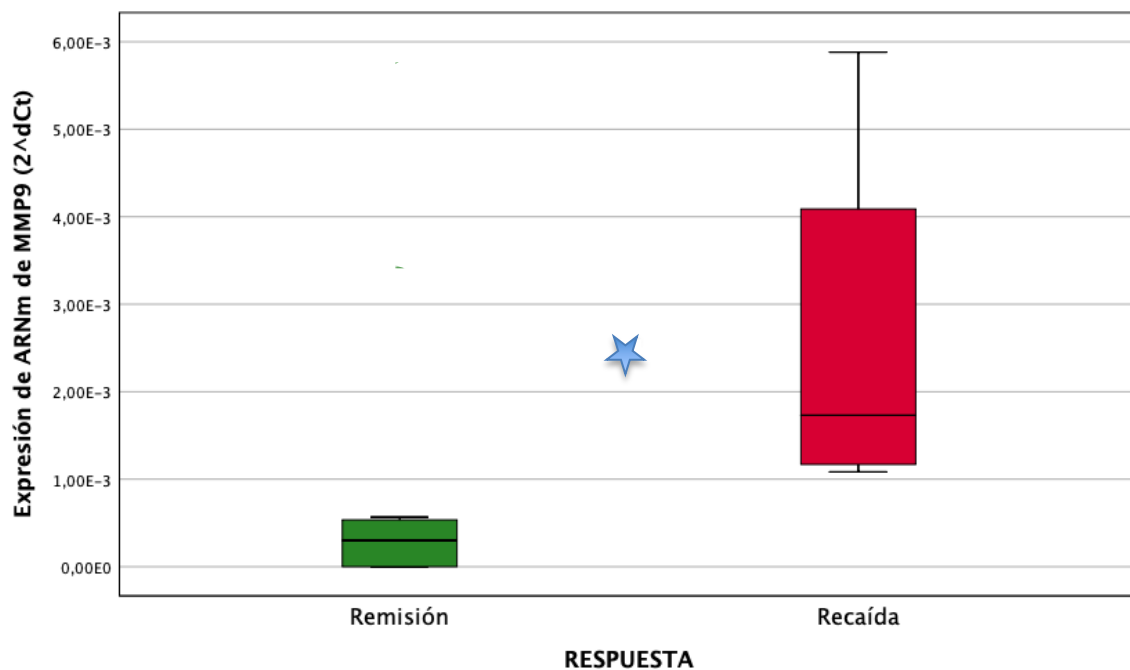


Figura 107. Gráfico de expresión basal de MMP9 en artritis reumatoide.

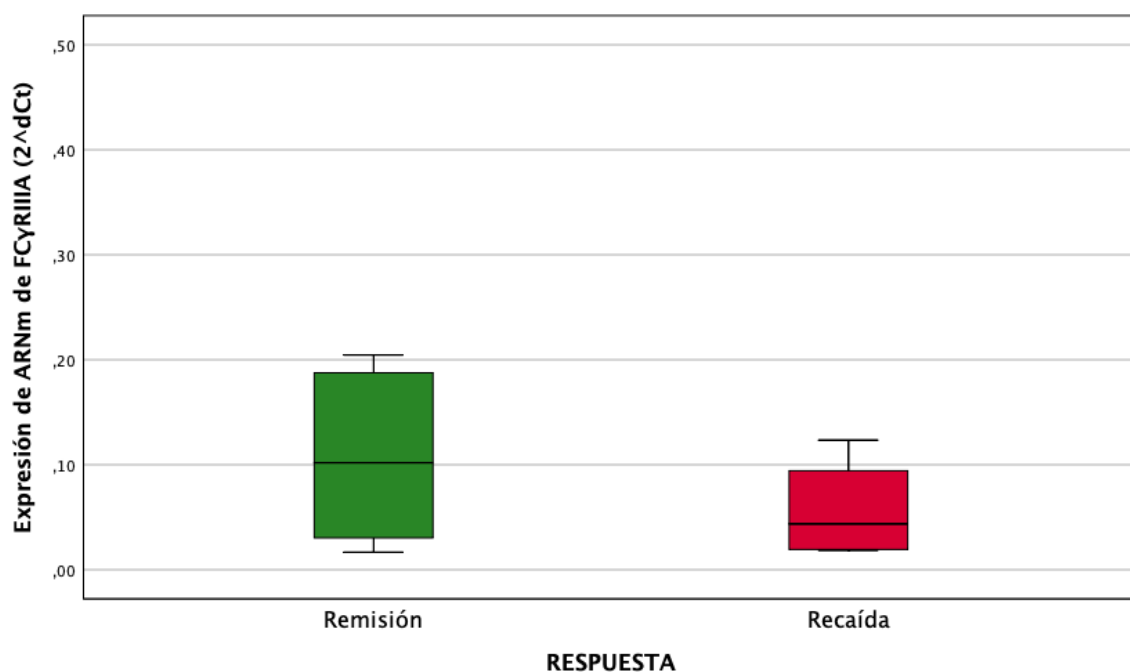


Figura 108. Gráfico de expresión basal de FCγRIIIA en artritis reumatoide.

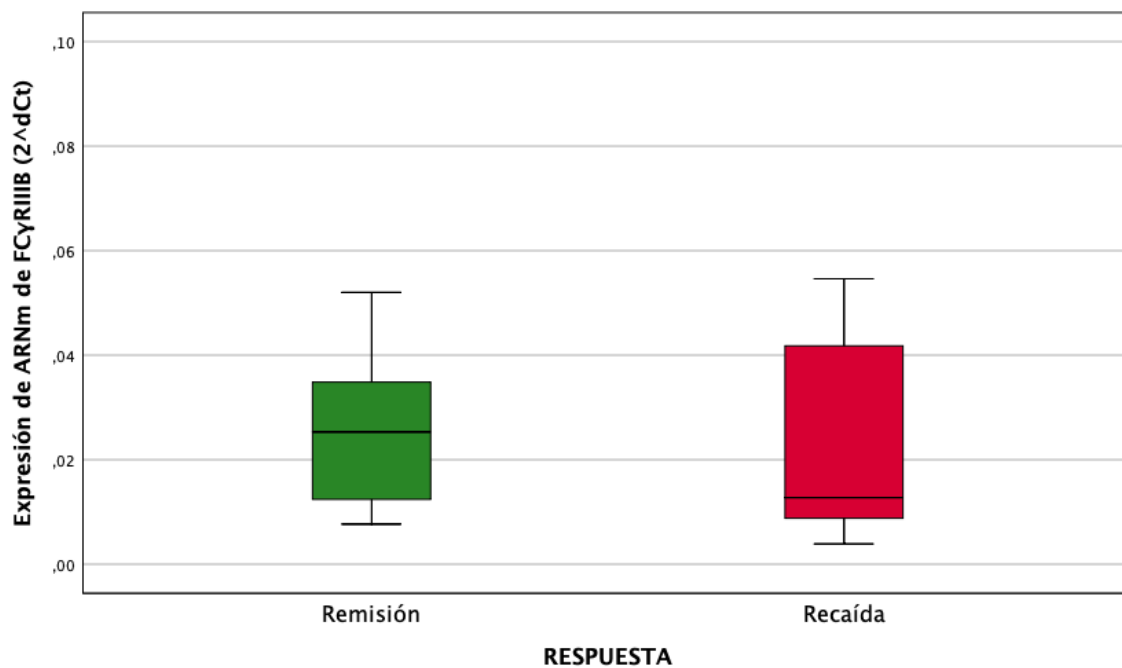


Figura 109. Gráfico de expresión basal de FCγRIIIB en artritis reumatoide.

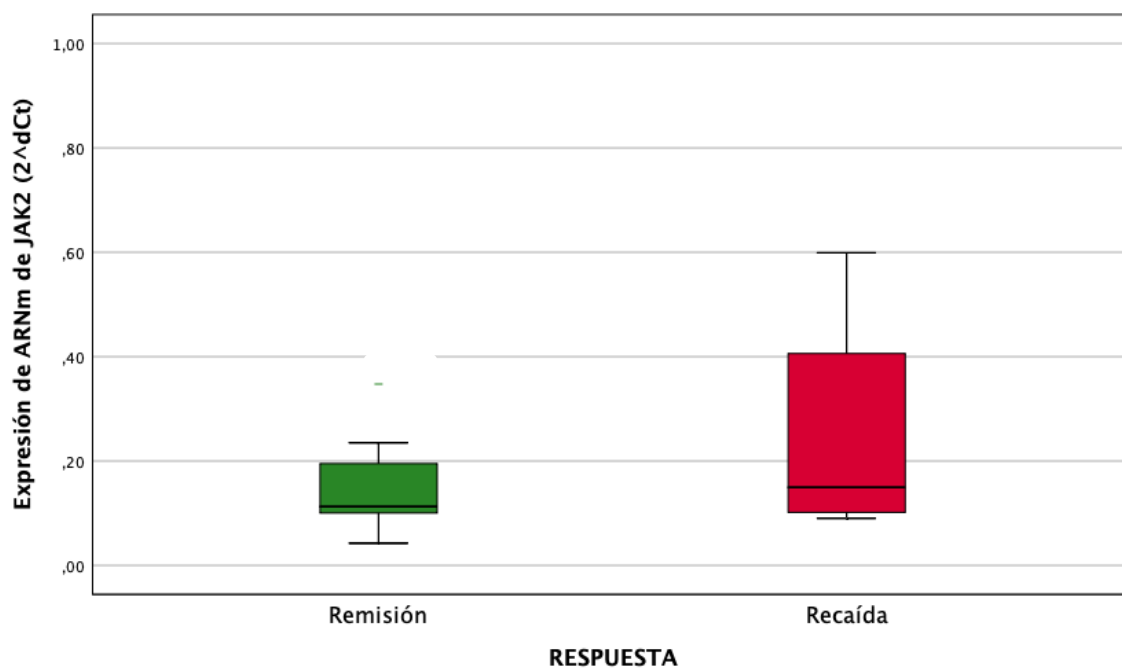


Figura 110. Gráfico de expresión basal de JAK2 en artritis reumatoide.

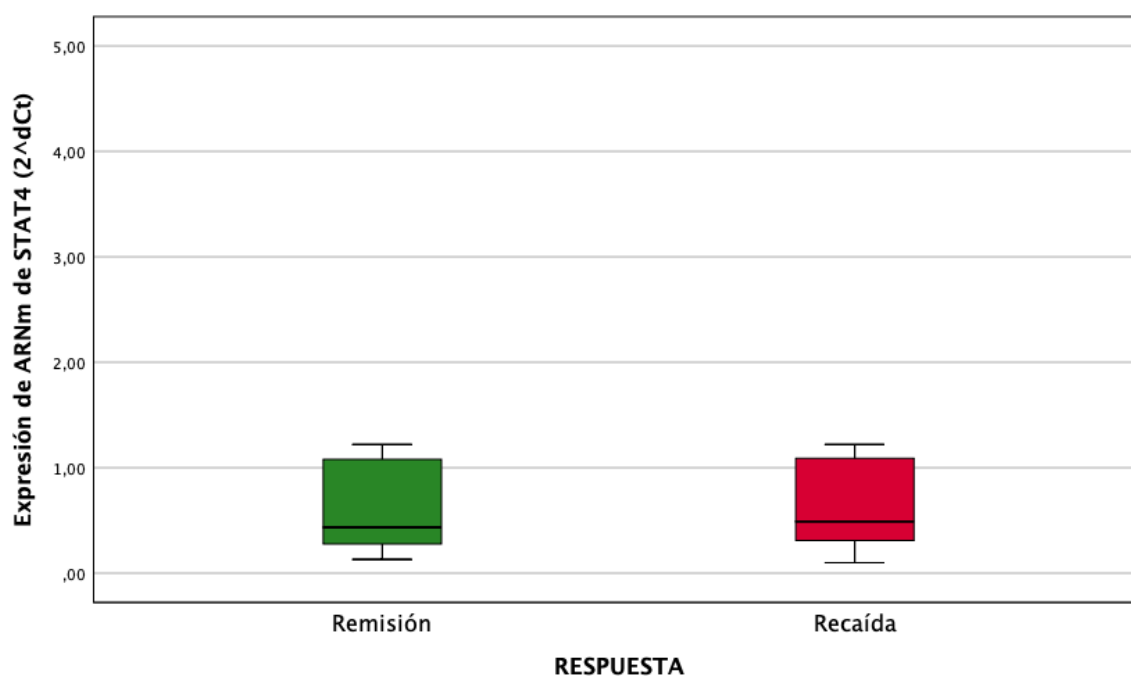


Figura 111. Gráfico de expresión basal de STAT4 en artritis reumatoide.

4.7.2. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en espondilitis anquilosante

En cuanto al nivel de expresión de células mononucleares de sangre venosa periférica de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 de los sujetos con EA no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron (Tabla 91).

Tabla 91. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en espondilitis anquilosante.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19	REMISIÓN n=16 mediana (RIC)	RECAÍDA n=3 mediana (RIC)	P-valor
Expresión de TNF-α (ARNm 2 ^d Ct)	0,0790 (0671)	0,1001 (--)	0,538
Expresión de IL-6 (ARNm 2 ^d Ct)	0,0042 (0,350)	0,0033 (--)	0,263
Expresión de IL-8 (ARNm 2 ^d Ct)	0,0063 (0,0422)	0,0023 (--)	0,314
Expresión de MMP9 (ARNm 2 ^d Ct)	0,0012 (0,0026)	0,0035 (--)	0,173
Expresión de FCγRIIIA (ARNm 2 ^d Ct)	0,0595 (0,0964)	0,0257 (--)	0,371
Expresión de FCγRIIIB (ARNm 2 ^d Ct)	0,0105 (0,0091)	0,0076 (--)	0,264
Expresión de JAK2 (ARNm 2 ^d Ct)	0,1476 (0,0881)	0,1503 (--)	0,911
Expresión de STAT4 (ARNm 2 ^d Ct)	0,4871 (0,5869)	0,3710 (--)	0,264

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; EA: espondilitis anquilosante; FC γ R: receptor FC γ ; IL: interleuquina; JAK: Janus quinasa; MMP: metalopeptidasa de matriz; RIC: rango intercuartílico; STAT: transductor de señales y activador transcripcional; TNF: factor de necrosis tumoral.

En las figuras 112 - 119 se muestran los gráficos de diagrama de cajas donde se representan las medianas del nivel de expresión (ARNm) de células mononucleares de sangre venosa periférica de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 de los sujetos con EA en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo). En el caso de la EA no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos en remisión y los sujetos en recaída en cuanto al nivel de expresión de ARNm en células mononucleares de sangre venosa periférica.

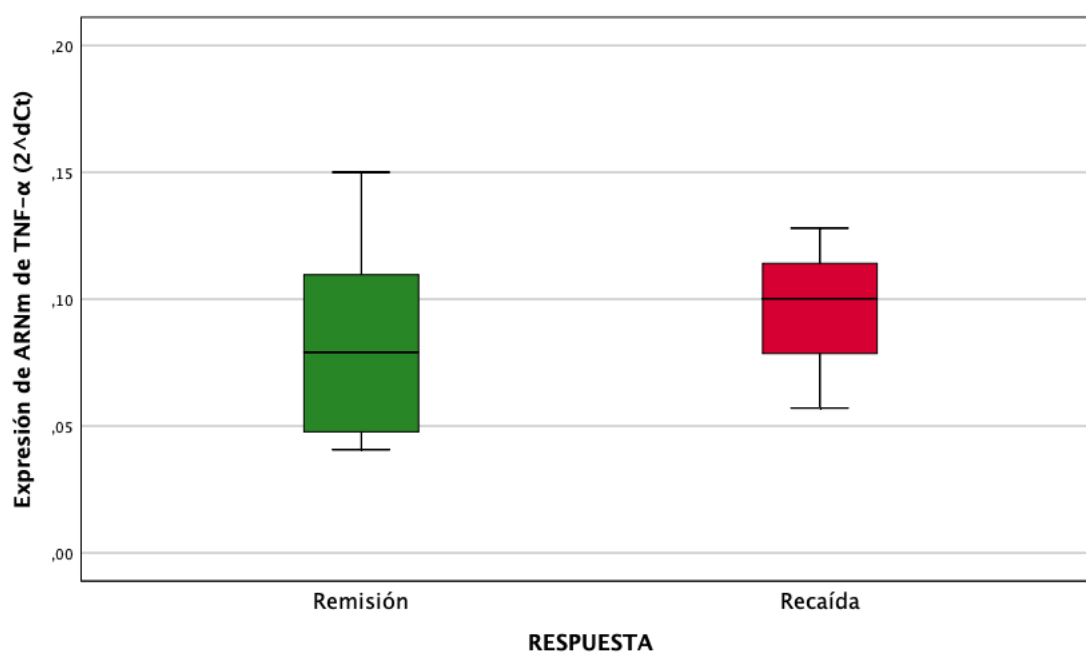


Figura 112. Gráfico de expresión basal de TNF- α en espondilitis anquilosante.

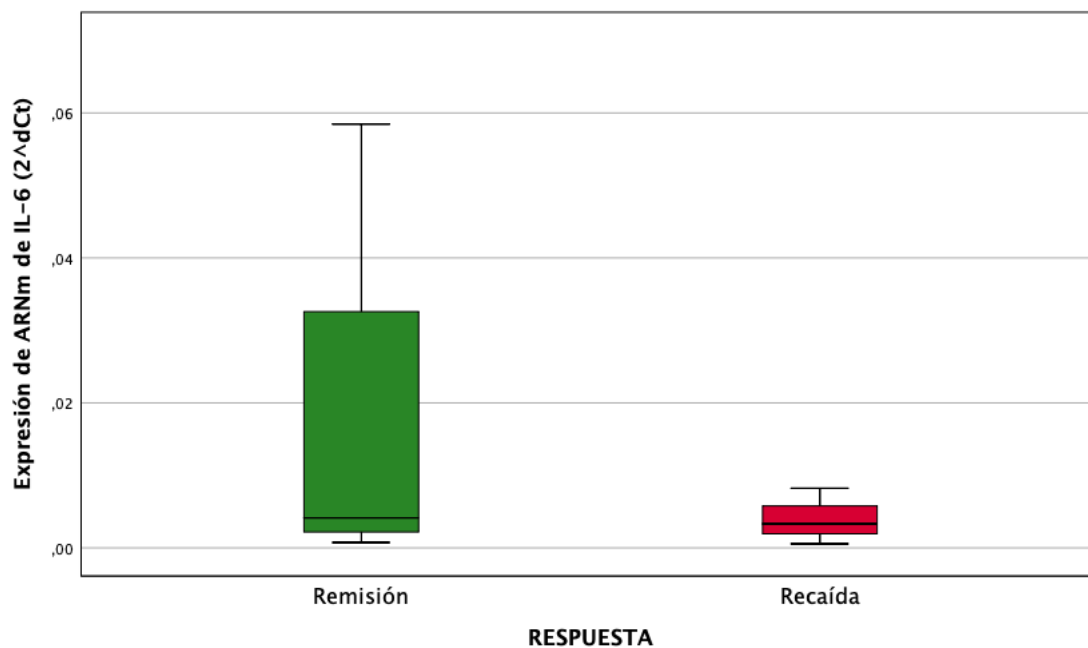


Figura 113. Gráfico de expresión basal de IL-6 en espondilitis anquilosante.

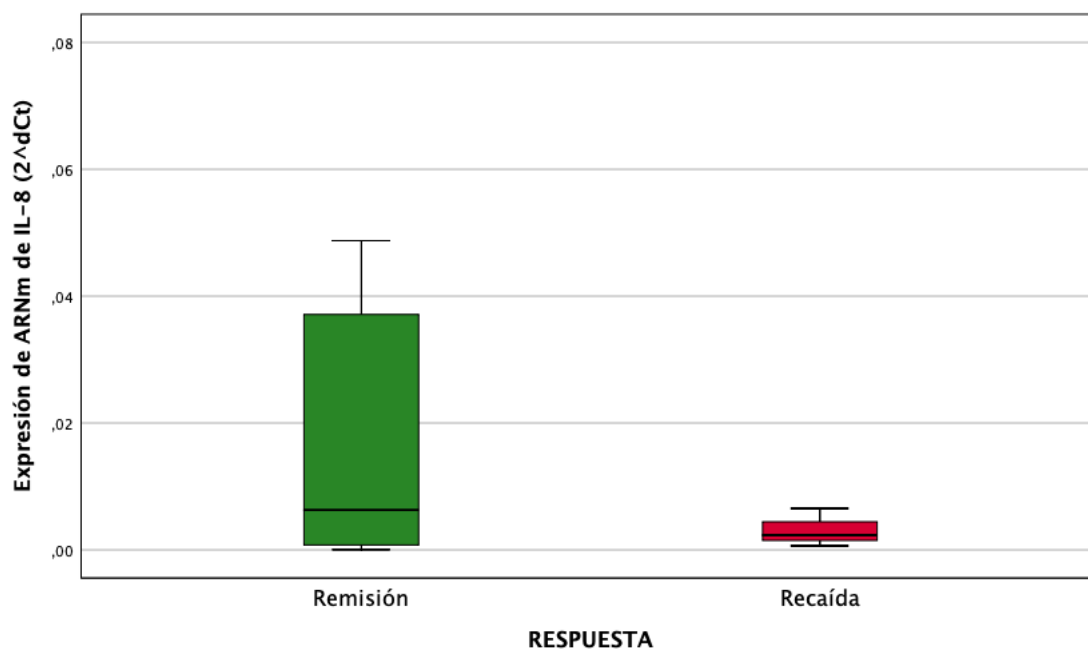


Figura 114. Gráfico de expresión basal de IL-8 en espondilitis anquilosante.

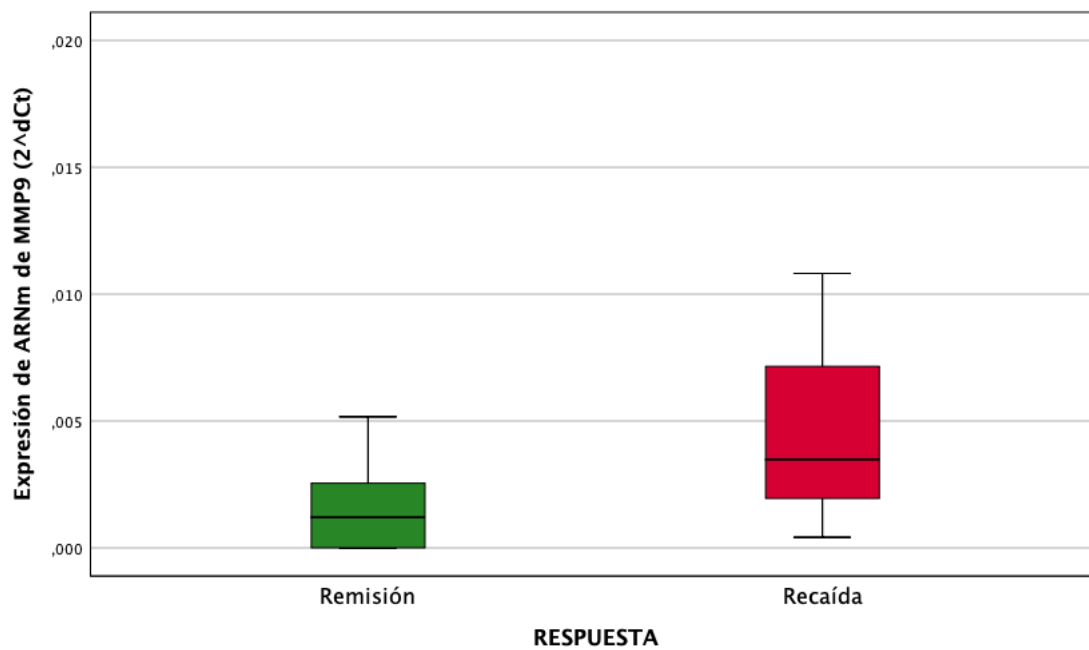


Figura 115. Gráfico de expresión basal de MMP9 en espondilitis anquilosante.

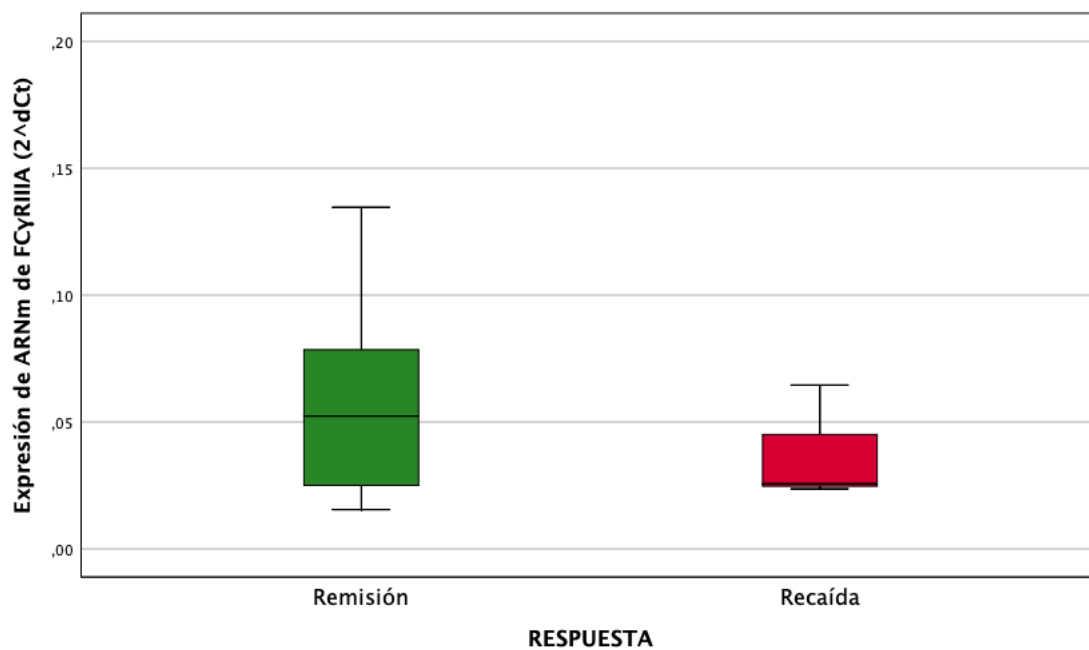


Figura 116. Gráfico de expresión basal de FCγRIIIA en espondilitis anquilosante.

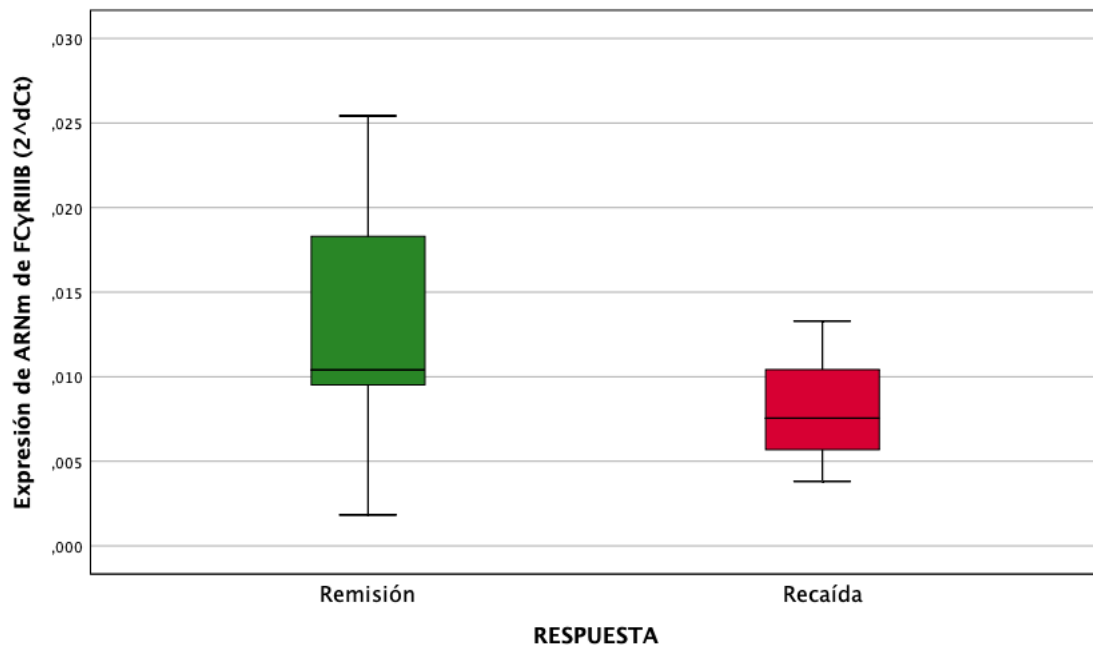


Figura 117. Gráfico de expresión basal de FCγRIIIB en espondilitis anquilosante.

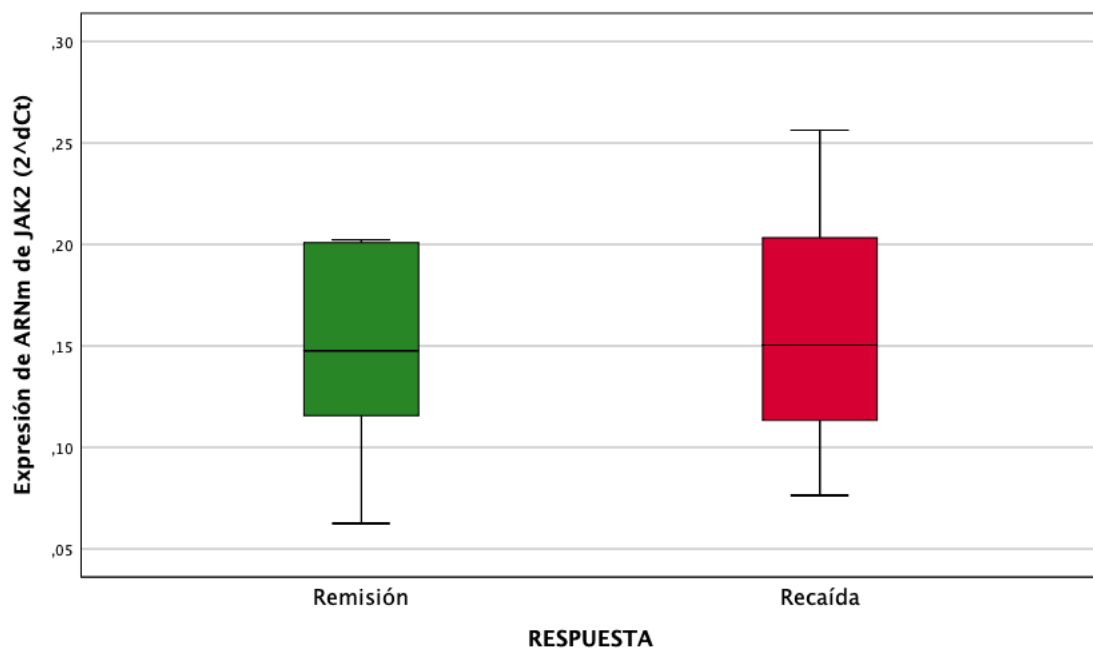


Figura 118. Gráfico de expresión basal de JAK2 en espondilitis anquilosante.

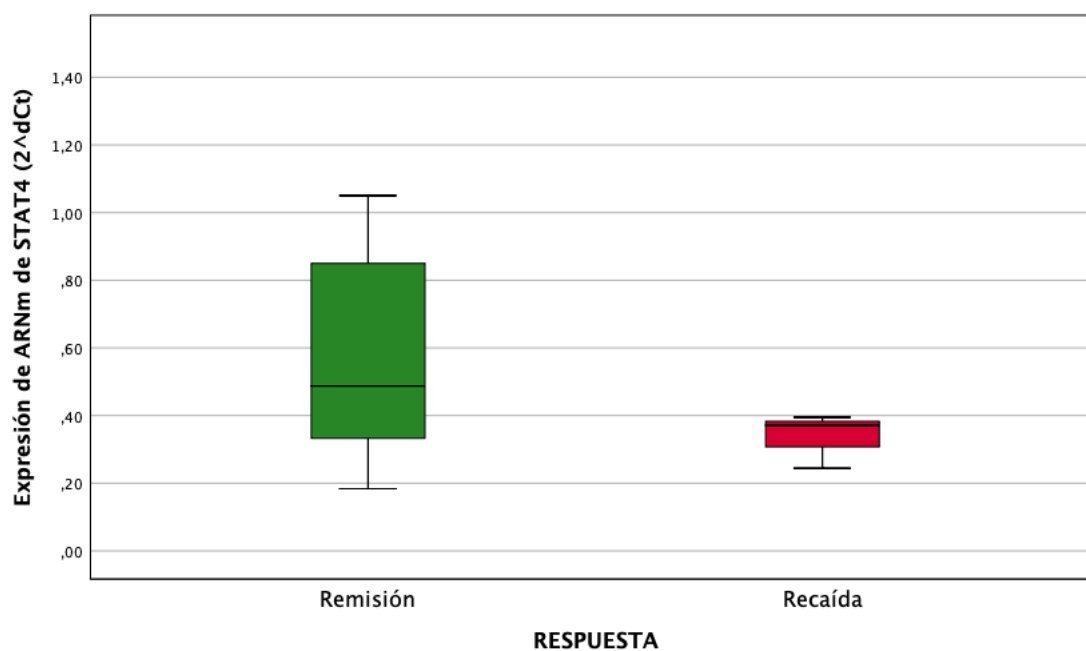


Figura 119. Gráfico de expresión basal de STAT4 en espondilitis anquilosante.

4.7.3. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en artritis psoriásica

En cuanto al nivel de expresión de células mononucleares de sangre venosa periférica de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 de los sujetos con APs no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron (Tabla 92).

Tabla 92. Análisis del nivel de activación basal de células mononucleares de sangre periférica en artritis psoriásica.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17	REMISIÓN n=11 mediana (RIC)	RECAÍDA n=6 mediana (RIC)	P-valor
Expresión de TNF-α (ARNm 2^dCt)	0,0930 (0,6283)	0,0739 (0,1727)	0,315
Expresión de IL-6 (ARNm 2^dCt)	0,0041 (1,1055)	0,0022 (1.690,2526)	0,615
Expresión de IL-8 (ARNm 2^dCt)	0,1993 (0,4199)	0,0136 (0,9288)	0,546
Expresión de MMP9 (ARNm 2^dCt)	0,0031 (0,0529)	0,0012 (0,0027)	0,337
Expresión de FCγRIIIA (ARNm 2^dCt)	0,0488 (0,0532)	0,0622 (10,8463)	0,315
Expresión de FCγRIIIB (ARNm 2^dCt)	0,0177 (0,0287)	0,0170 (0,9178)	0,763
Expresión de JAK2 (ARNm 2^dCt)	0,2080 (1,7030)	0,1260 (0,0592)	0,070
Expresión de STAT4 (ARNm 2^dCt)	0,4147 (88,9328)	0,1865 (0,5198)	0,088

APs: artritis psoriásica; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; FC γ R: receptor FC γ ; IL: interleuquina; JAK: Janus quinasa; MMP: metalopeptidasa de matriz; RIC: rango intercuartílico; STAT: transductor de señales y activador transcripcional; TNF: factor de necrosis tumoral.

En las figuras 120 - 127 se muestran los gráficos de diagrama de cajas donde se representan las medianas del nivel de expresión (ARNm) de células mononucleares de sangre venosa periférica de TNF- α , IL-6, IL-8, MMP9, FC γ RIIIA, FC γ RIIIB, JAK2 y STAT4 de los sujetos con APs en remisión (color verde) y los sujetos en recaída (color rojo). En el caso de la APs no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos en remisión y los sujetos en recaída en cuanto al nivel de expresión de ARNm en células mononucleares de sangre venosa periférica.

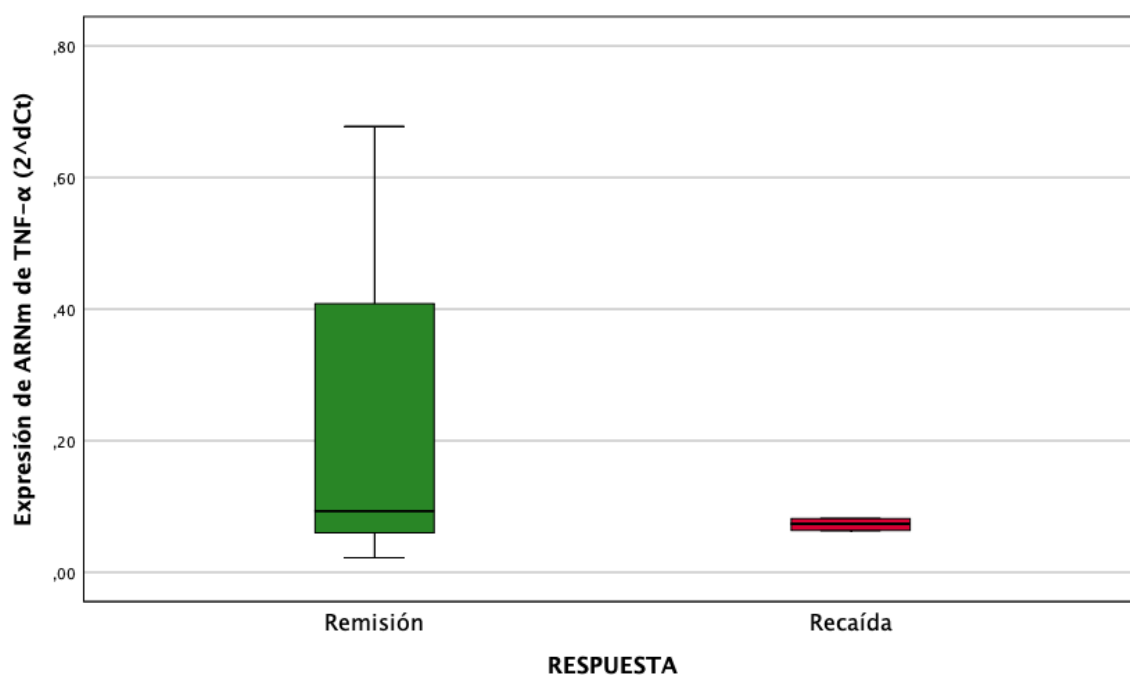


Figura 120. Gráfico de expresión basal de TNF- α en artritis psoriásica.

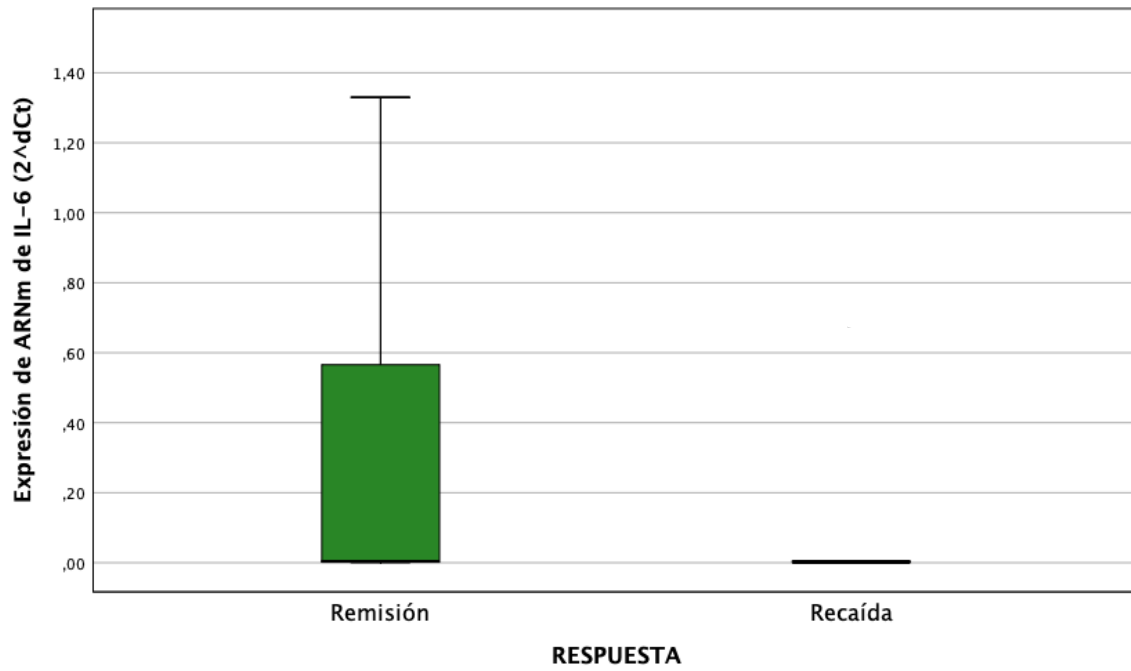


Figura 121. Gráfico de expresión basal de IL-6 en artritis psoriásica.

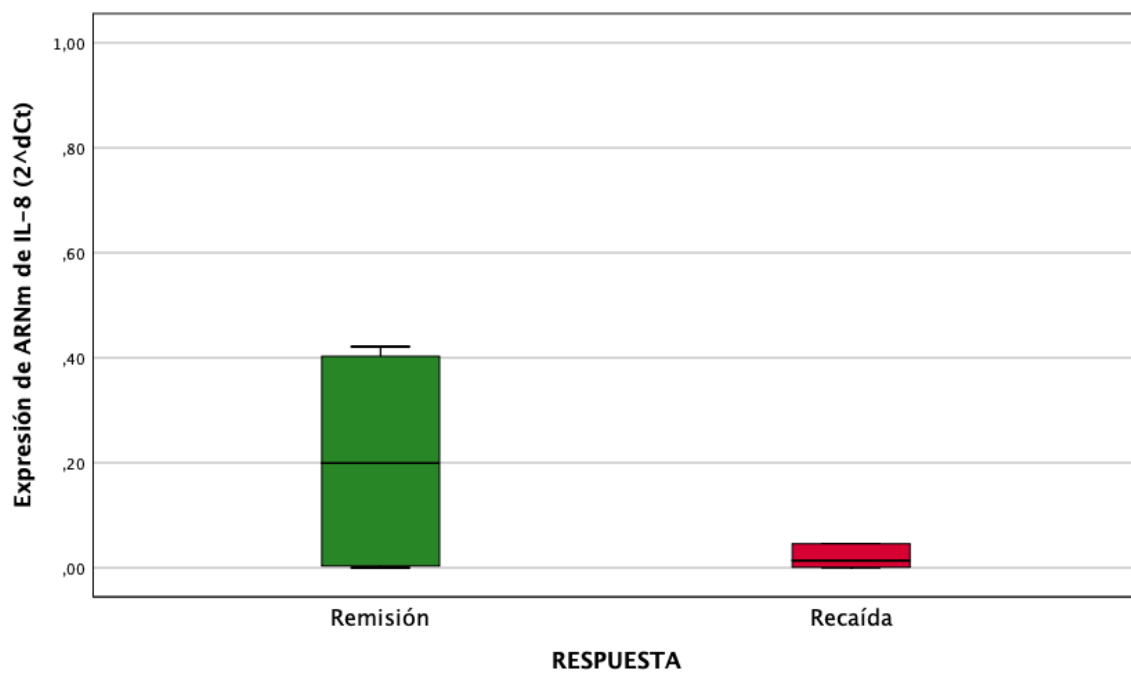


Figura 122. Gráfico de expresión basal de IL-8 en artritis psoriásica.

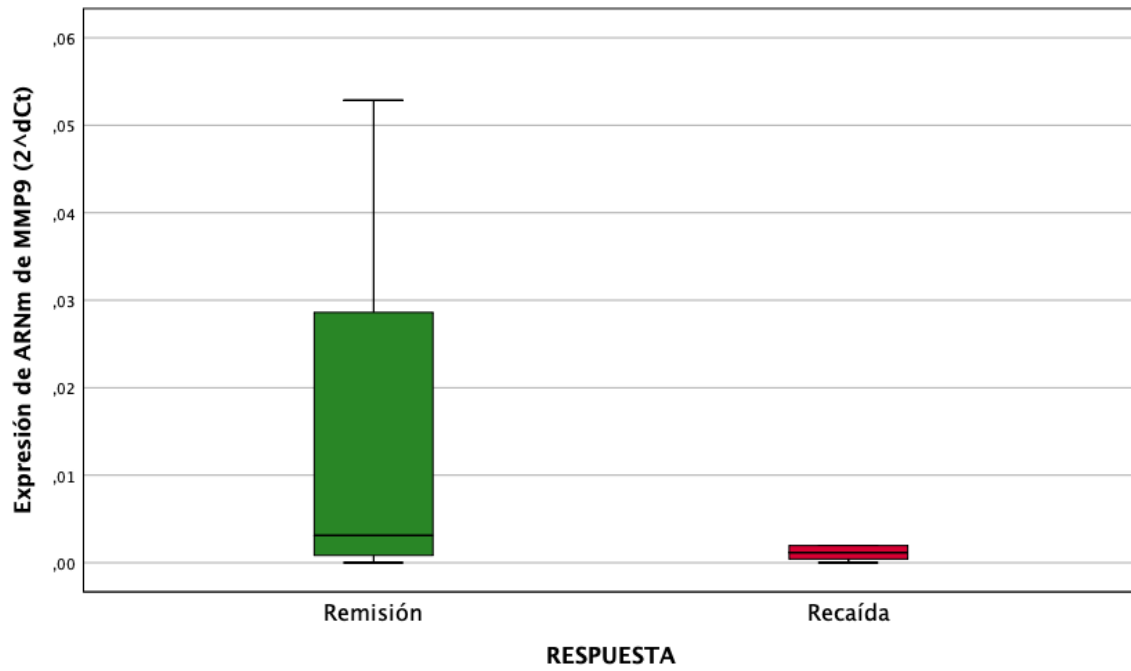


Figura 123. Gráfico de expresión basal de MMP9 en artritis psoriásica.

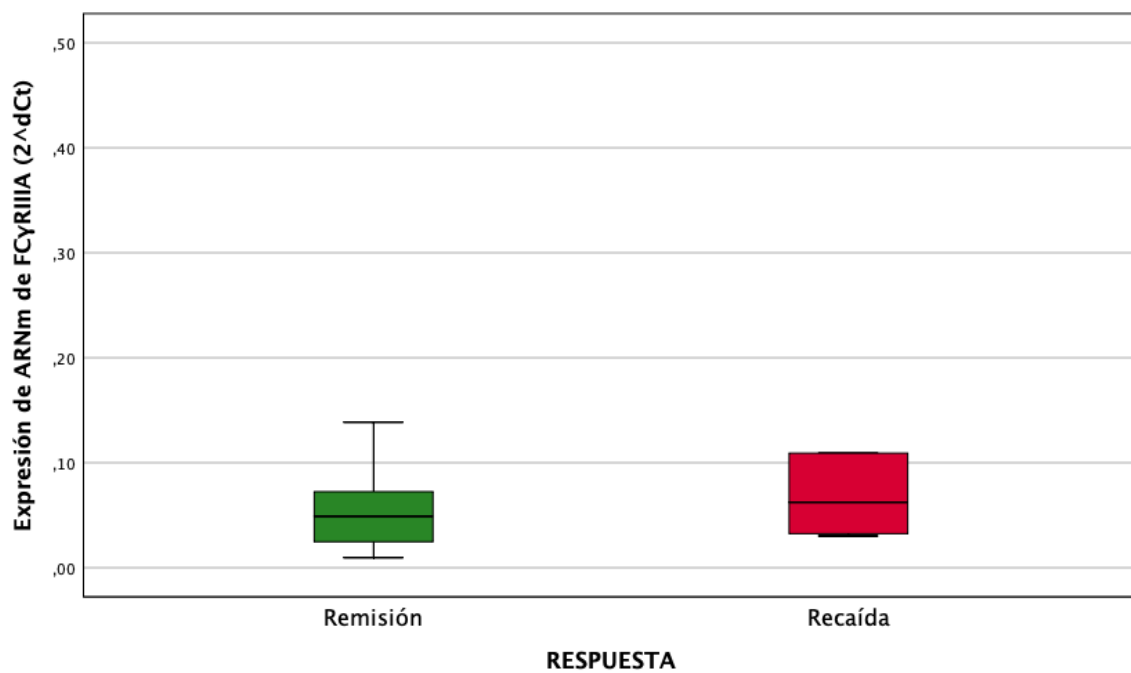


Figura 124. Gráfico de expresión basal de FCγRIIIA en artritis psoriásica.

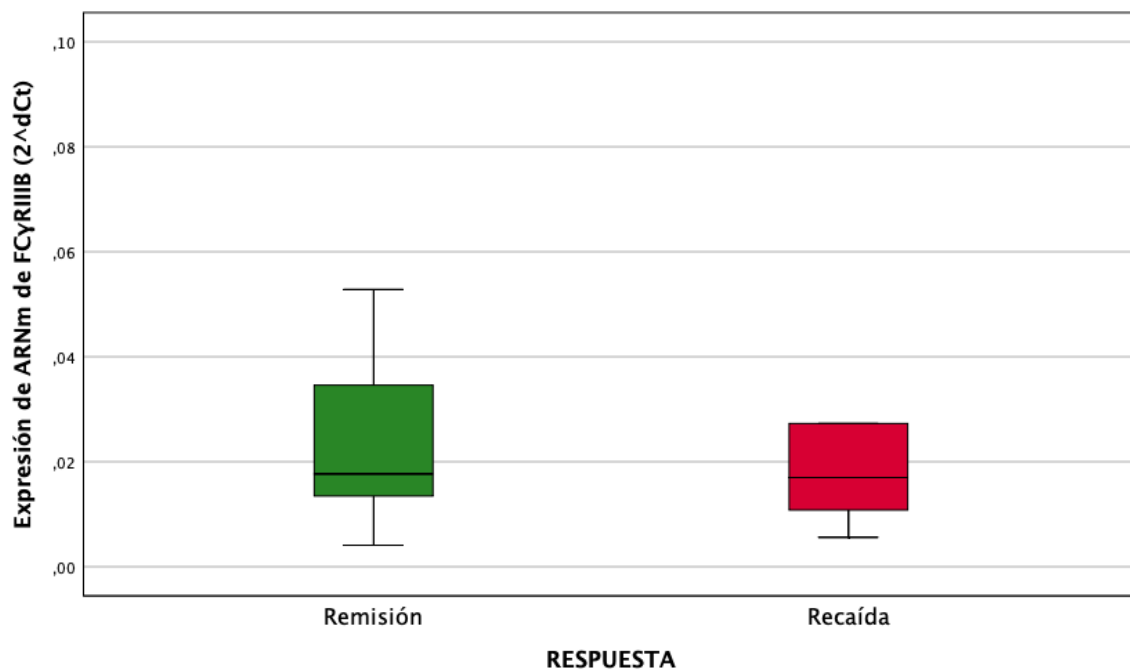


Figura 125. Gráfico de expresión basal de FCγRIIIB en artritis psoriásica.

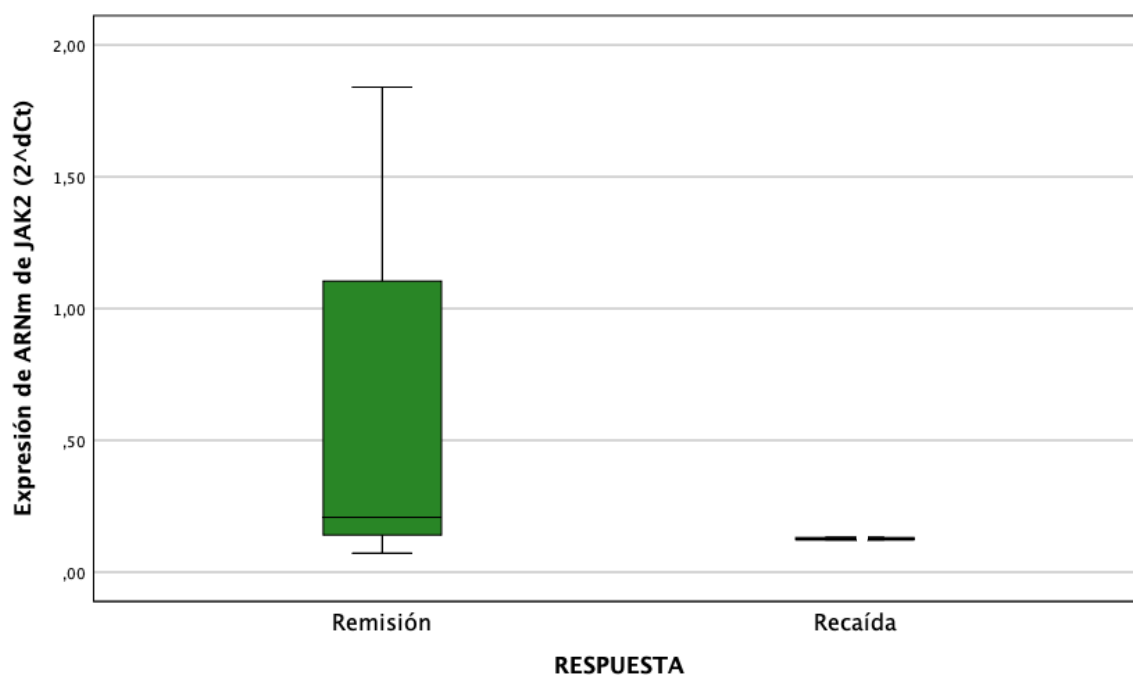


Figura 126. Gráfico de expresión basal de JAK2 en artritis psoriásica.

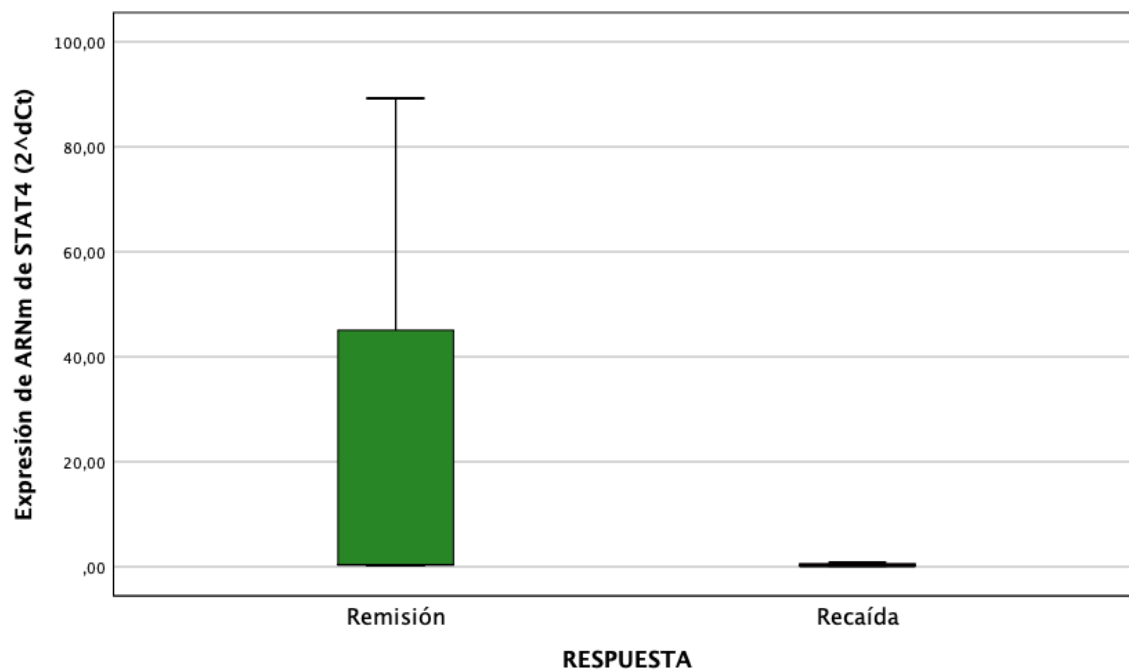


Figura 127. Gráfico de expresión basal de STAT4 en artritis psoriásica.

4.8. Análisis del perfil farmacogenético

Al inicio del estudio se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de todos los sujetos del estudio con el objetivo de analizar el perfil genético de diversos genes relacionados con la susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades reumáticas (AR, EA y APs), intensidad de la actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento farmacológico y toxicidad al mismo, con el objetivo de analizar la relación entre el perfil genético y la respuesta al tratamiento (remisión o recaída) con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación del intervalo posológico.

Los genes y polimorfismos analizados en los sujetos del estudio fueron: AMPD1 (rs17602729); ATIC (rs2372536); CD84 (rs6427528); CNTN5 (rs1813443); EYA4 (rs17301249); FcγRIIA (CD32) (rs1801274); FcγRIIIA (CD16a) (rs396991); IL-4 (rs2070874); IL-6 (rs1800795); IL-10 (rs1800896); IL-10 (rs1800871); ITPA (rs1127354); LINC01387 (rs4411591); MAGI2 (rs10265155); MAGI2 (rs1990099); MAP2K6 (rs2716191); MTHFD1 (rs2236225); MTHFR (rs1801131); MTHFR (rs1801133); NELL1 (rs10833455); NELL1 (rs7932820); PDE3A-SLCO1C1 (rs3794271); PDZD2 (rs1532269); PTPN22 (rs2476601); PTPRC (rs10919563); STAT4 (rs7574865); TNF-α (rs1799724); TNF-α (rs1800629); TNF-α (rs361525); TNFRSF1A (rs767455); TNFRSF1B (rs1061622); TRAILR1 (rs20575).

Para el análisis estadístico del perfil genético y la frecuencia genotípica para analizar la relación entre dichos parámetros y la actividad de la enfermedad reumática (remisión vs recaída) se realizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) y el Odds ratio (OR (IC 95 %)).

4.8.1. Análisis del perfil farmacogenético en artritis reumatoide

De todos los polimorfismos genéticos analizados en los sujetos con AR (Tablas 93 - 96), únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron en:

- IL-10 (rs1800871), siendo los sujetos heterocigotos (CT) los que más recayeron (P = 0,029).
- MTHFR (rs1801133), siendo los sujetos homocigotos (CC) los que más recayeron (P = 0,011).
- STAT4 (rs7574865), siendo los sujetos heterocigotos (GT) y homocigotos (GG) los que más recayeron (P = 0,038).
- TNF- α (rs1800629), siendo los sujetos heterocigotos (AG) los que más recayeron (P = 0,042).

Tabla 93. Análisis del perfil farmacogenético en artritis reumatoide (I).

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23							
GEN SNP		FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=23	REMISIÓN n=15	RECAÍDA n=8			
AMPD1 rs17602729	AA	0,043	0,067	0,000	0,832	--	0,660
	AG	0,305	0,333	0,250			
	GG	0,652	0,600	0,750			
ATIC rs2372536	CC	0,392	0,400	0,375	1,626	--	0,443
	CG	0,478	0,533	0,375			
	GG	0,130	0,067	0,250			
CD84 rs6427528	AA	0,000	0,000	0,000	1,174	0,286 (0,027-3,009)	0,278
	AG	0,261	0,333	0,125			
	GG	0,739	0,667	0,875			
CNTN5 rs1813443	CC	0,000	0,000	0,000	0,212	0,667 (0,118-3,755)	0,645
	CG	0,565	0,600	0,500			
	GG	0,435	0,400	0,500			
EYA4 rs17301249	CC	0,000	0,000	0,000	2,218	4,000 (0,612-26,123)	0,136
	CG	0,304	0,200	0,500			
	GG	0,696	0,800	0,500			
FcγRIIA (CD32) rs1801274	CC	0,130	0,067	0,250	2,218	--	0,330
	CT	0,609	0,600	0,625			
	TT	0,261	0,333	0,125			
FcγRIIA (CD16a) rs396991	GG	0,435	0,467	0,375	0,518	--	0,772
	GT	0,391	0,400	0,375			
	TT	0,174	0,133	0,250			
IL-4 rs2070874	CC	0,739	0,733	0,750	0,595	--	0,743
	CT	0,218	0,200	0,250			
	TT	0,043	0,067	0,000			

Tabla 94. Análisis del perfil farmacogenético en artritis reumatoide (II).

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23							
GEN SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor	
	TOTAL n=23	REMISIÓN n=15	RECAÍDA n=8				
IL-6 rs1800795	CC	0,261	0,200	0,375	1,493	--	0,474
	CG	0,478	0,467	0,500			
	GG	0,261	0,333	0,125			
IL-10 rs1800896	AA	0,087	0,067	0,125	1,806	--	0,405
	AG	0,565	0,667	0,375			
	GG	0,348	0,267	0,500			
IL-10 rs1800871	CC	0,000	0,000	0,000	4,790	10,500 (1,015- 108,577)	0,029
	CT	0,565	0,400	0,875			
	TT	0,435	0,600	0,125			
ITPA rs1127354	AA	0,000	0,000	0,000	1,168	1,154 (0,946-1,407)	0,280
	AC	0,087	0,133	0,000			
	CC	0,913	0,867	1,000			
LINC01387 rs4411591	CC	0,783	0,867	0,625	3,775	--	0,151
	CT	0,174	0,067	0,375			
	TT	0,043	0,067	0,000			
MAGI2 rs10265155	CC	0,043	0,000	0,125	2,578	--	0,275
	CT	0,391	0,467	0,250			
	TT	0,566	0,533	0,625			
MAGI2 rs1990099	AA	0,043	0,000	0,125	3,089	--	0,213
	AT	0,435	0,533	0,250			
	TT	0,522	0,467	0,625			
MAP2K6 rs2716191	CC	0,130	0,067	0,250	3,897	--	0,142
	CT	0,522	0,666	0,250			
	TT	0,348	0,267	0,500			

Tabla 95. Análisis del perfil farmacogenético en artritis reumatoide (III).

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23							
GEN SNP		FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=23	REMISIÓN n=15	RECAÍDA n=8			
MTHFD1 rs2236225	AA	0,174	0,133	0,250	2,673	--	0,263
	AG	0,783	0,867	0,625			
	GG	0,043	0,000	0,125			
MTHFR rs1801131	AA	0,043	0,000	0,125	5,808	--	0,055
	AC	0,435	0,600	0,125			
	CC	0,522	0,400	0,750			
MTHFR rs1801133	CC	0,261	0,067	0,625	9,061	--	0,011
	CT	0,435	0,600	0,125			
	TT	0,304	0,333	0,250			
NELL1 rs10833455	AA	0,087	0,000	0,250	4,107	--	0,128
	AG	0,304	0,333	0,250			
	GG	0,609	0,667	0,500			
NELL1 rs7932820	CC	0,609	0,667	0,500	4,107	--	0,128
	CT	0,304	0,333	0,250			
	TT	0,087	0,000	0,250			
PDE3A- SLCO1C1 rs3794271	CC	0,435	0,400	0,500	0,517	--	0,772
	CT	0,348	0,400	0,250			
	TT	0,217	0,200	0,250			
PDZD2 rs1532269	CC	0,087	0,000	0,250	4,265	--	0,119
	CG	0,522	0,600	0,375			
	GG	0,391	0,400	0,375			
PTPN2 rs2476601	AA	0,000	0,000	0,000	0,204	0,571 (0,049-6,606)	0,651
	AG	0,174	0,200	0,125			
	GG	0,826	0,800	0,875			

Tabla 96. Análisis del perfil farmacogenético en artritis reumatoide (IV).

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) n=23							
GEN SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor	
	TOTAL n=23	REMISIÓN n=15	RECAÍDA n=8				
PTPRC rs10919563	AA	0,000	0,000	0,000	0,003	0,929 (0,071-12,136)	0,955
	AG	0,130	0,133	0,125			
	GG	0,870	0,867	0,875			
STAT4 rs7574865	GG	0,625	0,733	0,500	6,542	--	0,038
	GT	0,217	0,067	0,500			
	TT	0,130	0,200	0,000			
TNF- α rs1799724	CC	0,870	0,800	1,000	1,840	1,250 (0,971-1,610)	0,175
	CT	0,130	0,200	0,000			
	TT	0,000	0,000	0,000			
TNF- α rs1800629	AA	0,000	0,000	0,000	4,154	6,667 (0,987-45,036)	0,042
	AG	0,348	0,200	0,625			
	GG	0,652	0,800	0,375			
TNF- α rs361525	AA	0,000	0,000	0,000	0,003	0,929 (0,071-12,136)	0,955
	AG	0,130	0,133	0,125			
	GG	0,870	0,867	0,875			
TNFRSF1A rs767455	AA	0,174	0,200	0,125	1,816	--	0,403
	AG	0,435	0,333	0,625			
	GG	0,391	0,467	0,250			
TNFRSF1B rs1061622	GG	0,043	0,067	0,000	2,764	--	0,251
	GT	0,304	0,400	0,125			
	TT	0,653	0,533	0,875			
TRAILR1 rs20575	CC	0,261	0,267	0,250	0,506	--	0,776
	CG	0,565	0,600	0,500			
	GG	0,174	0,133	0,250			

4.8.2. Análisis del perfil farmacogenético en espondilitis anquilosante

De todos los polimorfismos genéticos analizados en los sujetos con EA (Tablas 97 - 100), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron.

Tabla 97. Análisis del perfil farmacogenético en espondilitis anquilosante (I).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19							
GEN SNP		FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=19	REMISIÓN n=16	RECAÍDA n=3			
AMPD1 rs17602729	AA	0,000	0,000	0,000	0,090	1,500 (0,106-21,312)	0,764
	AG	0,263	0,250	0,333			
	GG	0,737	0,750	0,667			
ATIC rs2372536	CC	0,421	0,375	0,667	0,950	--	0,622
	CG	0,526	0,562	0,333			
	GG	0,053	0,063	0,000			
CD84 rs6427528	AA	0,000	0,000	0,000	2,030	6,000 (0,422-85,248)	0,154
	AG	0,316	0,250	0,667			
	GG	0,684	0,750	0,333			
CNTN5 rs1813443	CC	0,000	0,000	0,000	0,019	0,833 (0,062-11,277)	0,891
	CG	0,368	0,375	0,333			
	GG	0,632	0,625	0,667			
EYA4 rs17301249	CC	0,000	0,000	0,000	0,019	0,833 (0,062-11,277)	0,891
	CG	0,368	0,375	0,333			
	GG	0,632	0,625	0,667			
FcγRIIA (CD32) rs1801274	CC	0,316	0,250	0,667	2,705	--	0,259
	CT	0,368	0,438	0,000			
	TT	0,316	0,313	0,333			
FcγRIIIA (CD16a) rs396991	GG	0,211	0,250	0,000	1,272	--	0,529
	GT	0,368	0,375	0,333			
	TT	0,421	0,375	0,667			
IL-4 rs2070874	CC	0,579	0,563	0,667	0,112	1,556 (0,116-20,854)	0,737
	CT	0,421	0,438	0,333			
	TT	0,000	0,000	0,000			

Tabla 98. Análisis del perfil farmacogenético en espondilitis anquilosante (II).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19							
GEN SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor	
	TOTAL n=19	REMISIÓN n=16	RECAÍDA n=3				
IL-6 rs1800795	CC	0,264	0,250	0,333	0,090	--	0,956
	CG	0,368	0,375	0,333			
	GG	0,368	0,375	0,333			
IL-10 rs1800896	AA	0,105	0,125	0,000	2,591	--	0,274
	AG	0,579	0,500	1,000			
	GG	0,316	0,375	0,000			
IL-10 rs1800871	CC	0,053	0,063	0,000	0,668	--	0,716
	CT	0,105	0,125	0,000			
	TT	0,842	0,813	1,000			
ITPA rs1127354	AA	0,053	0,063	0,000	4,496	--	0,106
	AC	0,211	0,125	0,667			
	CC	0,736	0,813	0,333			
LINC01387 rs4411591	CC	0,684	0,688	0,667	0,005	0,909 (0,066-12,524)	0,943
	CT	0,316	0,312	0,333			
	TT	0,000	0,000	0,000			
MAGI2 rs10265155	CC	0,053	0,063	0,000	0,198	--	0,906
	CT	0,316	0,312	0,333			
	TT	0,631	0,625	0,667			
MAGI2 rs1990099	AA	0,053	0,063	0,000	0,198	--	0,906
	AT	0,316	0,312	0,333			
	TT	0,631	0,625	0,667			
MAP2K6 rs2716191	CC	0,211	0,188	0,333	2,078	--	0,354
	CT	0,368	0,438	0,000			
	TT	0,421	0,374	0,667			

Tabla 99. Análisis del perfil farmacogenético en espondilitis anquilosante (III).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19							
GEN SNP		FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=19	REMISIÓN n=16	RECAÍDA n=3			
MTHFD1 rs2236225	AA	0,211	0,188	0,333	0,632	--	0,729
	AG	0,684	0,688	0,667			
	GG	0,105	0,124	0,000			
MTHFR rs1801131	AA	0,105	0,125	0,000	0,520	--	0,771
	AC	0,368	0,375	0,333			
	CC	0,527	0,500	0,667			
MTHFR rs1801133	CC	0,105	0,125	0,000	0,426	--	0,808
	CT	0,579	0,563	0,667			
	TT	0,316	0,313	0,333			
NELL1 rs10833455	AA	0,053	0,063	0,000	0,386	--	0,825
	AG	0,526	0,500	0,667			
	GG	0,421	0,437	0,333			
NELL1 rs7932820	CC	0,421	0,437	0,333	0,386	--	0,825
	CT	0,526	0,500	0,667			
	TT	0,053	0,063	0,000			
PDE3A- SLCO1C1 rs3794271	CC	0,632	0,625	0,667	0,019	1,200 (0,089-16,239)	0,891
	CT	0,368	0,375	0,333			
	TT	0,000	0,000	0,000			
PDZD2 rs1532269	CC	0,105	0,063	0,333	3,541	--	0,170
	CG	0,474	0,437	0,667			
	GG	0,421	0,500	0,000			
PTPN2 rs2476601	AA	0,000	0,000	0,000	2,078	1,778 (1,154-2,739)	0,149
	AG	0,368	0,437	0,000			
	GG	0,632	0,563	1,000			

Tabla 100. Análisis del perfil farmacogenético en espondilitis anquilosante (IV).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) n=19							
GEN	SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=19	REMISIÓN n=16	RECAÍDA n=3			
PTPRC rs10919563	AA	0,053	0,063	0,000	0,950	--	0,622
	AG	0,158	0,187	0,000			
	GG	0,789	0,750	1,000			
STAT4 rs7574865	GG	0,737	0,750	0,667	0,467	--	0,792
	GT	0,210	0,187	0,333			
	TT	0,053	0,063	0,000			
TNF- α rs1799724	CC	0,842	0,813	1,000	0,668	1,231 (0,973-1,557)	0,414
	CT	0,158	0,187	0,000			
	TT	0,000	0,000	0,000			
TNF- α rs1800629	AA	0,000	0,000	0,000	0,668	1,231 (0,973-1,557)	0,414
	AG	0,158	0,187	0,000			
	GG	0,842	0,813	1,000			
TNF- α rs361525	AA	0,000	0,000	0,000	0,668	1,231 (0,973-1,557)	0,414
	AG	0,158	0,187	0,000			
	GG	0,842	0,813	1,000			
TNFRSF1A rs767455	AA	0,105	0,124	0,000	0,720	--	0,698
	AG	0,421	0,438	0,333			
	GG	0,474	0,438	0,667			
TNFRSF1B rs1061622	GG	0,105	0,125	0,000	1,644	--	0,440
	GT	0,211	0,250	0,000			
	TT	0,684	0,625	1,000			
TRAILR1 rs20575	CC	0,263	0,250	0,333	0,950	--	0,622
	CG	0,526	0,500	0,667			
	GG	0,211	0,250	0,000			

4.8.3. Análisis del perfil farmacogenético en artritis psoriásica

De todos los polimorfismos genéticos analizados en los sujetos con APs (Tablas 101 - 104), únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se encontraban en remisión clínica y los sujetos que recayeron en:

- CD84 (rs6427528), siendo los sujetos homocigotos (GG) los que más recayeron (P = 0,039).
- IL-10 (rs1800896), siendo los sujetos homocigotos (GG) los que más recayeron (P = 0,030).

Tabla 101. Análisis del perfil farmacogenético en artritis psoriásica (I).

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17							
GEN	SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=17	REMISIÓN n=11	RECAÍDA n=6			
AMPD1 rs17602729	AA	0,000	0,000	0,000	0,032	1,200 (0,164-8,799)	0,858
	AG	0,471	0,455	0,500			
	GG	0,529	0,545	0,500			
ATIC rs2372536	CC	0,353	0,454	0,167	1,528	--	0,466
	CG	0,353	0,273	0,500			
	GG	0,294	0,273	0,333			
CD84 rs6427528	AA	0,059	0,091	0,000	6,491	--	0,039
	AG	0,353	0,545	0,000			
	GG	0,588	0,364	1,000			
CNTN5 rs1813443	CC	0,000	0,000	0,000	0,016	0,875 (0,108-7,112)	0,901
	CG	0,353	0,364	0,333			
	GG	0,647	0,636	0,667			
EYA4 rs17301249	CC	0,000	0,000	0,000	0,701	0,417 (0,053-3,306)	0,402
	CG	0,471	0,545	0,333			
	GG	0,529	0,455	0,667			
FcγRIIA (CD32) rs1801274	CC	0,176	0,273	0,000	2,112	--	0,348
	CT	0,588	0,545	0,667			
	TT	0,235	0,182	0,333			
FcγRIIIA (CD16a) rs396991	GG	0,470	0,455	0,500	1,283	--	0,526
	GT	0,412	0,364	0,500			
	TT	0,118	0,182	0,000			
IL-4 rs2070874	CC	0,588	0,455	0,833	2,300	6,000 (0,516-69,754)	0,129
	CT	0,412	0,545	0,167			
	TT	0,000	0,000	0,000			

Tabla 102. Análisis del perfil farmacogenético en artritis psoriásica (II).

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17							
GEN	SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=17	REMISIÓN n=11	RECAÍDA n=6			
IL-6 rs1800795	CC	0,176	0,091	0,333	2,821	--	0,244
	CG	0,412	0,364	0,500			
	GG	0,412	0,545	0,167			
IL-10 rs1800896	AA	0,176	0,273	0,000	6,991	--	0,030
	AG	0,412	0,545	0,167			
	GG	0,412	0,182	0,833			
IL-10 rs1800871	CC	0,176	0,091	0,333	2,222	--	0,329
	CT	0,471	0,455	0,500			
	TT	0,353	0,455	0,167			
ITPA rs1127354	AA	0,000	0,000	0,000	0,580	1,100 (0,913-1,326)	0,446
	AC	0,059	0,091	0,000			
	CC	0,941	0,909	1,000			
LINC01387 rs4411591	CC	0,588	0,636	0,500	1,236	--	0,539
	CT	0,353	0,273	0,500			
	TT	0,059	0,091	0,000			
MAGI2 rs10265155	CC	0,176	0,182	0,167	0,032	--	0,984
	CT	0,353	0,364	0,333			
	TT	0,471	0,455	0,500			
MAGI2 rs1990099	AA	0,176	0,182	0,167	1,674	--	0,433
	AT	0,353	0,455	0,167			
	TT	0,471	0,364	0,666			
MAP2K6 rs2716191	CC	0,058	0,000	0,167	4,411	--	0,110
	CT	0,471	0,636	0,167			
	TT	0,471	0,364	0,666			

Tabla 103. Análisis del perfil farmacogenético en artritis psoriásica (III).

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17							
GEN SNP		FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor
		TOTAL n=17	REMISIÓN n=11	RECAÍDA n=6			
MTHFD1 rs2236225	AA	0,294	0,182	0,500	1,987	--	0,370
	AG	0,412	0,455	0,333			
	GG	0,294	0,363	0,167			
MTHFR rs1801131	AA	0,059	0,000	0,167	1,987	--	0,370
	AC	0,412	0,455	0,333			
	CC	0,529	0,545	0,500			
MTHFR rs1801133	CC	0,118	0,091	0,167	0,381	--	0,827
	CT	0,647	0,636	0,666			
	TT	0,235	0,273	0,167			
NELL1 rs10833455	AA	0,000	0,000	0,000	0,235	1,667 (0,210-13,223)	0,627
	AG	0,588	0,545	0,667			
	GG	0,412	0,455	0,333			
NELL1 rs7932820	CC	0,471	0,545	0,333	0,701	0,417 (0,053-3,306)	0,402
	CT	0,529	0,455	0,667			
	TT	0,000	0,000	0,000			
PDE3A- SLCO1C1 rs3794271	CC	0,471	0,455	0,500	2,222	--	0,329
	CT	0,353	0,455	0,167			
	TT	0,176	0,091	0,333			
PDZD2 rs1532269	CC	0,118	0,000	0,333	4,874	--	0,087
	CG	0,764	0,818	0,667			
	GG	0,118	0,182	0,000			
PTPN2 rs2476601	AA	0,000	0,000	0,000	0,006	0,900 (0,064-12,583)	0,938
	AG	0,176	0,182	0,167			
	GG	0,824	0,818	0,833			

Tabla 104. Análisis del perfil farmacogenético en artritis psoriásica (IV).

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) n=17							
GEN SNP	FRECUENCIA GENOTÍPICA			χ^2	OR (IC 95 %)	P- valor	
	TOTAL n=17	REMISIÓN n=11	RECAÍDA n=6				
PTPRC rs10919563	AA	0,000	0,000	0,000	1,987	1,375 (0,958-1,975)	0,159
	AG	0,176	0,273	0,000			
	GG	0,824	0,727	1,000			
STAT4 rs7574865	GG	0,471	0,364	0,667	1,431	3,500 (0,431-28,447)	0,232
	GT	0,529	0,636	0,333			
	TT	0,000	0,000	0,000			
TNF- α rs1799724	CC	0,882	0,909	0,833	0,215	0,500 (0,026-9,770)	0,643
	CT	0,118	0,091	0,167			
	TT	0,000	0,000	0,000			
TNF- α rs1800629	AA	0,000	0,000	0,000	0,726	0,350 (0,029-4,143)	0,394
	AG	0,294	0,364	0,167			
	GG	0,706	0,636	0,833			
TNF- α rs361525	AA	0,000	0,000	0,000	1,236	1,222 (0,925-1,615)	0,266
	AG	0,118	0,182	0,000			
	GG	0,882	0,818	1,000			
TNFRSF1A rs767455	AA	0,176	0,091	0,333	1,601	--	0,449
	AG	0,235	0,273	0,167			
	GG	0,589	0,636	0,500			
TNFRSF1B rs1061622	GG	0,000	0,000	0,000	0,701	2,400 (0,303-19,041)	0,402
	GT	0,529	0,455	0,667			
	TT	0,471	0,545	0,333			
TRAILR1 rs20575	CC	0,353	0,455	0,167	4,593	--	0,101
	CG	0,529	0,545	0,500			
	GG	0,118	0,000	0,333			

5. DISCUSIÓN

El presente proyecto de investigación se ha basado en la búsqueda de biomarcadores específicos de respuesta al tratamiento con Adalimumab o Etanercept en pacientes con AR, EA o APs que se encontrasen en remisión clínica de su enfermedad de manera prolongada y se iniciase un régimen de ampliación de intervalo posológico. La búsqueda de estos biomarcadores tiene como fin determinar que perfil de pacientes podrían beneficiarse de una estrategia de ampliación de intervalo posológico, aumentando la eficiencia del tratamiento y ofreciéndole al paciente una mejora en su calidad de vida. En este sentido, como ya hemos comentado, existen numerosas características clínicas asociadas a la AR, EA y APs que pueden estar relacionadas con la respuesta al tratamiento farmacológico: factores demográficos; manifestaciones clínicas; cambios en parámetros analíticos, pruebas de imagen o índices de la actividad de la enfermedad; concentración sérica de fármaco biológico y concentración sérica de anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico; concentraciones séricas de citoquinas y metaloproteinasas; nivel de activación de células mononucleares de sangre periférica y el perfil farmacogenético, entre otros. Sin embargo, debido a la escasa evidencia que existe actualmente en términos de remisión clínica en pacientes con AR, EA o APs que se encuentren en tratamiento con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico y debido también a la falta de biomarcadores específicos de respuesta en este tipo de pacientes nos planteamos la realización de este proyecto de investigación. Entre los principales resultados obtenidos en este trabajo de investigación podemos destacar la presencia de: niveles más elevados de VSG al final del estudio en los sujetos con AR que han recaído; niveles más elevados de LDL al inicio del estudio

en los sujetos con AR que se han mantenido en remisión clínica; niveles más elevados de VSG a lo largo de todo el estudio en los sujetos con EA que han recaído; niveles más elevados de plaquetas a lo largo de todo el estudio en los sujetos con APs que han recaído; peores resultados obtenidos en las pruebas de imagen (radiografía simple, resonancia magnética y ultrasonografía Doppler) durante todo el estudio en los sujetos con AR, EA y APs que han recaído; peores resultados obtenidos en los índices de la actividad de la enfermedad (DAS28-PCR y BASDAI) durante todo el estudio en los sujetos con AR, EA y APs que han recaído; concentraciones séricas más elevadas de Adalimumab y Etanercept durante todo el estudio en los sujetos con AR, EA y APs que se han mantenido en remisión clínica; niveles más elevados de IL-10 al inicio del estudio en los sujetos con EA que se han mantenido en remisión clínica; niveles más elevados de IL-8 al inicio del estudio en los sujetos con APs que han recaído; niveles más elevados de expresión de MMP9 de células mononucleares de sangre periférica al inicio del estudio en los sujetos con AR que han recaído; 4 polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento (Adalimumab o Etanercept) en sujetos con AR que han recaído asociados a los genes IL-10, MTHFR, STAT4 y TNF- α y 2 polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento (Adalimumab o Etanercept) en sujetos con APs que han recaído asociados a los genes CD84 e IL-10.

A pesar del tamaño de la muestra de nuestro estudio ($n = 59$), los resultados obtenidos en este proyecto de investigación aportan nueva evidencia sobre la influencia que tienen ciertos biomarcadores sobre la respuesta al tratamiento con Adalimumab o Etanercept en pacientes con AR, EA o APs en régimen de ampliación de intervalo posológico, lo

cual puede ser de gran utilidad a la hora de seleccionar que pacientes podrían beneficiarse de una estrategia de ampliación de intervalo posológico sin llegar a producirse un empeoramiento clínico de su enfermedad.

Entrando más en detalle en los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, en relación a las características demográficas y las características clínicas basales de los sujetos del estudio, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se han mantenido en remisión clínica y los sujetos que han recaído a lo largo del estudio, en ninguna de las tres patologías estudiadas. Resultados que muestran que las características demográficas y las características clínicas basales analizadas en nuestra población de estudio no han influido en la respuesta final al tratamiento ya que los dos grupos (remisión vs recaída) han partido con características demográficas y características clínicas similares. A pesar de que existe, en el ámbito de las enfermedades reumáticas, evidencia científica que relaciona la presencia de determinados factores demográficos y factores clínicos con la mayor susceptibilidad y/o mayor progresión de la enfermedad, como puede ser el sexo femenino (730,731), el hábito tabáquico (732), la presencia de manifestaciones extraarticulares (733) y la positividad para el HLA-B27 (734), en nuestro estudio, realizado en sujetos con enfermedad ya establecida, no se aprecia esta influencia en la respuesta final al tratamiento con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico. De acuerdo con la literatura científica y centrandó más la atención en las características demográficas y las características clínicas que pueden afectar, de una manera más directa, a la estructura articular y/o provocar mayor daño

articular (tener mayor edad y más años de enfermedad (735,736), la obesidad (737,738) y tener mayor número de articulaciones afectadas (739)), cabría esperar que los sujetos con AR, EA o APs con mayor edad y más años de enfermedad reumática, mayor peso IMC y mayor grado de afectación articular fuesen los sujetos que más recaen debido al mayor desgaste articular provocado con el paso de los años, sin embargo, en nuestra población de estudio no hemos observado que estos parámetros influyan en la respuesta final al tratamiento (remisión vs recaída).

En cuanto a los resultados obtenidos del tiempo que los sujetos del estudio se han mantenido en régimen de ampliación de intervalo posológico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las tres patologías estudiadas (AR, EA y APs) ya que la media de meses en remisión clínica de los sujetos del estudio en cada una de las tres patologías ha superado los 20 meses con respecto al total de 24 meses de duración del estudio (AR = 21,39 meses; EA = 23,37 meses y APs = 20,12 meses) y ha habido unas tasas de abandono del estudio del 34,78 % para la AR, del 15,79 % para la EA y del 35,29 % para la APs. La evidencia científica que existe actualmente en relación a la duración de la remisión clínica después de interrumpir el tratamiento o ampliar el intervalo posológico en sujetos en tratamiento con anti-TNF- α es escasa. En un estudio realizado durante un año en 244 pacientes con AR en tratamiento con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico (Adalimumab 40 mg / 21 días o Etanercept 50 mg / 10 días) se evaluó la eficacia de la ampliación del intervalo posológico en relación a la remisión/recaída de la enfermedad y observaron que la ampliación del intervalo posológico no tenía impacto sobre el curso

de la enfermedad en aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica o con baja actividad de la enfermedad de manera sostenida antes de iniciar la ampliación del intervalo posológico (508). En el estudio DRESS realizado en 180 pacientes con AR tratados con Adalimumab o Etanercept que presentaban una baja actividad de la enfermedad ($\text{DAS28-PCR} \leq 3,2$) de manera sostenida (más de 6 meses), después de un seguimiento clínico de 3 años se observó una tasa de reactivación de la enfermedad del 35 % - 43 % (507), datos que coinciden con los obtenidos en nuestro estudio donde las tasas de reactivación de la enfermedad han sido para la AR del 34,78 %, para la EA del 15,79 % y para la APs del 35,29 %. En el estudio STRASS, realizado durante un periodo de 3 años en 96 pacientes con AR tratados con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico (Adalimumab 40 mg / 21 días y Etanercept 50 mg / 10 días), los autores del estudio concluyeron que la remisión clínica a largo plazo se puede conseguir en hasta un 41 % de los pacientes (506). En el caso de las SpA la evidencia científica disponible actualmente es más escasa que en la AR. Dos ensayos clínicos controlados no ciegos realizados en pacientes con EA tratados con Etanercept basados en estudios comparativos entre un régimen en ampliación de intervalo posológico (Etanercept a 50 mg / 14 días) y un régimen con dosis habitual de Etanercept (Etanercept 50 mg / 7 días) concluyeron que la remisión clínica era menos probable en aquellos pacientes con ampliación del intervalo posológico (520,521). Por otro lado, en pequeños estudios observacionales realizados en pacientes con EA y APs, se observó que entre el 53 % y el 70 % de los sujetos que se encontraban en régimen de ampliación de intervalo posológico con anti-TNF- α seguían en una situación de

remisión clínica o baja actividad de la enfermedad al cabo de 2 años (522,523). Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio y la evidencia científica disponible actualmente en términos de tiempo en remisión clínica o baja actividad de la enfermedad en pacientes en tratamiento con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico y las tasas de abandono del régimen en ampliación de intervalo posológico por empeoramiento clínico (hasta un 43 % a los 3 años) (507), sería interesante realizar estudios que evalúen la evolución clínica de los sujetos que recaen de su enfermedad (y posteriormente vuelven a un régimen de dosificación convencional con Adalimumab o Etanercept) para evaluar si después de abandonar la ampliación de intervalo posológico estos sujetos vuelven a una situación de remisión clínica o baja actividad de la enfermedad (igual que antes de iniciar el régimen en ampliación de intervalo posológico), o por el contrario, el haberse establecido este régimen de ampliación de intervalo posológico provoca posteriormente una mayor progresión del daño articular y un empeoramiento clínico irreversible que haga necesario cambiar de tratamiento o de diana terapéutica.

A la hora de analizar la evolución clínica de todos los sujetos del estudio, se decidió incluir como variables de estudio ciertos parámetros de laboratorio, pruebas de imagen e índices de la actividad de la enfermedad. En cuanto a los resultados obtenidos en nuestra población de estudio en relación a los parámetros analíticos, únicamente se han observado diferencias estadísticamente significativas en la VSG (VSG más elevada al final del estudio en AR en recaída (35,00 mm/h; $P = 0,028$) y VSG más elevada durante todo el estudio en EA en recaída (6,50 mm/h - 11,50 mm/h; $P = 0,021$)); en el LDL

(LDL más elevado al inicio del estudio en AR en remisión (137,00 mg/dL; P = 0,024)) y en las plaquetas (plaquetas más elevadas en el mes 0, 6 y 12 en APs en recaída ($\geq 221,00 (10^9/L) - 246,00 (10^9/L)$; P = 0,016 – 0,031).

Con lo que respecta a la VSG, en todo proceso inflamatorio activo se produce un incremento en la concentración de varias proteínas plasmáticas conocidas como reactantes de fase aguda. La presencia de estas proteínas de fase aguda en el plasma durante los procesos inflamatorios produce un cambio en la carga de la superficie de los hematíes lo que provoca que éstos sedimenten con mayor rapidez. Gracias a este hecho, la VSG se utiliza como método indirecto para valorar el estado inflamatorio en procesos patológicos (740). Como hemos visto en nuestro estudio, la VSG está más elevada en los sujetos con AR que han recaído (al final del estudio) y los sujetos con EA que han recaído (durante todo el estudio) en comparación con los sujetos con AR y EA que se han mantenido en remisión clínica, datos que muestran que los sujetos con estas dos patologías que han recaído a lo largo del estudio presentan un estado inflamatorio mayor que los sujetos que se han mantenido en remisión clínica. En los sujetos con APs también se observa que la VSG está más elevada en los sujetos que han recaído en comparación con los sujetos que se han mantenido en remisión clínica, aunque en este caso no se observa diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a la VSG como factor pronóstico en enfermedades reumáticas, a pesar de que es uno de los principales reactantes de fase aguda que se elevan en hasta un 25 % durante procesos inflamatorios (741), actualmente existe escasa evidencia. En un estudio realizado en 80 pacientes con AR para analizar la VSG y la PCR como factores pronóstico de la enfermedad, los

autores del estudio concluyeron que no se observó relación directa entre los niveles de la VSG a lo largo del estudio y la actividad de la enfermedad, aunque sí que se relacionó el aumento de la PCR con la mayor destrucción articular (742). En nuestro caso, en las tres patologías estudiadas, se ha visto que la PCR está más elevada en los sujetos que han recaído en comparación con los sujetos que se han mantenido en remisión clínica, pero no se ha alcanzado diferencia estadísticamente significativa. Teniendo en cuenta que la VSG y la PCR son dos de los principales reactantes de fase aguda que están aumentados durante procesos inflamatorios cabría esperar que estos dos parámetros inflamatorios se encuentren más elevados en los sujetos que han recaído en comparación con los sujetos que se han mantenido en remisión clínica, cosa que se ha observado en nuestra población de estudio, a pesar de que no siempre se ha observado significación estadística.

La evidencia que hay disponible actualmente en relación al papel que juega el LDL en las enfermedades inflamatorias sistémicas es limitada. Las enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR, el LES y la Ps y las infecciones, como la enfermedad periodontal y el VIH, se asocian normalmente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La inflamación y las infecciones son capaces de producir alteraciones en el metabolismo de los lípidos que inicialmente pueden amortiguar la inflamación o combatir la infección, sin embargo al cronificarse la enfermedad se produce un aumento del riesgo de aterosclerosis. Se ha observado, particularmente en la AR, que los niveles de LDL en suero disminuyen con frecuencia, debido al hipercatabolismo de las partículas de LDL. Esta disminución del LDL en sujetos con AR se ha relacionado en

varios estudios con mayor actividad de la enfermedad (743), igual que ocurre en nuestra población de estudio con AR donde los sujetos que han recaído presentan niveles de LDL menores que los sujetos con AR que se han mantenido en remisión clínica. Se ha visto que el tratamiento con fármacos biológicos, como el Tocilizumab, normaliza este catabolismo lipídico y produce una menor respuesta de fase aguda (744). Además de afectar los niveles de lípidos en suero, la inflamación también afecta negativamente a la función de las lipoproteínas. El LDL se oxida más fácilmente ya que la capacidad del HDL para prevenir la oxidación del LDL disminuye. Además, hay una serie de pasos en la vía inversa de transporte del colesterol que se ven afectados negativamente durante la inflamación. Cuanto mayor es la gravedad de la enfermedad inflamatoria subyacente, más consistentemente se observan estas anormalidades en los lípidos y las lipoproteínas. Los cambios en los lípidos y las lipoproteínas que ocurren durante la inflamación y la infección son parte de la respuesta inmune innata y, por lo tanto, es probable que jueguen un papel importante en la protección del huésped frente a patógenos externos o intervengan de alguna manera en los procesos de tolerancia inmunológica (745). El mecanismo molecular que relaciona los niveles de LDL y la respuesta inmunitaria todavía no se ha podido establecer con claridad.

Con respecto al nivel de plaquetas como factor pronóstico en enfermedades reumáticas, los resultados obtenidos en este estudio, concretamente en los sujetos con APs, coinciden con otros datos publicados en la literatura científica donde se ha visto que presentar un mayor nivel de plaquetas en sangre se relaciona con mayor actividad inflamatoria de la enfermedad en sujetos con AR y SpA (746). Las plaquetas, además

de ejercer su papel en la homeostasis vascular, también pueden desempeñar un importante papel en los procesos inflamatorios y en la inmunomodulación. Tras su activación, las plaquetas liberan micropartículas que contienen sustancias proinflamatorias, como el INF- α y la IL-1, que interactúan con células inmunitarias y provocan inflamación articular local e inflamación sistémica en sujetos con enfermedades como la AR o el LES (747).

Como hemos podido observar, todos los parámetros analíticos analizados en este estudio que han mostrado diferencias estadísticamente significativas (VSG, LDL y plaquetas), entre los sujetos que se han mantenido en remisión clínica y los sujetos que han recaído, están alineados con los datos disponibles en la literatura científica con respecto a la alteración de sus niveles plasmáticos y la presencia de un mayor estado inflamatorio.

Como hemos comentado a lo largo de este trabajo de investigación, la inflamación crónica y la migración de células activadas del sistema inmunitario a las zonas anatómicas afectadas en la AR, EA y APs provoca la destrucción, erosión y remodelado de las estructuras articulares tanto a nivel del esqueleto periférico como a nivel del esqueleto axial. En nuestro estudio hemos comprobado que tanto en las pruebas de imagen por radiografía simple, RMN como en la US-Doppler los sujetos que han recaído presentan mayor daño articular en comparación con los sujetos que se han mantenido en remisión clínica durante todo el estudio. Cabe destacar que aunque los sujetos que han recaído presentan mayores puntuaciones en las escalas de medida de las pruebas de imagen que los sujetos en remisión clínica, éstas puntuaciones se enmarcan

dentro de un grado de daño articular clasificado como de leve a moderado, en las tres patologías estudiadas, según la literatura científica como podemos ver en la AR (SENS $\leq 20,0$ y US-Doppler Gray scale $\leq 1,0$ (748–752)), en la EA (BASRI $\leq 8,0$ y SPARCC total $\leq 8,0$ (753–756)) y en la APs (MSvdHs $\leq 30,0$, PASRI $\leq 14,0$ y US-Doppler Gray scale $\leq 1,0$ (751,752,757,758)). A pesar de que todos los sujetos del estudio presentan un grado de daño articular leve-moderado sería interesante realizar un seguimiento clínico más prolongado en el tiempo para ver si con el paso del tiempo el daño articular empeora, ya que la capacidad de regeneración del tejido articular es limitada (759) o según algunos autores, irreversible (760).

Como último parámetro de evolución clínica analizado en nuestro trabajo de investigación se han analizado los cambios producidos en los índices de la actividad de la enfermedad a lo largo de los 24 meses de seguimiento clínico. En los sujetos con AR que se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses de estudio observamos que el DAS28-PCR siempre se encuentra por debajo del umbral de 2,6 coincidiendo con un estado de remisión clínica según los criterios del ACR y EULAR (761,762), mientras que los sujetos con AR que han recaído inician el estudio con un DAS28-PCR menor de 2,6 (remisión clínica) pero finalizan el estudio con un DAS28-PCR $> 3,2$ y $\leq 5,1$ (actividad moderada). En los sujetos con EA que se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses de estudio observamos que el BASDAI siempre se encuentra por debajo del umbral de 4 coincidiendo con un estado inactivo de la enfermedad según los criterios del ASAS (763), mientras que los sujetos con EA que han recaído inician el estudio con un BASDAI menor de 4 (enfermedad inactiva) pero

finalizan el estudio con un BASDAI > 4 (enfermedad activa). En cuanto a los sujetos con APs con afectación periférica que se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses de estudio observamos que el DAS28-PCR siempre se encuentra por debajo del umbral de 2,6 coincidiendo con un estado de remisión clínica según los criterios del ACR y EULAR (761,762), mientras que los sujetos con APs que han recaído inician el estudio con un DAS28-PCR menor de 2,6 (remisión clínica) pero finalizan el estudio con un DAS28-PCR $> 3,2$ y $\leq 5,1$ (actividad moderada). Y en cuanto a los sujetos con APs con afectación axial podemos observar que todos los sujetos del estudio han mantenido un BASDAI < 4 (enfermedad inactiva) (763). Teniendo en consideración estos índices de actividad de la enfermedad, tanto la ACR/EULAR como la ASAS son sociedades científicas internacionales que han establecido, basándose en numerosos ensayos clínicos, criterios estandarizados de clasificación de pacientes con AR, EA y APs en relación a la actividad de la enfermedad. Sin embargo, no podemos olvidar que tanto para el DAS28-PCR como para el BASDAI en sus escalas de medida utilizan variables blandas que introducen cierto grado de subjetividad en los resultados obtenidos en los estudios realizados y que en numerosas ocasiones estos resultados pueden llegar a depender del diferente grado de tolerancia al dolor y/o discapacidad de los pacientes y del mayor o menor grado de experiencia del médico evaluador. Debido a este posible grado de subjetividad en los índices de la actividad de la enfermedad, sería conveniente utilizar, complementariamente, otras herramientas clínicas que ayuden a establecer mejor y de manera más objetiva la situación clínica del paciente. Esta consideración es uno de los pilares que fundamentan el objetivo de este proyecto de

investigación de búsqueda de biomarcadores de respuesta al tratamiento con Adalimumab o Etanercept en régimen de ampliación de intervalo posológico.

Uno de los principales análisis planteados en este proyecto de investigación ha sido el estudio de la influencia que tienen las concentraciones séricas de fármaco biológico (Adalimumab o Etanercept) en la respuesta al tratamiento (remisión vs recaída) en régimen de ampliación de intervalo posológico. En los sujetos de nuestro estudio con AR en tratamiento con Adalimumab, tras instaurar el régimen de ampliación de intervalo posológico, observamos que los sujetos con AR que se han mantenido en remisión clínica tienen concentraciones séricas mayores (5,25 – 5,38 $\mu\text{g}/\text{mL}$) que los sujetos con AR que han recaído (2,10 – 3,87 $\mu\text{g}/\text{mL}$). De este modo, observamos que los sujetos con AR con concentraciones séricas de Adalimumab $\geq 5,25$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses que ha durado el estudio. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los resultados de otros estudios publicados en la literatura científica donde se ha observado que la mayoría de pacientes con AR en tratamiento con Adalimumab con concentraciones séricas comprendidas entre 5,00 – 8,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ presentan una buena respuesta al tratamiento (567,568,570). En cuanto a los sujetos de nuestro estudio con AR en tratamiento con Etanercept, tras instaurar el régimen de ampliación de intervalo posológico, observamos que los sujetos con AR que se han mantenido en remisión clínica tienen concentraciones séricas mayores (2,42 – 2,89 $\mu\text{g}/\text{mL}$) que los sujetos con AR que han recaído (1,89 – 2,09 $\mu\text{g}/\text{mL}$). De este modo, observamos que los sujetos con AR con concentraciones séricas de Etanercept $\geq 2,42$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses que ha durado el

estudio. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los resultados de otros estudios publicados en la literatura científica donde se ha observado que la mayoría de pacientes con AR en tratamiento con Etanercept con concentraciones séricas $\geq 2,40 \mu\text{g/mL}$ presentan una buena respuesta al tratamiento (600,602,604).

Con respecto a los sujetos de nuestro estudio con EA en tratamiento con Adalimumab, tras instaurar el régimen de ampliación de intervalo posológico, observamos que los sujetos con EA que se han mantenido en remisión clínica tienen concentraciones séricas mayores ($5,72 - 6,23 \mu\text{g/mL}$) que los sujetos con EA que han recaído ($3,68 - 4,98 \mu\text{g/mL}$). De este modo, observamos que los sujetos con EA con concentraciones séricas de Adalimumab $\geq 5,72 \mu\text{g/mL}$ se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses que ha durado el estudio. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los resultados de otros estudios publicados en la literatura científica donde se ha observado que la mayoría de pacientes con EA en tratamiento con Adalimumab con concentraciones séricas comprendidas entre $5,00 - 8,00 \mu\text{g/mL}$ presentan una buena respuesta al tratamiento (568). En cuanto a los sujetos de nuestro estudio con EA en tratamiento con Etanercept, tras instaurar el régimen de ampliación de intervalo posológico, observamos que los sujetos con EA que se han mantenido en remisión clínica tienen concentraciones séricas mayores ($2,59 - 2,91 \mu\text{g/mL}$) que los sujetos con EA que han recaído ($1,20 - 2,31 \mu\text{g/mL}$). De este modo, observamos que los sujetos con EA con concentraciones séricas de Etanercept $\geq 2,59 \mu\text{g/mL}$ se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses que ha durado el estudio. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los resultados de otros estudios publicados en la

literatura científica donde se ha observado que la mayoría de pacientes con EA en tratamiento con Etanercept con concentraciones séricas $\geq 2,40$ $\mu\text{g/mL}$ presentan una buena respuesta al tratamiento (601,603).

En lo referente a los sujetos de nuestro estudio con APs en tratamiento con Adalimumab, tras instaurar el régimen de ampliación de intervalo posológico, observamos que los sujetos con APs que se han mantenido en remisión clínica tienen concentraciones séricas mayores (4,46 – 5,09 $\mu\text{g/mL}$) que los sujetos con APs que han recaído (3,45 – 4,50 $\mu\text{g/mL}$). De este modo, observamos que los sujetos con APs con concentraciones séricas de Adalimumab $\geq 4,50$ $\mu\text{g/mL}$ se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses que ha durado el estudio (excepto en los sujetos con APs que se han mantenido en remisión clínica en el mes 24 (4,46 $\mu\text{g/mL}$)). Estos resultados difieren ligeramente con los datos que hay disponibles actualmente en la literatura científica donde se ha observado que la mayoría de pacientes con APs en tratamiento con Adalimumab con concentraciones séricas comprendidas entre 5,00 – 8,00 $\mu\text{g/mL}$ presentan una buena respuesta al tratamiento (568,572). Y en cuanto a los sujetos de nuestro estudio con APs en tratamiento con Etanercept, tras instaurar el régimen de ampliación de intervalo posológico, observamos que los sujetos con APs que se han mantenido en remisión clínica tienen concentraciones séricas mayores (2,42 – 2,62 $\mu\text{g/mL}$) que los sujetos con APs que han recaído (1,62 – 2,06 $\mu\text{g/mL}$). De este modo, observamos que los sujetos con APs con concentraciones séricas de Etanercept $\geq 2,42$ $\mu\text{g/mL}$ se han mantenido en remisión clínica durante los 24 meses que ha durado el estudio. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los resultados de otros estudios

publicados en la literatura científica donde se ha observado que la mayoría de pacientes con APs en tratamiento con Etanercept con concentraciones séricas $\geq 2,40 \mu\text{g/mL}$ presentan una buena respuesta al tratamiento (601,603).

En cuanto a las concentraciones séricas de Adalimumab y la influencia que tienen estas concentraciones séricas de fármaco en la respuesta al tratamiento en otras patologías inflamatorias de origen autoinmune podemos encontrar una buena respuesta al tratamiento en pacientes con Ps cuando dichas concentraciones séricas de Adalimumab son $\geq 6,46 \mu\text{g/mL}$, según la bibliografía científica disponible actualmente (764,765). Las concentraciones séricas de Adalimumab en la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa relacionadas con una buena respuesta al tratamiento farmacológico se establecen actualmente en concentraciones séricas de Adalimumab $\geq 7,20 \mu\text{g/mL}$ (766–768). En estas tres patologías (Ps, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) podemos observar, igual que pasa con la AR, EA y la APs, que la concentración sérica de Adalimumab relacionada con una buena respuesta al tratamiento farmacológico también se establece dentro del intervalo comprendido entre $5,00 - 8,00 \mu\text{g/mL}$.

En cuanto a las concentraciones séricas de Etanercept y la influencia que tienen estas concentraciones séricas de fármaco en la respuesta al tratamiento en otras patologías inflamatorias de origen autoinmune podemos encontrar una buena respuesta al tratamiento en pacientes con Ps cuando dichas concentraciones séricas de Etanercept son $\geq 2,70 \mu\text{g/mL}$, según la bibliografía científica disponible actualmente (769,770), concentraciones séricas de Etanercept que se sitúan próximas a las concentraciones

séricas de Etanercept relacionadas con buena respuesta al tratamiento en la AR, la EA o la APs ($\geq 2,40 \mu\text{g/mL}$) (600–604).

Como complemento al análisis de las concentraciones séricas de fármaco biológico, se ha realizado también un análisis farmacocinético de anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico empleado (anticuerpos anti-Adalimumab o anticuerpos anti-Etanercept) para analizar la relación entre éstas concentraciones séricas de anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico y la respuesta al tratamiento farmacológico (remisión vs recaída). Los resultados obtenidos en este análisis de inmunogenicidad no han mostrado ninguna diferencia estadísticamente significativa entre éstas concentraciones séricas de anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico y la respuesta al tratamiento farmacológico (remisión vs recaída) en ninguna de las tres patologías estudiadas. Cabe destacar que, en nuestra población de estudio, únicamente ha mostrado positividad para anticuerpos anti-Adalimumab 3 sujetos del total de sujetos tratados con Adalimumab (10,0 %) y sólo 1 sujeto ha mostrado positividad para anticuerpos anti-Etanercept del total de sujetos tratados con Etanercept (3,5 %). La positividad para los anticuerpos anti-Adalimumab ha sido establecida en una concentración sérica $\geq 120,00 \text{ ng/mL}$ (561,571,592) y la positividad para los anticuerpos anti-Etanercept ha sido establecida en una concentración sérica $\geq 120,00 \text{ ng/mL}$ según la literatura científica disponible actualmente (604,606). En otros estudios publicados donde se analizó la presencia de anticuerpos dirigidos frente a Adalimumab se observó que la positividad de anticuerpos anti-Adalimumab en la AR se observaba en el 7 % - 87 % de los pacientes (567,596) y los anticuerpos anti-Adalimumab en las SpA

se observaba en el 10 % - 31 % de los pacientes (569,594). Las diferencias en los porcentajes de pacientes positivos para anticuerpos anti-Adalimumab en los estudios publicados se debe, en gran medida, a la heterogeneidad en la estructura temporal de los estudios en lo referente al tiempo de seguimiento clínico, a las diferentes técnicas analíticas utilizadas y a los tiempos de muestreo. Los autores de estos estudios concluyeron que la mayor presencia de anticuerpos anti-Adalimumab se relaciona directamente con la presencia de menores concentraciones séricas de Adalimumab y la peor respuesta al tratamiento. En cuanto a la capacidad inmunogénica que tiene Adalimumab en otras patologías inflamatorias de origen autoinmune los datos disponibles actualmente en la literatura científica son contradictorios. En un estudio realizado por el grupo de Mota et al. en 89 pacientes con Ps los investigadores concluyeron que sí que había relación entre el desarrollo de anticuerpos anti-Adalimumab y la peor respuesta al tratamiento (771). Por el contrario, en el estudio del grupo de Manríquez et al. realizado en 21 pacientes con Ps no observaron relación directa entre el desarrollo de anticuerpos anti-Adalimumab y la respuesta al tratamiento (772). En un estudio realizado en 116 pacientes con enfermedad de Crohn realizado por el grupo de Verstockt et al. concluyeron que la monitorización temprana de las concentraciones séricas de Adalimumab junto con el grado de inmunogenicidad frente a Adalimumab puede ayudar a prevenir la pérdida de respuesta al tratamiento (772). Con respecto a los resultados de anticuerpos anti-Adalimumab obtenidos en nuestro estudio, cabe destacar que aunque no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que se han mantenido en remisión clínica y los sujetos

que han recaído, sí que podemos observar cierta tendencia que muestra que a mayores concentraciones séricas de anticuerpos anti-Adalimumab menores concentraciones séricas de Adalimumab, y viceversa, tanto en los sujetos con AR como en los sujetos con EA y en menor medida en los sujetos con APs. Este fenómeno, conocido como tolerancia de zona alta, ocurre cuando los anticuerpos dirigidos contra fármacos biológicos se producen normalmente en sujetos expuestos a dosis y/o concentraciones séricas más bajas de las habituales (578,579). Dado que los anticuerpos dirigidos contra fármacos biológicos pueden reducir la concentración sérica de los mismos a bajas concentraciones, es importante utilizar dosis de fármacos biológicos lo suficientemente altas para lograr este fenómeno de tolerancia de zona alta.

En otros estudios publicados donde se analizó la presencia de anticuerpos dirigidos frente a Etanercept se observó que la positividad de anticuerpos anti-Etanercept en la AR se observaba entre el 0 % - 6 % de los pacientes (604,605) y en el caso de las SpA actualmente los datos que hay disponibles son muy limitados. En cuanto a la presencia de estos porcentajes tan bajos de anticuerpos anti-Etanercept, se cree que la menor capacidad inmunogénica de Etanercept es debida a su estructura diferencial (proteína de fusión) con respecto al resto de fármacos anti-TNF- α (tipo inmunoglobulina) (773), aunque la explicación exacta de por qué Etanercept tiene menor capacidad inmunogénica no se ha podido establecer todavía con exactitud. Debido a su escasa inmunogenicidad, en los estudios realizados donde se ha analizado la relación entre la presencia de anticuerpos anti-Etanercept y las concentraciones séricas de Etanercept, los autores de estos estudios no han podido encontrar relación directa entre estos dos

parámetros (604,605). De igual manera, en los resultados obtenidos en nuestro estudio acerca de la relación entre las concentraciones séricas de anticuerpos anti-Etanercept y la respuesta al tratamiento (remisión vs recaída), no hemos observado ninguna relación directa en ninguna de las tres patologías estudiadas.

En relación a la monitorización de concentraciones séricas de fármaco biológico en la práctica clínica habitual y teniendo en cuenta que en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Adalimumab o Infliximab ya se está empezando a implantar algoritmos de tratamiento que incluyen la determinación de concentraciones séricas de fármaco biológico y de anticuerpos anti-fármaco biológico (774), parece razonable establecer algoritmos de tratamiento con Adalimumab o Etanercept en la AR, EA o la APs ya que existe evidencia científica acerca del posible rango terapéutico relacionado con la buena respuesta al tratamiento con Adalimumab o Etanercept en estas tres patologías. El estudio farmacocinético de anticuerpos anti-fármaco biológico, sobretodo de anticuerpos anti-Adalimumab, se podría plantear en aquellos sujetos que presenten una mala respuesta al tratamiento y concentraciones séricas bajas de Adalimumab, ya que la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-Adalimumab podría motivar el cambio de tratamiento farmacológico a otro fármaco anti-TNF- α u otro fármaco con una diana terapéutica distinta para así poder evitar la recaída o reactivación de la enfermedad.

El análisis de los niveles séricos de citoquinas y otras moléculas relacionadas con la actividad inflamatoria en pacientes con enfermedades reumáticas como la AR, APs y osteoartritis se ha estudiado en numerosos estudios. Algunos de estos ejemplos son el

TNF- α , IL-6, IL-17, IL-22, CCL22 (775), INF- γ , IL-35 (776) y la MMP9 (777) donde no siempre se ha observado relación directa entre la concentración sérica de estas moléculas y el grado de actividad de la enfermedad. En nuestro estudio planteamos el análisis de las concentraciones séricas de varias citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-8), citoquinas antiinflamatorias (IL-10) y metaloproteinasas (MMP9). En nuestros resultados únicamente observamos diferencias estadísticamente significativas, entre los sujetos que se han mantenido en remisión clínica y los sujetos que han recaído, en la EA (mayor concentración sérica de IL-10 en los sujetos con EA que se han mantenido en remisión clínica (P = 0,007)) y en la APs (mayor concentración sérica de IL-8 en los sujetos con APs que han recaído (P = 0,027)).

La IL-10 es una potente citoquina antiinflamatoria que ejerce su acción como factor inhibidor de la síntesis de otras citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ (778). La IL-10 ejerce su acción tanto en células del sistema inmunitario innato como adaptativo, especialmente en macrófagos/monocitos, linfocitos T y linfocitos B (779). Sin embargo, también hay que tener presente que a la IL-10 se le han otorgado ciertas propiedades inmunoestimuladoras como el aumento de producción de FR en pacientes con AR y el aumento de la actividad de mastocitos y células NK (780). Aunque la IL-10 parece tener un papel regulatorio de los procesos inflamatorios (actividad antiinflamatoria y proinflamatoria), la mayoría de los estudios indican que la acción antiinflamatoria de la IL-10 predomina sobre la acción proinflamatoria de esta citoquina (781). Debido a sus propiedades antiinflamatorias se ha estudiado el papel de la IL-10 como agente terapéutico en varias enfermedades inflamatorias de origen

autoinmune como la AR, EA, Ps, diabetes mellitus y enterocolitis, entre otras, tanto en experimentación animal como en humanos, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha han sido limitados (782–786). En estudios comparativos realizados en sujetos con EA y sujetos sanos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la concentración sérica de IL-10 (787). Como hemos comentado, en nuestra población de estudio con EA se ha observado mayor concentración sérica de IL-10 en los sujetos que se han mantenido en remisión clínica en comparación con los sujetos que han recaído durante el estudio. Teniendo en cuenta que la IL-10 es una citoquina principalmente antiinflamatoria, parece razonable que la concentración sérica de IL-10 esté más elevada en los sujetos que se han mantenido en remisión clínica ya que dicho estado de la enfermedad podría deberse, entre otras causas, a la acción antiinflamatoria de la IL-10.

La IL-8 es una citoquina proinflamatoria que es sintetizada por fibroblastos, monocitos/macrófagos y células dendríticas. Tiene un papel importante en procesos quimiotácticos, regula la producción de moléculas de adhesión, estimula la angiogénesis y favorece la inflamación. Se ha estudiado el papel que juega esta citoquina proinflamatoria en varias enfermedades inflamatorias de origen autoinmune como la APs, AR, Ps y artritis indiferenciada, entre otras (788–791). Más concretamente, en la APs, se ha visto que la IL-8 principalmente ejerce su acción en células mononucleares activadas y linfocitos T promoviendo su migración a las articulaciones sinoviales y perpetuando y empeorando la sinovitis agresiva que ocurre en los sujetos con APs avanzada (789), datos que se alinean con los resultados obtenidos en nuestra población

de estudio con APs donde se observa mayor concentración sérica de IL-8 en los sujetos que han recaído por empeoramiento clínico en comparación con los sujetos que se han mantenido en remisión clínica. Teniendo en cuenta que la IL-8 es una citoquina proinflamatoria, parece razonable que la concentración sérica de IL-8 esté más elevada en los sujetos que han recaído ya que dicho estado de la enfermedad podría deberse, entre otras causas, a la acción proinflamatoria de la IL-8. A pesar de que otros estudios realizados en sujetos con AR y EA también han observado relación directa entre la mayor concentración sérica de IL-8 y la peor evolución de la enfermedad (792), en nuestra población de estudio con AR y EA no hemos observado ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos que se han mantenido en remisión clínica y los sujetos que han recaído. Este hecho podría ser debido al tamaño muestral de nuestro estudio y sería interesante realizar estudios con mayor tamaño muestral para obtener resultados con mayor potencia estadística en relación a la concentración sérica de la IL-8 y la respuesta al tratamiento (remisión vs recaída) en los sujetos con AR y EA. Cabe resaltar que en nuestro estudio únicamente hemos medido la concentración sérica de TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 y MMP9 al inicio del estudio y sería interesante realizar otros estudios con mayor recogida de muestras a lo largo del estudio para analizar la evolución de las concentraciones séricas de estas moléculas y la progresión de la enfermedad con el paso del tiempo.

En los últimos años se han realizado varios estudios en sujetos con enfermedades reumáticas con el objetivo de analizar la relación entre el nivel de expresión de diversas citoquinas y el grado de inflamación, daño articular y progresión de la enfermedad. En

el estudio de Kirkham et al. realizado en 60 pacientes con AR estudiaron el nivel de expresión de varias citoquinas relacionadas con la inflamación por parte de células localizadas en la membrana sinovial y observaron que la mayor expresión de TNF- α , INF- γ , IL-17 e IL-1B y la menor expresión de IL-10 estaba directamente relacionada con la mayor actividad de la enfermedad (793). En el estudio de Miyoshi et al. realizado en 24 pacientes con AR tratados con Infliximab estudiaron el nivel de expresión de varias citoquinas relacionadas con la inflamación por parte de PBMC. En este caso, inesperadamente, se observó que el nivel de expresión de IFN- γ , IL-4 e IL-17 aumentó, en lugar de disminuir, después del tratamiento con el anti-TNF- α (Infliximab) (794).

En relación a la activación de PBMC con respecto a la expresión de moléculas relacionadas con la actividad en enfermedades reumáticas, en este estudio planteamos el análisis de la expresión de TNF- α ; IL-6; IL-8; MMP9; FC γ RIIIA (CD16a); FC γ RIIIB (CD16b); JAK2 y STAT4. En nuestros resultados únicamente observamos diferencias estadísticamente significativas en relación a la mayor expresión de MMP9 en los sujetos con AR que han recaído en comparación con los sujetos con AR que se han mantenido en remisión clínica (P = 0,008). La destrucción del cartílago, el tendón y el hueso que forman las articulaciones sinoviales es el sello distintivo de la AR. Mientras que el cartílago está formado por proteoglicanos y colágeno tipo II, el tendón y el hueso están compuestos principalmente por colágeno tipo I. En la AR, varias citoquinas proinflamatorias como la IL-1B y el TNF- α estimulan la producción de colagenasas tipo MMP (principalmente MMP1, MMP9 y MMP13), enzimas que pueden degradar todos los componentes de la matriz extracelular de estas articulaciones (795). Con respecto a

la MMP9, cabe resaltar que esta enzima juega un papel fundamental en la destrucción y erosión del cartílago articular en la AR ya que es capaz de degradar colágeno (tipo IV, V, VII, X y XI), elastina, fibronectina, gelatina y proteoglicanos (796). La sobreexpresión de MMP9 en pacientes con AR se ha observado en varios estudios (797,798). Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de diseñar inhibidores efectivos de la actividad y/o síntesis de estas MMP para intentar frenar la destrucción de los tejidos conectivos dentro de las articulaciones afectadas de los pacientes con AR. Sin embargo, hasta la fecha, no se han obtenido resultados satisfactorios (799,800). Los resultados obtenidos en nuestro estudio, en los sujetos con AR, muestran una mayor activación de PBMC en relación a la expresión de MMP9 en los sujetos que han recaído con respecto a los sujetos que se han mantenido en remisión clínica. Resultados que, a priori, podrían ser razonables ya que la mayor expresión de MMP9 podría provocar una mayor destrucción del cartílago, tendón y hueso que forman las articulaciones sinoviales y podría provocar una mayor actividad de la enfermedad y la correspondiente recaída. Sin embargo, hay que tener cautela a la hora de interpretar estos resultados, ya que, por una parte sí que se observa diferencia estadísticamente significativa en los sujetos con AR que han recaído en cuanto a la mayor expresión de MMP9 por parte de PBMC, pero no se observan diferencias estadísticamente significativas en los sujetos con AR que han recaído en cuanto a los niveles de concentración sérica de MMP9, a pesar de que los sujetos con AR que han recaído tienen concentraciones séricas de MMP9 mayores que los sujetos que se han mantenido en remisión clínica. Esto podría deberse al tamaño muestral de nuestro estudio y debería confirmarse con estudios con

mayor potencia estadística y mayor tamaño muestral. Igual que pasaba con el análisis de las concentraciones séricas de TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 y MMP9, cabe resaltar que en nuestro estudio únicamente hemos medido la expresión en PBMC de TNF- α ; IL-6; IL-8; MMP9; FC γ RIIIA (CD16a); FC γ RIIIB (CD16b); JAK2 y STAT4 al inicio del estudio y sería interesante realizar más estudios con mayor recogida de muestras a lo largo del estudio para analizar la evolución de la expresión de PBMC en relación a estas moléculas y la progresión de la enfermedad con el paso del tiempo.

Como hemos visto en nuestro estudio y en la literatura científica, el nivel de expresión por parte de PBMC de moléculas relacionadas con los procesos inflamatorios no siempre se relaciona con la mayor/menor actividad de la enfermedad. Por el contrario, en varios estudios sí que se ha visto mayor relación entre el nivel de expresión de citoquinas por parte de células localizadas en las zonas anatómicamente afectadas y la mayor/menor actividad de la enfermedad. A la hora de decantarse por un tipo de muestra u otra para analizar el nivel de expresión celular hay que tener en cuenta que para la obtención de muestras de tejido afectado el procedimiento a utilizar es más invasivo (biopsia de tejido) que para la obtención de PBMC (muestra sanguínea).

Y por último, en cuanto a los resultados obtenidos del análisis del perfil farmacogenético de los sujetos de nuestro estudio, hemos encontrado la presencia de 4 polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento (remisión vs recaída) en los sujetos con AR y 2 polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento en los sujetos con APs. Por el contrario, no hemos encontrado ningún polimorfismo genético relacionado con la respuesta en los sujetos con EA.

En referencia a los polimorfismos genéticos analizados en nuestra población de estudio con AR que influyen en la respuesta (remisión vs recaída) de Adalimumab o Etanercept hemos encontrado en primer lugar el polimorfismo genético IL-10 (rs1800871), siendo los sujetos heterocigotos (CT) los que más recaen. Este polimorfismo genético (rs1800871) se ha relacionado con la menor producción de IL-10 en pacientes con AR, que, paradójicamente, en sujetos con AR se ha observado que una baja producción de IL-10 puede favorecer la respuesta al tratamiento con Etanercept (801). Este hecho podría ser debido a la doble acción que ejerce la IL-10 en las enfermedades inflamatorias sistémicas (acción antiinflamatoria y proinflamatoria). En un estudio realizado en 50 pacientes con AR y 160 sujetos sanos de raza caucásica donde se evaluaba la respuesta al tratamiento con Etanercept y la susceptibilidad a padecer la enfermedad no se observó ninguna asociación entre la respuesta a Etanercept ni la susceptibilidad a padecer la enfermedad y los diferentes genotipos del polimorfismo genético IL-10 (rs1800871) (801). Por otro lado, en otro trabajo realizado en Malasia en 84 pacientes con AR y 95 sujetos sanos se observó que el genotipo CT del polimorfismo genético IL-10 (rs1800871) estaba más presente en sujetos con AR en los cuales se producía una menor producción de IL-10 (711). En otros estudios realizados en sujetos con enfermedades sistémicas inflamatorias de origen autoinmune, donde se estudió la influencia del polimorfismo genético IL-10 (rs1800871), como la dermatitis atópica (n = 418), el genotipo TT se asoció a enfermedad más agresiva (802). Por el contrario en estudios realizados en sujetos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (n = 834) no se observó ninguna asociación entre los diferentes genotipos del

polimorfismo genético IL-10 (rs1800871) y la agresividad de la enfermedad (803). Como podemos observar, en relación al polimorfismo genético IL-10 (rs1800871) y la susceptibilidad a padecer AR, el grado de agresividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con anti-TNF- α , la evidencia científica disponible actualmente es limitada y en algunos casos contradictoria. En segundo lugar encontramos que los sujetos de nuestro estudio con AR homocigotos (CC) para el polimorfismo genético MTHFR (rs1801133) son los sujetos que más recaen. En cuanto al gen que codifica la MTHFR es importante destacar que esta enzima tiene un papel fundamental debido a su importancia en la regeneración del folato en la síntesis de metionina. Los sujetos con AR con déficit de MTHFR pueden sufrir toxicidad por acumulación de homocisteína, toxicidad que puede verse agravada por el tratamiento con MTX en la AR ya que éste fármaco inhibe la MTHFR (804). La homocisteína es un aminoácido de gran importancia en el metabolismo celular considerado como un factor aterogénico importante en varias patologías cardiovasculares. Se cree que los niveles aumentados de homocisteína pueden provocar neurotoxicidad mediada por, entre otras causas, generación de especies reactivas de oxígeno, acción protrombótica, aumento del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína, aumento de la toxicidad de la proteína β -amiloide y la activación de la apoptosis (805). Se ha visto que los sujetos homocigotos (CC) tienen una MTHFR funcional con presencia de niveles normales de homocisteína, pero los sujetos heterocigotos (CT) y homocigotos (TT) tienen una MTHFR con menor capacidad para procesar folatos y debido a ello presentan niveles mayores de homocisteína y mayor toxicidad (806). En un metaanálisis realizado en el

año 2017 en 4.822 sujetos con AR no se observó asociación entre los diferentes genotipos de este polimorfismo genético y la respuesta al tratamiento con MTX (807). Resultados que coinciden con los observados en un estudio chino realizado en 162 sujetos con AR donde tampoco observaron relación entre los diferentes genotipos de este polimorfismo genético y la respuesta al tratamiento con MTX, aunque en este estudio sí que observaron relación entre la presencia del genotipo TT de este polimorfismo genético y la aparición de reacciones adversas al MTX (808). Como podemos observar, en relación al polimorfismo genético MTHFR (rs1801133) y su influencia en la respuesta al tratamiento, actualmente no se ha podido establecer su relación directa de manera precisa y son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral para establecer con mayor precisión si existe o no relación entre estos dos parámetros. En cambio, en cuanto al polimorfismo genético MTHFR (rs1801133) y la toxicidad al MTX, parece haber mayor evidencia de la influencia de los diferentes genotipos y su mayor/menor toxicidad. En tercer lugar hemos encontrado que los sujetos de nuestro estudio con AR portadores del alelo G (heterocigotos GT y homocigotos GG) en el polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) son los sujetos que más recaen. El STAT4 (transductor de señal y activador de la transcripción 4) es un factor de transcripción que actúa como mediador en la expresión de numerosos genes relacionados con los procesos inflamatorios y juega un papel fundamental en diferentes procesos celulares como la proliferación celular de linfocitos Th1 a partir de linfocitos T CD4+, la producción de IFN- γ en respuesta a la IL-12 y la apoptosis, entre otros (804). Se ha visto que los sujetos homocigotos (GG) tienen un riesgo normal de padecer AR,

LES, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus tipo-1 y cirrosis biliar primaria y que los sujetos heterocigotos (GT) y homocigotos (TT) tienen mayor riesgo de padecer estas enfermedades (809). En un metaanálisis realizado en el año 2009 que incluyó un total de 16.088 pacientes con AR y 16.509 sujetos sanos de diferentes razas se observó asociación entre el alelo T del polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) y la susceptibilidad a padecer la enfermedad (810). Datos que coinciden con otro metaanálisis más actual realizado en el año 2015 en 25.300 pacientes con AR y 26.326 sujetos sanos (811). Por otro lado, en un estudio realizado en el año 2018 en Siria en 81 sujetos con AR no se observó asociación entre los diferentes genotipos del polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) y la gravedad de la enfermedad (812). En relación al polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) y la respuesta al tratamiento con anti-TNF- α , en un estudio realizado en el año 2017 en 171 sujetos con AR se observó la falta de respuesta a anti-TNF- α (Adalimumab y Etanercept) en los sujetos portadores del alelo G (813), datos que coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Como podemos observar, en relación al polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) y la susceptibilidad a padecer AR parece ser que existen criterios comunes en la literatura científica que avalan dicha asociación. En cuanto a la agresividad de la enfermedad y el polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) todavía no se ha podido establecer una relación robusta entre estos dos parámetros. Y en cuanto al polimorfismo genético STAT4 (rs7574865) y la respuesta al tratamiento con anti-TNF- α , aunque actualmente existe poca evidencia, nuestros resultados y los resultados obtenidos en otros estudios parecen indicar que la presencia del alelo G se relaciona con peor respuesta al

tratamiento. En cuarto y último lugar, hemos encontrado que los sujetos con AR portadores del alelo A (heterocigotos AG) para el polimorfismo genético TNF- α (rs1800629) son los sujetos que más recaen. Se ha visto que los sujetos portadores del alelo A tienen mayor riesgo de padecer numerosas enfermedades inflamatorias sistémicas (AR, LES, Ps, enfermedad de Crohn, etc.) y de producir mayores niveles de TNF- α (814,815). En un estudio realizado en 1.050 pacientes con AR tratados con anti-TNF- α (Etanercept e Infliximab) se observó asociación entre el alelo A y la peor respuesta al tratamiento con Etanercept e Infliximab (816), datos que coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio. En un metaanálisis realizado en el año 2012 en 2.053 pacientes con AR se observó asociación entre el genotipo GG y el mayor daño articular en comparación con los genotipos AG y AA (817). Como podemos observar, en relación al polimorfismo genético TNF- α (rs1800629) y la respuesta a anti-TNF- α en la AR, aunque actualmente existe poca evidencia, nuestros resultados y los resultados obtenidos en otros estudios parecen indicar que la presencia del alelo A se relaciona con peor respuesta al tratamiento. Por otro lado, en relación al polimorfismo genético TNF- α (rs1800629) y la agresividad de la enfermedad, a pesar de que existe escasa evidencia, la presencia del alelo G parece tener relación con la mayor agresividad de la AR.

Con respecto a los sujetos con APs de nuestro estudio hemos encontrado que los sujetos homocigotos (GG) para el polimorfismo genético CD84 (rs6427528) son los sujetos que más recaen. La señalización mediada por la glicoproteína de membrana CD84 regula diversos procesos inmunológicos que involucran tanto a células del sistema inmunitario innato como adaptativo, que incluyen la interacción entre linfocitos T, linfocitos B,

macrófagos y células dendríticas, la citotoxicidad mediada por células NK y la secreción de numerosas citoquinas por linfocitos T (818). Se ha visto que los sujetos con AR portadores del alelo A tienen una mayor expresión de CD84 y esta mayor expresión de CD84 se asocia con mejor respuesta al tratamiento con Etanercept (819). En un GWAS realizado en el año 2013 en 2.706 sujetos con AR tratados con anti-TNF- α (Etanercept, Infliximab o Adalimumab) se observó asociación entre el genotipo GG y la peor respuesta a Etanercept (819), datos que coinciden con los resultados obtenidos en nuestra población de estudio con APs. En este estudio no se observó asociación entre los diferentes genotipos del polimorfismo genético CD84 (rs6427528) y la respuesta al tratamiento con Infliximab o Adalimumab (819). En un estudio realizado en el año 2017 en 234 pacientes con Ps tratados con fármaco biológico (Etanercept, Adalimumab o Ustekinumab) también se observó asociación entre el genotipo GG y la peor respuesta a Etanercept (820). Datos que también coinciden con los resultados obtenidos en nuestra población de estudio con APs. Como podemos observar, en relación al genotipo GG del polimorfismo genético CD84 (rs6427528) y la respuesta al tratamiento con anti-TNF- α , tanto en la AR, la Ps como en la APs, los resultados de nuestro estudio y los resultados de otros estudios publicados avalan la asociación entre la presencia del genotipo GG en el polimorfismo genético CD84 (rs6427528) y la peor respuesta al tratamiento con anti-TNF- α (sobre todo con Etanercept). Y por último, en los sujetos con APs de nuestro estudio hemos encontrado que los sujetos homocigotos (GG) para el polimorfismo genético IL-10 (rs1800896) son los sujetos que más recaen. Este polimorfismo genético (rs1800896) de la IL-10 se ha

relacionado con la susceptibilidad a padecer AR y con la respuesta al tratamiento farmacológico con anti-TNF- α en la AR (821). En un metaanálisis realizado en el año 2011 que incluía un total de 1.480 sujetos con AR y 1.413 sujetos sanos se observó que los sujetos portadores del alelo G en el polimorfismo genético (rs1800896) de la IL-10 presentaban mayor riesgo de padecer AR en comparación con los sujetos portadores del alelo A (822). En cuanto a la relación entre la respuesta al tratamiento farmacológico con anti-TNF- α en la AR y el polimorfismo genético (rs1800896) de la IL-10, en un estudio realizado por el grupo de Padyukov et al. en 123 sujetos con AR tratados con Etanercept se observó que éste polimorfismo genético, por sí sólo, no influía en la respuesta al tratamiento, pero la combinación de varios alelos (alelo A de TNF- α (rs1800629) y alelo G de IL-10 (rs1800896)) sí que se asoció con buena respuesta a Etanercept (823). Por el contrario, en nuestro estudio, los sujetos con APs portadores del alelo G del polimorfismo genético (rs1800896) de la IL-10, son los sujetos que más recaen. En un estudio realizado en el año 2013 en 147 sujetos irlandeses con APs observaron que los sujetos portadores del alelo A del polimorfismo genético IL-10 (rs1800896) presentaban mayor gravedad de la enfermedad (824). Sin embargo, en otro estudio realizado en el año 2007 en 160 sujetos polacos con Ps se observó que los sujetos con el alelo A del polimorfismo genético IL-10 (rs1800896) presentaban una menor gravedad de la enfermedad (825). Como podemos observar, en relación al polimorfismo genético IL-10 (rs1800896), la susceptibilidad de padecer APs, la gravedad de la enfermedad y la respuesta a anti-TNF- α la evidencia que existe actualmente en la literatura científica es escasa y en algunos casos contradictoria.

Teniendo como punto de partida el estudio de Padyukov et al. en sujetos con AR donde analizaron la relación entre la respuesta a anti-TNF- α y la presencia de ciertos haplotipos, sería interesante realizar estudios de este tipo para observar si existe relación o no entre la presencia de ciertos haplotipos y la susceptibilidad, la gravedad y la respuesta a anti-TNF- α en sujetos con enfermedades reumáticas.

Como hemos visto, la evidencia científica disponible actualmente, en relación a los polimorfismos genéticos que en nuestra población de estudio se han relacionado con la respuesta al tratamiento a anti-TNF- α (remisión vs recaída), es escasa y en algunos casos contradictoria. A pesar de ello, basándonos en nuestros resultados y en la literatura científica, es probable que la presencia de ciertas variantes alélicas de los genes IL-10, MTHFR, STAT4, TNF- α y CD84 puedan influir en la mayor o menor expresión de éstas moléculas y afectar de una manera directa o indirecta a la susceptibilidad, agresividad, respuesta y/o toxicidad al tratamiento con anti-TNF- α en sujetos con enfermedades reumáticas.

Teniendo en cuenta lo comentado en este apartado en relación a los polimorfismos genéticos que han influido en la respuesta al tratamiento en nuestra población de estudio, sería interesante realizar más estudios con mayor tamaño muestral que analicen estos SNP y/o su combinación (haplotipos) para establecer de manera rutinaria, con mayor evidencia científica, la realización de un genotipado dirigido previo, en los sujetos con enfermedades reumáticas que vayan a iniciar terapia anti-TNF- α , en la práctica clínica habitual para así poder seleccionar que pacientes presentan un mejor perfil genético de respuesta al tratamiento con anti-TNF- α en enfermedades reumáticas.

6. CONCLUSIONES

1. Se ha observado que los sujetos con AR en tratamiento con Adalimumab 40 mg cada 21 días con mayor VSG, menor LDL, mayor puntuación en las escalas de medida de las pruebas de imagen (SENS y US-Doppler Gray scale), mayor DAS28-PCR, menor concentración sérica de Adalimumab, mayor expresión basal de células mononucleares de sangre periférica de MMP9, portadores del genotipo CT en IL-10 (rs1800871), portadores del genotipo CC en MTHFR (rs1801133), portadores del genotipo GT y GG en STAT4 (rs7574865) y portadores del genotipo AG en TNF- α (rs1800629) tienen mayor probabilidad de recaída de su enfermedad durante los primeros 24 meses de la instauración del régimen de ampliación de intervalo posológico.
2. Se ha observado que los sujetos con AR en tratamiento con Etanercept 50 mg cada 10 días con mayor VSG, menor LDL, mayor puntuación en las escalas de medida de las pruebas de imagen (SENS y US-Doppler Gray scale), mayor DAS28-PCR, menor concentración sérica de Etanercept, mayor expresión basal de células mononucleares de sangre periférica de MMP9, portadores del genotipo CT en IL-10 (rs1800871), portadores del genotipo CC en MTHFR (rs1801133), portadores del genotipo GT y GG en STAT4 (rs7574865) y portadores del genotipo AG en TNF- α (rs1800629) tienen mayor probabilidad de recaída de su enfermedad durante los primeros 24 meses de la instauración del régimen de ampliación de intervalo posológico.
3. Se ha observado que los sujetos con EA en tratamiento con Adalimumab 40 mg cada 21 días con mayor VSG, mayor puntuación en las escalas de medida de las pruebas de imagen (BASRI y SPARCC total), mayor BASDAI, menor concentración sérica de Adalimumab y menor concentración sérica basal de IL-10 tienen mayor probabilidad de recaída de su enfermedad durante los primeros 24 meses de la instauración del régimen de ampliación de intervalo posológico.

4. Se ha observado que los sujetos con EA en tratamiento con Etanercept 50 mg cada 10 días con mayor VSG, mayor puntuación en las escalas de medida de las pruebas de imagen (BASRI y SPARCC total), mayor BASDAI, menor concentración sérica de Etanercept y menor concentración sérica basal de IL-10 tienen mayor probabilidad de recaída de su enfermedad durante los primeros 24 meses de la instauración del régimen de ampliación de intervalo posológico.
5. Se ha observado que los sujetos con APs en tratamiento con Adalimumab 40 mg cada 21 días con mayor concentración de plaquetas, mayor puntuación en las escalas de medida de las pruebas de imagen (MSvdHs, PASRI y US-Doppler Gray scale), mayor DAS28-PCR, menor concentración sérica de Adalimumab, mayor concentración sérica basal de IL-8, portadores del genotipo GG en CD84 (rs6427528) y portadores del genotipo GG en IL-10 (rs1800896) tienen mayor probabilidad de recaída de su enfermedad durante los primeros 24 meses de la instauración del régimen de ampliación de intervalo posológico.
6. Se ha observado que los sujetos con APs en tratamiento con Etanercept 50 mg cada 10 días con mayor concentración de plaquetas, mayor puntuación en las escalas de medida de las pruebas de imagen (MSvdHs, PASRI y US-Doppler Gray scale), mayor DAS28-PCR, menor concentración sérica de Etanercept, mayor concentración sérica basal de IL-8, portadores del genotipo GG en CD84 (rs6427528) y portadores del genotipo GG en IL-10 (rs1800896) tienen mayor probabilidad de recaída de su enfermedad durante los primeros 24 meses de la instauración del régimen de ampliación de intervalo posológico.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A W. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(7).
2. Johnson SR, Goek O-N, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum*. 2007;57(7):1119–33.
3. van der Heijde, D M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 2:74–8.
4. Van Hauwermeiren F, Vandembroucke RE, Libert C. Treatment of TNF mediated diseases by selective inhibition of soluble TNF or TNFR1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(5–6):311–9.
5. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
6. Bash E. No Title No Title. Vol. 1, PhD Proposal. 2015.
7. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R949-58.
8. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. 2011 Aug;63(8):459–66.
9. Elsevier Connect. *Apuntes de Anatomía. Tipos de articulaciones: sinoviales y sólidas*. 2018. 310 p.
10. Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyei T, Koch AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009;1:44–51.
11. Polzer K, Baeten D, Soleiman a, Distler J, Gerlag DM, Tak PP, et al. Tumour necrosis factor blockade increases lymphangiogenesis in murine and human arthritic joints. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1610–6.
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)*. 2012;51 Suppl 5(1462-0332 (Electronic)):v3-11.
13. Asociación Española de Pediatría. <https://www.aeped.es>.
14. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Aug 22;6(8):468–76.
15. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):15–25.
16. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1316–22.
17. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov 1;60(11):1040–5.
18. Batko B, Stajszyk M, Świerkot J, Urbański K, Raciborski F, Jędrzejewski M, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a

- nationwide study. *Arch Med Sci*. 2019 Jan;15(1):134–40.
19. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):117–22.
 20. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014 May 9;34(5):659–64.
 21. Zlatković-Švenda MI, Stojanović RM, B. Šipetić-Grujičić S, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatol Int*. 2014 May 29;34(5):649–58.
 22. Peláez-Ballestas I, Granados Y, Quintana R, Loyola-Sánchez A, Julián-Santiago F, Rosillo C, et al. Epidemiology and socioeconomic impact of the rheumatic diseases on indigenous people: an invisible syndemic public health problem. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul 14;77(10):1397–404.
 23. Slimani S, Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar 1;53(3):571–3.
 24. Malaviya AN, Kapoor SK, Singh RR, Kumar A, Pande I. Prevalence of rheumatoid arthritis in the adult Indian population. *Rheumatol Int*. 1993;13(4):131–4.
 25. Naqvi AA, Hassali MA, Aftab MT, Naqvi SBS, Zehra F, Ahmad R, et al. Development of Evidence-Based Disease Education Literature for Pakistani Rheumatoid Arthritis Patients. *Dis (Basel, Switzerland)*. 2017 Nov 20;5(4):27.
 26. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62–8.
 27. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
 28. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clínica*. 2012 Nov;8(6):334–41.
 29. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1759–66.
 30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(1):1–26.
 31. Humphreys JH, Verstappen SMM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1315–20.
 32. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Lee Nelson J, Daling JR.

- Rheumatoid arthritis in women: Incidence rates in group health cooperative, seattle, washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug 26;34(12):1502–7.
33. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum.* 1991 Dec;34(12):1502–7.
 34. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1386–9.
 35. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003 Nov;30(11):2460–8.
 36. Guillemin F, Briançon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(5):264–8.
 37. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology.* 2008 Apr 25;47(7):1088–92.
 38. Josef S. Smolen, Daniel Aletaha, Anne Barton, Gerd R. Burmester, Paul Emery, Gary S. Firestein, Arthur Kavanaugh, Iain B. McInnes, Daniel H. Solomon Yamamoto VS and K. Rheumatoid arthritis. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers.* 2018. p. 18002.
 39. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):30–7.
 40. Stahl EA, Wegmann D, Trynka G, Gutierrez-Achury J, Do R, Voight BF, et al. Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012 May 25;44(5):483–9.
 41. Padyukov L, Seielstad M, Ong RTH, Ding B, Rönnelid J, Seddighzadeh M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb 1;70(2):259–65.
 42. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987 Nov;30(11):1205–13.
 43. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):801–6.
 44. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS, Stefana MI, Todd JA. Publisher Correction: Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. *Nat Immunol.* 2019 Mar 7;20(3):375.
 45. Joo J, Kwak M, Ahn K, Zheng G. A Robust Genome-Wide Scan Statistic of the Wellcome Trust Case-Control Consortium. *Biometrics.* 2009 Dec;65(4):1115–22.
 46. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010 Jun 9;42(6):508–14.

47. Raychaudhuri S, Thomson BP, Remmers EF, Eyre S, Hinks A, Guiducci C, et al. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat Genet.* 2009 Dec 8;41(12):1313–8.
48. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb 25;506(7488):376–81.
49. Karlson EW, Chibnik LB, Kraft P, Cui J, Keenan BT, Ding B, et al. Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1077–85.
50. Viatte S, Plant D, Bowes J, Lunt M, Eyre S, Barton A, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1984–90.
51. Viatte S, Massey J, Bowes J, Duffus K, arcOGEN Consortium S, Eyre S, et al. Replication of Associations of Genetic Loci Outside the HLA Region With Susceptibility to Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Negative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016 Jul;68(7):1603–13.
52. Krabben A, Huizinga TWJ, Mil AHM van der H. Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015 Nov 21;21(2):147–69.
53. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, et al. *TRAF1–C5* as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis — A Genomewide Study. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20;357(12):1199–209.
54. Kurreeman FAS, Padyukov L, Marques RB, Schrodi SJ, Seddighzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. Lewis C, editor. *PLoS Med.* 2007 Sep 18;4(9):e278.
55. Orozco G, Eyre S, Hinks A, Ke X, Wellcome Trust Case Control consortium YEAR Consortium AG, Wilson AG, et al. Association of CD40 with rheumatoid arthritis confirmed in a large UK case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010 May 1;69(5):813–6.
56. Criswell LA. Gene discovery in rheumatoid arthritis highlights the CD40/NF-kappaB signaling pathway in disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):55–61.
57. Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT, Hackett R, Guiducci C, Burtt NP, et al. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2008 Oct 14;40(10):1216–23.
58. Barton A, Thomson W, Ke X, Eyre S, Hinks A, Bowes J, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility loci at chromosomes 10p15, 12q13 and 22q13. *Nat Genet.* 2008 Oct 14;40(10):1156–9.
59. Viatte S, Flynn E, Lunt M, Barnes J, Singwe-Ngandeu M, Bas S, et al. Investigation of Caucasian rheumatoid arthritis susceptibility loci in African patients with the same disease. *Arthritis Res Ther.* 2012 Nov 3;14(6):R239.
60. Gomez-Cabrero D, Almgren M, Sjöholm LK, Hensvold AH, Ringh M V., Tryggvadottir R, et al. High-specificity bioinformatics framework for epigenomic profiling of discordant twins reveals specific and shared markers for ACPA and

- ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016 Dec 22;8(1):124.
61. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2013 Feb 20;31(2):142–7.
 62. Meng W, Zhu Z, Jiang X, Too CL, Uebe S, Jagodic M, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec 29;19(1):71.
 63. Frank-Bertoncelj M, Trenkmann M, Klein K, Karouzakis E, Rehrauer H, Bratus A, et al. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nat Commun.* 2017 Apr 23;8(1):14852.
 64. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug;35(3):347–69.
 65. Alpizar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(8):1254–63.
 66. Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Dec;36(3):182–8.
 67. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):70–81.
 68. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):508–11.
 69. Lundberg K, Bengtsson C, Kharlamova N, Reed E, Jiang X, Kallberg H, et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):652–8.
 70. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GMC, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 18;108(42):17372–7.
 71. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, Huizinga TWJ, Toes REM, Trouw LA, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Apr;65(4):911–5.
 72. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Nov;55(11):1969–77.
 73. Svendsen AJ, Gervin K, Lyle R, Christiansen L, Kyvik K, Junker P, et al. Differentially Methylated DNA Regions in Monozygotic Twin Pairs Discordant

- for Rheumatoid Arthritis: An Epigenome-Wide Study. *Front Immunol*. 2016 Nov 17;7:510.
74. Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, Le Loet X, Rincheval N, Combe B. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):1899–906.
 75. Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, Lazovskis J, Hetland ML, Hamoud H, et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol*. 28(6):820–7.
 76. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr 1;64(4):582–6.
 77. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 May;67(5):1369–76.
 78. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):997–1002.
 79. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan 23;15(1):30–44.
 80. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke A-M, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016 Mar;68(3):604–13.
 81. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016 Dec 14;8(369):369ra176.
 82. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta E V., Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016 Dec 21;8(1):43.
 83. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5;2:e01202.
 84. Pianta A, Arvikar SL, Strle K, Drouin EE, Wang Q, Costello CE, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2946–56.
 85. Naciute M, Mieliauskaite D, Ruginiene R, Nikitenkiene R, Jancoriene L, Mauricas M, et al. Frequency and significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Gen Virol*. 2016 Dec 16;97(12):3302–12.

86. Gasque P, Bandjee MCJ, Reyes MM, Viasus D. Chikungunya Pathogenesis: From the Clinics to the Bench. *J Infect Dis.* 2016 Dec 15;214(suppl 5):S446–8.
87. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med.* 2016 Sep 19;213(10):1937–50.
88. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis – a nested case–control study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Dec 29;18(1):277.
89. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014 Aug;66(8):1998–2005.
90. Lee YC, Agnew-Blais J, Malspeis S, Keyes K, Costenbader K, Kubzansky LD, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Incident Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Mar;68(3):292–8.
91. Camacho EM, Verstappen SMM, Symmons DPM. Association between socioeconomic status, learned helplessness, and disease outcome in patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Aug;64(8):1225–32.
92. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther.* 2009;11 Suppl 1(Suppl 1):S1.
93. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Tureson C, O’Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):54–8.
94. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Oct;69(10):1510–8.
95. Sparks JA, Chang S-C, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH, et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses’ Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jun;68(6):753–62.
96. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, van Groenendael JHLM, Han KH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis After 10 Years of Tight Controlled Treatment: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016 Apr 19;164(8):523–31.
97. Masi AT. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1983 Dec 30;75(6A):16–26.
98. Trouw LA, Huizinga TWJ, Toes REM. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens--common principles. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72 Suppl 2(suppl 2):ii132-6.
99. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood

- donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):380–6.
100. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015 Dec 26;17(1):229.
 101. de Hair MJH, van de Sande MGH, Ramwadhoebe TH, Hansson M, Landewé R, van der Leij C, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014 Mar;66(3):513–22.
 102. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, 't Hart BA, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1481–8.
 103. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Oct 21;8(10):573–86.
 104. Steiner G. Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Feb;32(1):23–35.
 105. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, Demoruelle MK, Okamoto Y, Parish MC, et al. Elevated IgA Plasmablast Levels in Subjects at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016 Oct;68(10):2372–83.
 106. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, Huizinga TWJ, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):780–3.
 107. Böhler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Feb;72(2):241–4.
 108. Ai R, Whitaker JW, Boyle DL, Tak PP, Gerlag DM, Wang W, et al. DNA Methylome Signature in Synoviocytes From Patients With Early Rheumatoid Arthritis Compared to Synoviocytes From Patients With Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015 Jul;67(7):1978–80.
 109. CASTOR CW. The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1960 Apr;3(2):140–51.
 110. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
 111. Chomarat P, Banchereau J, Miossec P. Differential effects of interleukins 10 and 4 on the production of interleukin-6 by blood and synovium monocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Aug;38(8):1046–54.
 112. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJM, Kraan MC, Baeten D, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):834–8.
 113. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008 Nov;118(11):3537–45.

114. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):233–55.
115. Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):1001–9.
116. Philippe L, Alsaleh G, Pichot A, Ostermann E, Zuber G, Frisch B, et al. MiR-20a regulates ASK1 expression and TLR4-dependent cytokine release in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):1071–9.
117. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* 2009 Dec 8;15(12):1414–20.
118. Ziff M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum.* 1974 May;17(3):313–9.
119. Randen I, Brown D, Thompson KM, Hughes-Jones N, Pascual V, Victor K, et al. Clonally related IgM rheumatoid factors undergo affinity maturation in the rheumatoid synovial tissue. *J Immunol.* 1992 May 15;148(10):3296–301.
120. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, et al. Ectopic Lymphoid Structures Support Ongoing Production of Class-Switched Autoantibodies in Rheumatoid Synovium. Huizinga T, editor. *PLoS Med.* 2009 Jan 13;6(1):e1.
121. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, Smeets TJM, McInnes IB, Tak PP. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am J Pathol.* 2008;172(4):940–50.
122. Schröder AE, Greiner A, Seyfert C, Berek C. Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(1):221–5.
123. Cantaert T, Brouard S, Thurlings RM, Pallier A, Salinas GF, Braud C, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1944–56.
124. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.* 2009 Jan 13;6(1):e1.
125. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, Buch MH, Buckley CD, Cañete JD, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug 13;13(8):463–75.
126. Huizinga T, Nigrovic P, Ruderman E, Schulze-Koops H. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium: Commentary. *Int J Adv Rheumatol.* 2010;8(3):121.
127. Nigrovic PA, Lee DM. Synovial mast cells: Role in acute and chronic arthritis. *Immunol Rev.* 2007;217(1):19–37.
128. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):357–65.
129. McGonagle D, Tan AL, Døhn UM, Østergaard M, Benjamin M. Microanatomic

- studies to define predictive factors for the topography of Periarticular erosion formation in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1042–51.
130. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1305–10.
 131. Keyszer G, Redlich A, Häupl T, Zacher J, Sparmann M, Ungethüm U, et al. Differential expression of cathepsins B and L compared with matrix metalloproteinases and their respective inhibitors in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A parallel investigation by semiquantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1378–87.
 132. Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, Firestein GS. Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today.* 2000 Feb;21(2):78–82.
 133. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, Morgan R, Walsh AM, Fan S, et al. Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun.* 2016 Sep 10;7(1):11849.
 134. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Nov 25;8(11):656–64.
 135. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Mar 1;11(3):234–50.
 136. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012 May 1;122(5):1791–802.
 137. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):721–9.
 138. Hayer S, Redlich K, Korb A, Hermann S, Smolen J, Schett G. Tenosynovitis and osteoclast formation as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):79–88.
 139. Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Tsushima H, Yamanaka K, Sekigawa I, et al. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015 Aug;54(8):1498–506.
 140. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572–81.
 141. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England).* 2016 Oct 22;388(10055):2023–38.
 142. Behrens F, Tak PP, Østergaard M, Stoilov R, Wiland P, Huizinga TW, et al. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1058–64.

143. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1243–52.
144. Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311–6.
145. Guarnieri F. Designing an orally available nontoxic p38 inhibitor with a fragment-based strategy. *Methods Mol Biol*. 2015;1289:211–26.
146. Genovese MC, van der Heijde DM, Keystone EC, Spindler AJ, Benhamou C, Kavanaugh A, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 2 dosing regimens of fostamatinib in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2120–8.
147. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49–62.
148. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295.
149. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):38–43.
150. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Feb 8;4:18001.
151. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104–12.
152. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303–7.
153. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LTH, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578–85.
154. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481–94.
155. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug 1;49(8):1483–9.
156. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: Overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Care Res*. 2005;53(5):697–702.
157. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos G a M. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(4):578–85.
158. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, et al.

- The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S96-103.
159. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783–8.
 160. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. 2009;49(1):15–24.
 161. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):469–80.
 162. Smitten AL, Simon T a, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R45.
 163. Baecklund E, Sundström C, Ekblom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: Increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1543–50.
 164. Iain M.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;36(7 Suppl):5–8.
 165. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec;11(2):123–31.
 166. Theander L, Nyhäll-Wåhlin B-M, Nilsson J-Å, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol.* 2017 Jul;44(7):981–7.
 167. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep 1;69(9):1580–8.
 168. Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1977 Jun;36(3):274–5.
 169. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28(3 Suppl 59):S18-27.
 170. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the “gold standard” for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jun;39 Suppl 1(suppl_1):9–16.
 171. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977 Jul 30;18(4):481–91.
 172. Sharp JT. Measurement of structural abnormalities in arthritis using radiographic images. *Radiol Clin North Am.* 2004 Jan;42(1):109–19.
 173. Dias EM, Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, van der Heijde D. Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the

- Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct 29;67(3):375–9.
174. Schirmer C, Scheel AK, Althoff CE, Schink T, Eshed I, Lembcke A, et al. Diagnostic quality and scoring of synovitis, tenosynovitis and erosions in low-field MRI of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional MRI. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep 19;66(4):522–9.
175. ØSTERGAARD M, BØYESEN P, ESHED I, GANDJBAKHCH F, LILLEGRAVEN S, BIRD P, et al. Development and Preliminary Validation of a Magnetic Resonance Imaging Joint Space Narrowing Score for Use in Rheumatoid Arthritis: Potential Adjunct to the OMERACT RA MRI Scoring System. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):2045–50.
176. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H, et al. Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2006 May 25;65(12):1658–60.
177. Lai K-L, Chen D-Y, Wen M-C, Chen Y-M, Hung W-T, Chen Y-H, et al. What does power Doppler signal indicate in rheumatoid synovitis? A point of view from synovial histopathology. *J Chinese Med Assoc.* 2018 Apr;81(4):383–6.
178. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 23(6):881–4.
179. Robitaille P, Zvaifler NJ, Tan EM. Antinuclear antibodies and nuclear antigens in rheumatoid synovial fluids. *Clin Immunol Immunopathol.* 1973 Apr;1(3):385–97.
180. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2000 Jun;39(suppl_1):24–9.
181. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315–24.
182. van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJW. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004 Jun;3 Suppl 1:S17-9.
183. Schuerwegh AJM, Roos J, Bajema IM, Voort EIH Van Der, Huizinga TWJ, Toes REM. Retraction for Schuerwegh et al., Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(50):1073.
184. Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3):498–504.
185. Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006 Jan 1;45(1):20–5.
186. VISSER H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Feb;19(1):55–72.

187. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3702–11.
188. Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. *Western Consortium of Practicing Rheumatologists. J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2324–31.
189. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):891–7.
190. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727–35.
191. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1190–6.
192. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):3–6.
193. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 1;70(3):404–13.
194. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 3;70(3):404–13.
195. Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1702–5.
196. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3–15.
197. Strand V, Crawford B, Singh J, Choy E, Smolen JS, Khanna D. Use of “spidergrams” to present and interpret SF-36 health-related quality of life data across rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec 1;68(12):1800–4.
198. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):123–30.
199. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients’ perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable,

- ignored. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct 15;53(5):697–702.
200. Kwan YH, Koh ET, Leong KP, Wee H-L, Tan Tock Seng Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between helplessness, disability, and disease activity with health-related quality of life among rheumatoid arthritis patients in a multiethnic Asian population. *Rheumatol Int*. 2014 Aug 9;34(8):1085–93.
 201. Karimi S, Yarmohammadian MH, Shokri A, Mottaghi P, Qolipour K, Kordi A, et al. Predictors and effective factors on quality of life among Iranian patients with rheumatoid arthritis. *Mater Sociomed*. 2013;25(3):158–62.
 202. Scott IC, Ibrahim F, Lewis CM, Scott DL, Strand V. Impact of intensive treatment and remission on health-related quality of life in early and established rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2016 Aug 26;2(2):e000270.
 203. Gerhold K, Richter A, Schneider M, Bergerhausen H-J, Demary W, Liebhaber A, et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1858–66.
 204. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):154–9.
 205. Clínica Mayo. <https://www.mayoclinic.org>.
 206. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel P-M, et al. HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):892–901.
 207. Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol*. 1989 May;16(5):631–4; discussion 634–6.
 208. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb 11;11(2):110–8.
 209. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr 1;53(4):650–7.
 210. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441–76.
 211. Khan MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Feb 1;19(2):9.
 212. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun Rev*. 2009 Mar;8(5):420–5.
 213. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol*. 28(3):333–40.
 214. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology

- changing? *Arthritis Rheum.* 1992 Dec;35(12):1476–82.
215. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec 15;53(6):850–5.
216. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1823–8.
217. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59(11):883–6.
218. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Harris JR, Junker P. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol.* 2008 Jan 12;37(2):120–6.
219. de BLECOURT J, POLMAN A, de BLECOURT-MEINDERSMA T, Erlee TJD, Drion EF. Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1961 Sep 1;20(3):215–20.
220. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet (London, England).* 1973 Apr 28;1(7809):904–7.
221. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 1973 Apr 5;288(14):704–6.
222. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum.* 1983 Dec;26(12):1460–4.
223. Tam L-S, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Jul 1;6(7):399–405.
224. Gorga JC, Madden DR, Prendergast JK, Wiley DC, Strominger JL. Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of the human major histocompatibility antigen HLA-B27. *Proteins Struct Funct Genet.* 1992 Jan;12(1):87–90.
225. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell.* 1992 Sep 18;70(6):1035–48.
226. Van Kaer L. Major histocompatibility complex class I-restricted antigen processing and presentation. *Tissue Antigens.* 2002 Jul;60(1):1–9.
227. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum.* 1995 Nov;38(11):1672–7.
228. May E, Dulphy N, Frauendorf E, Duchmann R, Bowness P, Lopez de Castro JA, et al. Conserved TCR beta chain usage in reactive arthritis; evidence for selection by a putative HLA-B27-associated autoantigen. *Tissue Antigens.* 2002

- Oct;60(4):299–308.
229. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett.* 2007 Jan;108(1):27–33.
 230. Benjamin R, Parham P. HLA-B27 and disease: a consequence of inadvertent antigen presentation? *Rheum Dis Clin North Am.* 1992 Feb;18(1):11–21.
 231. D'amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 1995 Nov;25(11):3199–201.
 232. Ostermeir K, Springer S, Zacharias M. Coupling between side chain interactions and binding pocket flexibility in HLA-B*44:02 molecules investigated by molecular dynamics simulations. *Mol Immunol.* 2015 Feb;63(2):312–9.
 233. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8+ T-cell autoreactivity to an HLA-B27–restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest.* 2000 Jul 1;106(1):47–53.
 234. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 May;64(5):722–9.
 235. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol.* 1999 May 1;162(9):5045–8.
 236. Wong-Baeza I, Ridley A, Shaw J, Hatano H, Rysnik O, McHugh K, et al. KIR3DL2 binds to HLA-B27 dimers and free H chains more strongly than other HLA class I and promotes the expansion of T cells in ankylosing spondylitis. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3216–24.
 237. Giles J, Shaw J, Piper C, Wong-Baeza I, McHugh K, Ridley A, et al. HLA-B27 homodimers and free H chains are stronger ligands for leukocyte Ig-like receptor B2 than classical HLA class I. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12):6184–93.
 238. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol.* 2011 Feb 15;186(4):2672–80.
 239. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:277–85.
 240. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep;60(9):2633–43.
 241. Zhao L, Fong Y, Granfors K, Gu J, Yu D. Identification of cytokines that might enhance the promoter activity of HLA-B27. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):862–8.
 242. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):571–91.
 243. Chapman DC, Williams DB. ER quality control in the biogenesis of MHC class I molecules. *Semin Cell Dev Biol.* 2010 Jul;21(5):512–9.

244. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Feb;42(2):123–7.
245. Kanaseki T, Blanchard N, Hammer GE, Gonzalez F, Shastri N. ERAAP Synergizes with MHC Class I Molecules to Make the Final Cut in the Antigenic Peptide Precursors in the Endoplasmic Reticulum. *Immunity.* 2006 Nov;25(5):795–806.
246. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov;39(11):1329–37.
247. Yan J, Parekh V V., Mendez-Fernandez Y, Olivares-Villagómez D, Dragovic S, Hill T, et al. In vivo role of ER-associated peptidase activity in tailoring peptides for presentation by MHC class Ia and class Ib molecules. *J Exp Med.* 2006 Mar 20;203(3):647–59.
248. Turner MJ, DeLay ML, Bai S, Klenk E, Colbert RA. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: Implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):215–23.
249. Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jul;20(4):392–7.
250. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion.* 3(1):15–26.
251. Smith JA, Turner MJ, DeLay ML, Klenk EI, Sowders DP, Colbert RA. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic IFN- β induction via X-box binding protein 1. *Eur J Immunol.* 2008 May;38(5):1194–203.
252. Colbert RA. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Mol Med Today.* 2000 Jun;6(6):224–30.
253. Gu J, Rihl M, Märker-Hermann E, Baeten D, Kuipers JG, Song YW, et al. Clues to pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles. *J Rheumatol.* 2002 Oct;29(10):2159–64.
254. Robinson WP, Van Der Linden SM, Khan MA, Rentsch H-U, Cats A, Russell A, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1135–41.
255. van Gaalen FA, Verduijn W, Roelen DL, Böhringer S, Huizinga TWJ, van der Heijde DM, et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):974–8.
256. Reveille JD, Zhou X, Lee M, Weisman MH, Yi L, Gensler LS, et al. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):66–73.

257. Wei JCC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul 4;43(7):839–42.
258. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1672–7.
259. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun*. 2015 May 21;6(1):7146.
260. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Association of HLA-A2 with uveitis in HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 8(2):295–8.
261. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <https://www.mskcc.org>.
262. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*. 2011 Jul 10;43(8):761–7.
263. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007 Nov 21;39(11):1329–37.
264. Chang S-C, Momburg F, Bhutani N, Goldberg AL. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a “molecular ruler” mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Nov 22;102(47):17107–12.
265. Martín-Esteban A, Sanz-Bravo A, Guasp P, Barnea E, Admon A, López de Castro JA. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype on the HLA-B*27 peptidome. *J Autoimmun*. 2017 May;79:28–38.
266. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010 Nov 17;42(11):985–90.
267. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet’s disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013 Feb 6;45(2):202–7.
268. Nguyen TT, Chang S-C, Evnouchidou I, York IA, Zikos C, Rock KL, et al. Structural basis for antigenic peptide precursor processing by the endoplasmic reticulum aminopeptidase ERAP1. *Nat Struct Mol Biol*. 2011 May 10;18(5):604–13.

269. Kochan G, Krojer T, Harvey D, Fischer R, Chen L, Vollmar M, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 10;108(19):7745–50.
270. Zhang Z, Ciccica F, Zeng F, Guggino G, Yee K, Abdullah H, et al. Brief Report: Functional Interaction of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2 and HLA-B27 Activates the Unfolded Protein Response. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017 May 26;69(5):1009–15.
271. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013 Jul 9;45(7):730–8.
272. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Feb 10;42(2):123–7.
273. Vecellio M, Cortes A, Roberts AR, Ellis J, Cohen CJ, Knight JC, et al. Evidence for a second ankylosing spondylitis-associated *RUNX3* regulatory polymorphism. *RMD open*. 2018 Feb 8;4(1):e000628.
274. Cho S-M, Jung S-H, Chung Y-J. A Variant in *RUNX3* Is Associated with the Risk of Ankylosing Spondylitis in Koreans. *Genomics Inform*. 2017;15(2):65.
275. Su W, Du L, Liu S, Deng J, Cao Q, Yuan G, et al. ERAP1/ERAP2 and *RUNX3* polymorphisms are not associated with ankylosing spondylitis susceptibility in Chinese Han. *Clin Exp Immunol*. 2018 Jul;193(1):95–102.
276. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013 Jul 9;45(7):730–8.
277. Wu M, Chen M, Ma Y, Yang J, Han R, Yuan Y, et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 Jun;481:177–83.
278. Lee E-J, Kim S-M, Choi B, Kim E-Y, Chung Y-H, Lee E-J, et al. Interleukin-32 Gamma Stimulates Bone Formation by Increasing miR-29a in Osteoblastic Cells and Prevents the Development of Osteoporosis. *Sci Rep*. 2017 Feb 12;7(1):40240.
279. Edmunds L, Elswood J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. *J Rheumatol*. 1991 May;18(5):696–8.
280. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonoscopy Findings in Seronegative Spondylarthropathies. *Rheumatology*. 1988 Aug 18;XXVII(suppl 2):95–105.
281. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet*. 2013 Sep 6;14(9):661–73.
282. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology*. 1996

- Jun;110(6):1696–703.
283. Ciccía F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1123–32.
 284. Ciccía F, Alessandro R, Rizzo A, Accardo-Palumbo A, Raimondo S, Raiata F, et al. Macrophage phenotype in the subclinical gut inflammation of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan 1;53(1):104–13.
 285. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994 Dec 1;180(6):2359–64.
 286. Costello M-E, Ciccía F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):686–91.
 287. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Feb 6;12(2):81–91.
 288. Tito RY, Cypers H, Joossens M, Varkas G, Van Praet L, Glorieus E, et al. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017 Jan;69(1):114–21.
 289. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1614–22.
 290. Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akileswaran L, Stauffer P, et al. HLA-B27 and Human β 2-Microglobulin Affect the Gut Microbiota of Transgenic Rats. Bereswill S, editor. *PLoS One*. 2014 Aug 20;9(8):e105684.
 291. Asquith M, Davin S, Stauffer P, Michell C, Janowitz C, Lin P, et al. Intestinal Metabolites Are Profoundly Altered in the Context of HLA-B27 Expression and Functionally Modulate Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1984–95.
 292. Asquith MJ, Stauffer P, Davin S, Mitchell C, Lin P, Rosenbaum JT. Perturbed Mucosal Immunity and Dysbiosis Accompany Clinical Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016 Sep;68(9):2151–62.
 293. Asquith M, Sternes PR, Costello M-E, Karstens L, Diamond S, Martin TM, et al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019 Oct 12;71(10):1642–50.
 294. BENJAMIN M, McGONAGLE D. Basic Concepts of Enthesis Biology and Immunology. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug 1;83(0):12–3.
 295. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the entheses–bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA–B27–associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):224–33.
 296. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d’Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1466–72.

297. Buschiazzo EA, Schneeberger EE, Sommerfleck FA, Ledesma C, Citera G. Mortality in patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *Clin Rheumatol*. 2016 Sep 4;35(9):2229–33.
298. Baeten D, Kruithof E, Breban M, Tak PP. Spondylarthritis in the absence of B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):730–3.
299. Nocturne G, Dougados M, Constantin A, Richez C, Sellam J, Simon A, et al. Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb 1;69(2):471–2.
300. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Köhler D, Zacher J, Stein H, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: Evaluation of the bone–cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):1805–13.
301. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Ehardt H, Grozdanovic Z, Köhler D, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2845–51.
302. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):713–20.
303. Breban M, Fernández-Sueiro JL, Richardson JA, Hadavand RR, Maika SD, Hammer RE, et al. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 1996 Jan 15;156(2):794–803.
304. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med*. 1993 Nov 1;178(5):1607–16.
305. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990 Nov 30;63(5):1099–112.
306. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003 Jan 15;170(2):1099–105.
307. Taurog JD, Maika SD, Satumtira N, Dorris ML, McLean IL, Yanagisawa H, et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunol Rev*. 1999 Jun;169:209–23.
308. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human β 2 -microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1977–84.
309. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb 7;13(2):145–9.

310. Cherrier M, Eberl G. The development of LT α i cells. *Curr Opin Immunol*. 2012 Apr;24(2):178–83.
311. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR γ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell*. 2006 Sep;126(6):1121–33.
312. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R, Rizzo A, Principe S, Peralta S, et al. Interleukin-22 and interleukin-22-producing NKp44+ natural killer cells in subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1869–78.
313. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardina A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1739–47.
314. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014 Apr;134(4):984–91.
315. Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Li Z, Coles M, Marzo-Ortega H, et al. Brief Report: Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017 Sep;69(9):1816–22.
316. Forkel M, Mjösberg J. Dysregulation of Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Oct 19;16(10):73.
317. Paustian AMS, Paez-Cortez J, Bryant S, Westmoreland S, Waegell W, Kingsbury G. Continuous IL-23 stimulation drives ILC3 depletion in the upper GI tract and, in combination with TNF α , induces robust activation and a phenotypic switch of ILC3. Fritz JH, editor. *PLoS One*. 2017 Aug 8;12(8):e0182841.
318. CUVELIER CA, WEVER N, MIELANTS H, VOS M, VEYS EM, ROELS H. Expression of T cell receptors $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ in the ileal mucosa of patients with Crohn's disease and with spondylarthropathy. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jun 28;90(2):275–9.
319. Jansen DTSL, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TWJ, van der Heijde D, Toes REM, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr 1;54(4):728–35.
320. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J, Smith M, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive γ/δ T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1420–9.
321. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J, Smith M, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive γ/δ T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1420–9.

322. Venken K, Jacques P, Mortier C, Labadia ME, Decruy T, Coudenys J, et al. ROR γ t inhibition selectively targets IL-17 producing iNKT and $\gamma\delta$ -T cells enriched in Spondyloarthritis patients. *Nat Commun.* 2019 Dec 2;10(1):9.
323. Chiba A, Murayama G, Miyake S. Mucosal-Associated Invariant T Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018 Jun 11;9.
324. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014 Oct 19;14(10):667–85.
325. Hayashi E, Chiba A, Tada K, Haga K, Kitagaichi M, Nakajima S, et al. Involvement of Mucosal-associated Invariant T cells in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1695–703.
326. Sugimoto C, Konno T, Wakao R, Fujita H, Fujita H, Wakao H. Mucosal-associated invariant T cell is a potential marker to distinguish fibromyalgia syndrome from arthritis. Sandberg JK, editor. *PLoS One.* 2015 Apr 8;10(4):e0121124.
327. Toussiroit É, Laheurte C, Gaugler B, Gabriel D, Saas P. Increased IL-22- and IL-17A-Producing Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Peripheral Blood of Patients With Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol.* 2018 Jul 13;9:1610.
328. Cho Y-N, Kee S-J, Kim T-J, Jin HM, Kim M-J, Jung H-J, et al. Mucosal-Associated Invariant T Cell Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2014 Oct 15;193(8):3891–901.
329. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghouth I, Lawson D, Karki S, Avvaru N, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2124–32.
330. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, Zelder C, Gay RE, Michel BA, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug 1;68(8):1334–9.
331. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in Spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):221.
332. Lories RJU, Luyten FP. Bone Morphogenetic Protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Jun;16(3):287–98.
333. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest.* 2005 Jun 1;115(6):1571–9.
334. Schett G, Zwerina J, David J-P. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008 Sep;4(9):473–80.
335. Feldmann M, Maini SRN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008 Jun;223(1):7–19.
336. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11(28):1–158, iii–iv.
337. Goh L, Samanta A. A systematic medline analysis of therapeutic approaches in

- ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 Aug 28;29(10):1123–35.
338. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):442–52.
339. Heijde D van der, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, Tubergen A van, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3063–70.
340. Schett G, Landewe R, van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan 12;66(6):709–11.
341. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1324–31.
342. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R127.
343. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb;117(2):244–79.
344. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015 Jul 9;1:15013.
345. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jun 20;13(3):R95.
346. F. Andrés Chahín CCV. The evaluation and management of “facetogenic back pain.” *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2014;25((5)):776–9.
347. Lubberts E, Joosten LAB, Oppers B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJJ, Kolls JK, et al. IL-1-Independent Role of IL-17 in Synovial Inflammation and Joint Destruction During Collagen-Induced Arthritis. *J Immunol.* 2001 Jul 15;167(2):1004–13.
348. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Helsen MM, Di Padova FE, et al. Blocking of Interleukin-17 during Reactivation of Experimental Arthritis Prevents Joint Inflammation and Bone Erosion by Decreasing RANKL and Interleukin-1. *Am J Pathol.* 2005 Jul;167(1):141–9.
349. Huang H, Kim HJ, Chang E-J, Lee ZH, Hwang SJ, Kim H-M, et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling. *Cell Death Differ.* 2009 Oct 19;16(10):1332–43.
350. Tok MN, Duivenvoorde LM, Kramer I, Ingold P, Pfister S, Roth L, et al. Interleukin-17A Inhibition Diminishes Inflammation and New Bone Formation in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Apr 18;71(4):612–

- 25.
351. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12. *Immunity*. 2000 Nov;13(5):715–25.
 352. Tan ZY, Bealgey KW, Fang Y, Gong YM, Bao S. Interleukin-23: immunological roles and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Apr;41(4):733–5.
 353. Becker C, Wirtz S, Blessing M, Pirhonen J, Strand D, Bechthold O, et al. Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest*. 2003 Sep 1;112(5):693–706.
 354. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):955–65.
 355. Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, Velasco J, Baillet AC, Ruutu M, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial β -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014 Jul;66(7):1755–67.
 356. Awasthi A, Riol-Blanco L, Jäger A, Korn T, Pot C, Galileos G, et al. Cutting edge: IL-23 receptor gfp reporter mice reveal distinct populations of IL-17-producing cells. *J Immunol*. 2009 May 15;182(10):5904–8.
 357. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76.
 358. Cuthbert RJ, Watad A, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Loughenbury P, Khan A, et al. Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1559–65.
 359. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul;14(4):337–41.
 360. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998 Oct;352(9134):1137–40.
 361. Cawley MI, Chalmers TM, Kellgren JH, Ball J. Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1972 Sep;31(5):345–58.
 362. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat*. 2001 Nov;199(Pt 5):503–26.
 363. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57–70.
 364. Vosse D, Feldtkeller E, Erendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004 Oct;31(10):1981–5.
 365. Varkas G, Vastesaegeer N, Cypers H, Colman R, Renson T, Praet L Van, et al. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not

- Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct;70(10):1588–96.
366. Prati C, Demougeot C, Guillot X, Sondag M, Verhoeven F, Wendling D. Vascular involvement in axial spondyloarthropathies. *Jt Bone Spine*. 2019 Mar;86(2):159–63.
367. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care Clin Off Pract*. 2018 Jun;45(2):271–87.
368. Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 Aug;16(3):551–79.
369. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Spinal ankylosing spondylitis: a variant form of ankylosing spondylitis or a distinct disease entity? *Ann Rheum Dis*. 1985 Jun 1;44(6):368–71.
370. Salaffi F, Carotti M, Garofalo G, Giuseppetti GM, Grassi W. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. *Clin Exp Rheumatol*. 25(1):67–74.
371. Huang JX, Chung HY, Chui ETF, Lee KH, Chan SCW, Tsang HHL, et al. Intensity of spinal inflammation is associated with radiological structural damage in patients with active axial spondyloarthritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2020 Jan 1;4(1):rkz049.
372. D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur J-L, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):523–33.
373. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL, Jimenez-Gil F, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1995 Nov;22(11):2120–5.
374. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus*. 2008 Jan;24(1):E12.
375. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in Mortality From Acute Myocardial Infarction in Successive Incidence and Birth Cohorts of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation*. 2004 Sep 28;110(13):1774–9.
376. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
377. Amor B, Dougados M MM. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;Feb(57(2)):85–9.
378. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct 10;34(10):1218–27.
379. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society

- classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):777–83.
380. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):770–6.
381. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology*. 2009 Jan 30;48(4):404–9.
382. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Ciscal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. *Jt Bone Spine*. 2000 Dec;67(6):516–20.
383. Mulero J, Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- α en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005 Jun;1(1):32–7.
384. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov;63(S11):S47–58.
385. Kotsis K, Voulgari P V, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Dec 5;14(6):857–72.
386. Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, Berrada KR, Abouqal R, Bahiri R, et al. Psychological status in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and its relationships with disease parameters and quality of life. *J Clin Rheumatol*. 2011 Dec;17(8):424–8.
387. Wafa hamdi W, Azzouz D, Ghannouchi MM, Haouel M, Kochbati S, Saadellaoui K, et al. Health-related Quality of Life Assessment on 100 Tunisian Patients with Ankylosing Spondylitis using the SF-36 Survey. *Oman Med J*. 2012 Nov 16;27(6):455–60.
388. Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Davis JC, Weisman MH. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: Comparisons with the US population. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr 15;59(4):497–503.
389. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957–70.
390. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study. *Acta Reumatol Port*. 38(3):172–8.
391. Advanced Rheumatology & Arthritis Wellness Center P.

- <http://www.advancedrheumatology.net>.
392. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):554–9.
 393. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jan 12;36(1):14–21.
 394. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Batat E, Zisman D. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel – a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 2;20(1):3.
 395. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Apr;44(2):141–8.
 396. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: Results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):218–24.
 397. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-265.e19.
 398. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016 Apr;68(4):915–23.
 399. Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Rheumatology*. 1996 Dec 1;35(12):1289–91.
 400. O’Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2019 Jun;95:46–50.
 401. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1134–44.
 402. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):50–5.
 403. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 7;17(1):115.
 404. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):155–62.
 405. Ho PYPC, Barton A, Worthington J, Plant D, Griffiths CEM, Young HS, et al. Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug 17;67(5):677–82.

406. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2015 May 5;6(1):6046.
407. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb 1;53(2):233–9.
408. Pollock RA, Abji F, Liang K, Chandran V, Pellett FJ, Virtanen C, et al. Gene Expression Differences between Psoriasis Patients with and without Inflammatory Arthritis. *J Invest Dermatol*. 2015 Feb;135(2):620–3.
409. Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jun 11;14(6):363–71.
410. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, Germain BF, Espinoza LR. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 9(5):719–22.
411. Gilis E, Mortier C, Venken K, Debusschere K, Vereecke L, Elewaut D. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2018 Jun;94:36–9.
412. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol*. 2004 Oct 1;173(7):4273–6.
413. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):672–6.
414. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1091–7.
415. Jon Love T, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1273–7.
416. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):118–26.
417. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 26(5 Suppl 51):S62-5.
418. Buckley C, Cavill C, Taylor G, Kay H, Waldron N, Korendowych E, et al. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2141–4.
419. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):149–53.
420. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol*. 2014 Nov;94(6):627–34.
421. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T

- lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1999 May;26(5):1117–24.
422. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol*. 2001 Feb 15;166(4):2878–86.
423. Curran SA, FitzGerald OM, Costello PJ, Selby JM, Kane DJ, Bresnihan B WR. Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing aut. *J Immunol*. 2004;Feb 1(172(3)):1935–44.
424. Turner SJ, Doherty PC, McCluskey J, Rossjohn J. Structural determinants of T-cell receptor bias in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Dec;6(12):883–94.
425. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:225–74.
426. Kiessling R, Klein E, Wigzell H. “Natural” killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol*. 1975 Feb;5(2):112–7.
427. Lodoen MB, Lanier LL. Viral modulation of NK cell immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2005 Jan;3(1):59–69.
428. Sinkovics JG, Horvath JC. Human natural killer cells: a comprehensive review. *Int J Oncol*. 2005 Jul;27(1):5–47.
429. Morse RH, Séguin R, McCrea EL, Antel JP. NK cell-mediated lysis of autologous human oligodendrocytes. *J Neuroimmunol*. 2001 May 1;116(1):107–15.
430. Linsen L, Somers V, Stinissen P. Immunoregulation of Autoimmunity by Natural Killer T Cells. *Hum Immunol*. 2005 Dec;66(12):1193–202.
431. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From Infection to Autoimmunity. *J Autoimmun*. 2001 May;16(3):175–86.
432. Flodström M, Maday A, Balakrishna D, Cleary MM, Yoshimura A, Sarvetnick N. Target cell defense prevents the development of diabetes after viral infection. *Nat Immunol*. 2002 Apr 1;3(4):373–82.
433. Ashouri E, Dabbaghmanesh MH, Ranjbar Omrani G. Presence of more activating KIR genes is associated with Hashimoto’s thyroiditis. *Endocrine*. 2014 Aug 31;46(3):519–25.
434. Augusto DG, Lobo-Alves SC, Melo MF, Pereira NF, Petzl-Erler ML. Activating KIR and HLA Bw4 Ligands Are Associated to Decreased Susceptibility to Pemphigus Foliaceus, an Autoimmune Blistering Skin Disease. *Zimmer J, editor. PLoS One*. 2012 Jul 2;7(7):e39991.
435. van der Slik AR, Alizadeh BZ, Koeleman BPC, Roep BO, Giphart MJ. Modelling KIR-HLA genotype disparities in type 1 diabetes. *Tissue Antigens*. 2007 Apr;69 Suppl 1:101–5.
436. Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015 Apr;14(4):286–92.
437. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014 Mar;74(4):423–41.

438. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(6):821–31.
439. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, Tak PP, Baeten D. The abundant synovial expression of the RANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):718–29.
440. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003 Mar 15;111(6):821–31.
441. McQueen FM, Dalbeth N, Doyle A. MRI in psoriatic arthritis: insights into pathogenesis and treatment response. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Aug;10(4):303–10.
442. McQueen F, Lassere M, Østergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):207.
443. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κ B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1244–56.
444. Pène J, Chevalier S, Preisser L, Vénéreau E, Guilleux M-H, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol*. 2008 Jun 1;180(11):7423–30.
445. van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, Dijkmans BAC, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006 May 25;65(12):1551–7.
446. Abji F, Pollock RA, Liang K, Chandran V, Gladman DD. Brief Report: CXCL10 Is a Possible Biomarker for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients With Psoriasis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016 Dec;68(12):2911–6.
447. Canete JD, Santiago B, Cantaert T, Sanmarti R, Palacin A, Celis R, et al. Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan 12;66(6):720–6.
448. Fearon U, Griosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):260–8.
449. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology*. 2010 Jul 1;49(7):1399–405.
450. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr;13(4–5):490–5.
451. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the Immune System with Skin and Bone Tissue in Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Clin*

- Rev Allergy Immunol. 2016 Aug 16;51(1):87–99.
452. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb 1;64(2):188–90.
453. Khan M, Schentag C, Gladman DD. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol*. 2003 May;30(5):1022–6.
454. Yocum DE. Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long-term experience. *Rheumatology*. 2004 Jun 1;43(8):992–9.
455. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pérttega-Díaz S, Tasende JAP, Fernández-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):386–92.
456. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):25–31.
457. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2482–91.
458. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):736–40.
459. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233–9.
460. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Northfield Il)*. 2017 Feb 1;17(1):65–70.
461. Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala M V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2167–72.
462. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Feb;36(4):203–9.
463. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1868–72.
464. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J*. 2009 Jun;73(6):977–85.
465. 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):2665–73.
466. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of

- subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1689–94.
467. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701–7.
468. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, Mease PJ, Bøyesen P, Peterfy CG, et al. Validation of the OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) for the Hand and Foot in a Randomized Placebo-controlled Trial. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2473–9.
469. Leung YY, Ogdie A, Orbai A-M, Tillett W, Coates LC, Strand V, et al. Classification and Outcome Measures for Psoriatic Arthritis. *Front Med*. 2018 Sep 6;5:246.
470. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2069–70; author reply 2070.
471. Acosta Felquer ML, Ferreyra Garrott L, Marin J, Catay E, Scolnik M, Scaglioni V, et al. Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep 13;33(9):1323–30.
472. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Gutierrez M. Disease Activity in Psoriatic Arthritis: Comparison of the Discriminative Capacity and Construct Validity of Six Composite Indices in a Real World. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–12.
473. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, Cavill C, Korendowych E, de Vries CS, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1358–61.
474. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1045–50.
475. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Jan;25(1):122–32.
476. Højgaard P, Klokke L, Orbai A-M, Holmsted K, Bartels EM, Leung YY, et al. A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: A GRAPPA-OMERACT initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):654–65.
477. TimJansen, Eric-JanKroot, ArieVanVliet, JanPander M. IMPACT OF APREMILAST ON PSAID CORE COMPONENTS IN PATIENTS WITH A LIMITED NUMBER OF ACTIVE JOINTS: RESULTS FROM THE REAL-WORLD, PROSPECTIVE, MULTICENTRE REWARD STUDY. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:913.
478. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Runday HK,

- Kerstens PJSM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1039–46.
479. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2784–92.
480. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1479–85.
481. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):607–20.
482. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun 1;69(6):964–75.
483. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77.
484. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001 Jul;44(7):1515–24.
485. van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MAM, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1913–9.
486. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1331–9.
487. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):75–85.
488. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):27–34.
489. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al.

- 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948–59.
490. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):702–10.
491. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A, Early Rheumatoid Arthritis Network. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May 1;50(5):926–31.
492. Chaves Chaparro LM, Salvatierra Ossorio J, Raya Álvarez E. [Predictors of response to biologic therapies in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011 Mar;7(2):141–4.
493. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79.
494. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marenco de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. [Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*. 2010 Jan;6(1):23–36.
495. Van Hauwermeiren F, Vandembroucke RE, Libert C. Treatment of TNF mediated diseases by selective inhibition of soluble TNF or TNFR1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Oct;22(5–6):311–9.
496. Eskandary F, Dürr M, Budde K, Doberer K, Reindl-Schwaighofer R, Waiser J, et al. Clazakizumab in late antibody-mediated rejection: study protocol of a randomized controlled pilot trial. *Trials*. 2019 Dec 11;20(1):37.
497. Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies. *Drugs of Today*. 2018 Mar;54(3):219.
498. Thorne C, Takeuchi T, Karpouzas GA, Sheng S, Kurrasch R, Fei K, et al. Investigating sirukumab for rheumatoid arthritis: 2-year results from the phase III SIRROUND-D study. *RMD Open*. 2018 Nov 16;4(2):e000731.
499. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7;annrheumdis-2019-216656.
500. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VMM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):979–84.
501. Smolen JS, Burmester G-R, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid

- arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* (London, England). 2016 Dec 3;388(10061):2763–74.
502. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113–36.
503. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1102–7.
504. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* (London, England). 2016 Jul 16;388(10041):239–47.
505. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):28–38.
506. J S, F B, D H, X M, J M, F G, et al. Sustainability of TNF-blocker Tapering in Rheumatoid Arthritis Over 3 Years: Long-Term Follow-Up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker Injections in Rheumatoid Arthritis Study) Randomised Controlled Trial. *RMD open*. 2017;3(2).
507. CA B, N van H, FH van den H, J F, RF van V, JW B, et al. Long-term Outcomes After Disease Activity-Guided Dose Reduction of TNF Inhibition in Rheumatoid Arthritis: 3-year Data of the DRESS Study - A Randomised Controlled Pragmatic Non-Inferiority Strategy Trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10).
508. F I, B L-C, CJ D, A B, MH M, JB G, et al. Optimizing Treatment With Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis-A Proof of Principle and Exploratory Trial: Is Dose Tapering Practical in Good Responders? *Rheumatology* (Oxford). 2017;56(11).
509. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song I-H, Hermann K-G, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438–43.
510. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756–65.
511. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019

- Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct 22;71(10):1599–613.
512. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004 Aug;31(8):1568–74.
513. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford).* 2002 Nov 1;41(11):1330–2.
514. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar 1;66(3):419–21.
515. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1340–7.
516. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative Efficacy of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Bayesian Network Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2018 Apr;45(4):481–90.
517. Kiwalkar S, Beier S, Deodhar A. Ixekizumab for treating ankylosing spondylitis. *Immunotherapy.* 2019 Oct;11(15):1273–82.
518. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs.* 2019 Mar 22;79(4):433–43.
519. Arends S, van der Veer E, Kamps FBS, Houtman PM, Bos R, Bootsma H, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF- α blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 33(2):174–80.
520. Cantini F, Niccoli Laura L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini Carlotta C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biol Targets Ther.* 2013 Jan;7:1.
521. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. *J Rheumatol.* 2015 Jul;42(7):1177–85.
522. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová Š, Jarošová K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):96–102.
523. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Kriekaert CLM, Turk S, Navarro-Compán V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of

- Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *J Rheumatol*. 2015 Sep;42(9):1638–46.
524. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2017 Jan 11;kew390.
525. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):537–44.
526. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1422–30.
527. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int*. 2016 May 18;36(5):603–12.
528. Vanessa Ocampo D DG. Psoriatic arthritis. *F1000 Fac Rev*. 2019;8:1665.
529. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79–87.
530. 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 Jun;73(6):1000–6.
531. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun;389(10086):2317–27.
532. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1065–73.
533. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 6;10.
534. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018 Jun;391(10136):2213–24.
535. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018

- Dec;392(10162):2367–77.
536. Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution Mechanisms of Therapeutic Monoclonal Antibodies in Health and Disease. *AAPS J.* 2010 Mar 19;12(1):33–43.
 537. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Pharm Sci.* 2004 Nov;93(11):2645–68.
 538. Dirks NL, Meibohm B. Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Oct;49(10):633–59.
 539. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V, et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Jul;78(1):118–28.
 540. Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population Pharmacokinetics of Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) in Rheumatoid Arthritis Patients During a Phase II Clinical Trial. *J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;45(7):792–801.
 541. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: A pilot study. *Clin Ther.* 2003 Jun;25(6):1700–21.
 542. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini JC, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF- α monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2007 Mar;47(3):383–96.
 543. Frey N, Grange S, Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;50(7):754–66.
 544. Hu C, Xu Z, Zhang Y, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. Population Approach for Exposure-Response Modeling of Golimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2011 May;51(5):639–48.
 545. Lubrano E, Spadaro A. Certolizumab: efficacy and safety profile of a novel pegylated TNF- α blocking agent. *Acta Biomed.* 2011 Apr;82(1):26–34.
 546. Tabrizi MA, Tseng C-ML, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today.* 2006 Jan;11(1–2):81–8.
 547. Coffey GP, Stefanich E, Palmieri S, Eckert R, Padilla-Eagar J, Fielder PJ, et al. In vitro internalization, intracellular transport, and clearance of an anti-CD11a antibody (Raptiva) by human T-cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Sep;310(3):896–904.
 548. Mager DE, Jusko WJ. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001 Dec;28(6):507–32.
 549. Gibiansky L, Gibiansky E. Target-mediated drug disposition model: approximations, identifiability of model parameters and applications to the population pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of biologics. *Expert*

- Opin Drug Metab Toxicol. 2009 Jul 8;5(7):803–12.
550. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration–effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 2005 Sep 24;5(sup1):S37–47.
551. Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, Vignault C, Watier H, Lequerré T, et al. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Feb;79(2):286–97.
552. Danis VA, Franic GM, Rathjen DA, Laurent RM, Brooks PM. Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: results of a double blind trial with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 1992 Aug 1;51(8):946–50.
553. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):513–8.
554. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3782–9.
555. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 May 1;64(5):704–7.
556. MAINI RN, ELLIOTT MJ, BRENNAN EM, WILLIAMS RO, CHU CQ, PALEOLOG E, et al. Monoclonal anti-TNFalpha Antibody as a Probe of Pathogenesis and Therapy of Rheumatoid Disease. *Immunol Rev.* 1995 Apr;144(1):195–223.
557. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1552–63.
558. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;11(3):286–92.
559. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of Anti-TNF Agents During Pregnancy and Breastfeeding in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1426–38.
560. van den Bemt BJF, den Broeder AA, Wolbink GJ, Hekster YA, van Riel PLCM, Benraad B, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusion cycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Jan 13;12(1):12.
561. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann*

- Rheum Dis. 2007 Jul 2;66(7):921–6.
562. Krieckaert CLM, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010 Oct 20;12(5):217.
563. van Schouwenburg PA, Krieckaert CL, Rispens T, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1680–6.
564. Ungar B, Chowder Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1258–64.
565. Stepensky D. Local versus systemic anti-tumour necrosis factor- α effects of adalimumab in rheumatoid arthritis: pharmacokinetic modelling analysis of interaction between a soluble target and a drug. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Jul 1;51(7):443–55.
566. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association With Disease Activity and Treatment Failure During Long-term Follow-up. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1460.
567. Bender NK, Heilig CE, Dröll B, Wohlgemuth J, Armbruster F-P, Heilig B. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan 11;27(3):269–74.
568. Sáez Belló M, Llopis Salvia P, Alegre Sancho JJ, Paredes Arquiola JM, Asencio Muñoz MDC, Climente Martí M. Clinical Utility of Serum Concentrations of Adalimumab as Predictor of Treatment Adherence. *Reumatol Clin*. 2018 Feb 27;
569. Kobayashi S, Harigai M, Mozaffarian N, Pangan AL, Sharma S, Brown LS, et al. A multicenter, open-label, efficacy, pharmacokinetic, and safety study of adalimumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2012 Aug 29;22(4):589–97.
570. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration–effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):513–8.
571. van Kuijk AWR, de Groot M, Stapel SO, Dijkmans BAC, Wolbink GJ, Tak PP. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar 1;69(3):624–5.
572. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, van Kuijk AWR, Rispens T, Wolbink G, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2178–82.
573. N C, V J, B M. Immunogenicity to Therapeutic Proteins: Impact on PK/PD and Efficacy. *AAPS J*. 2012;14(2).
574. Richter WF, Gallati H SC. Animal pharmacokinetics of the tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin fusion protein lenercept and their extrapolation to

- humans. *Drug Metab Dispos.* 1999;27:21–25.
575. M K, AB A, B G, J K, LE K, T M, et al. Theoretical Considerations and Practical Approaches to Address the Effect of Anti-Drug Antibody (ADA) on Quantification of Biotherapeutics in Circulation. *AAPS J.* 2013;15(3).
576. Wang J, Lozier J, Johnson G, Kirshner S, Verthelyi D, Pariser A, et al. Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment. *Nat Biotechnol.* 2008 Aug 7;26(8):901–8.
577. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol.* 2020 Feb 26;11:312.
578. J S, GA H-C, A L, MS Z, C M, JL J, et al. A Novel Strategy to Reduce the Immunogenicity of Biological Therapies. *J Immunol.* 2010;185(1).
579. Gilliland LK, Walsh LA, Frewin MR, Wise MP, Tone M HG, Kioussis D WH. Elimination of the immunogenicity of therapeutic antibodies. *J Immunol.* 1999;162:3663–3671.
580. L L. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies and Fc-fusion Proteins. *Protein Cell.* 2018;9(1).
581. Rosas J, Llinares-Tello F, de la Torre I, Santos-Ramírez C, Senabre-Gallego JM, Valor L, et al. Clinical relevance of monitoring serum levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Clin Exp Rheumatol.* 32(6):942–8.
582. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2015 Aug 18;29(4):241–58.
583. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Aug 12;173(15):1416–28.
584. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1947–55.
585. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011 Apr 13;305(14):1460–8.
586. Chiu Y-L, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum Adalimumab Concentration and Clinical Remission in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 May;19(6):1112–22.
587. Kobayashi S, Harigai M, Mozaffarian N, Pangan AL, Sharma S, Brown LS, et al. A multicenter, open-label, efficacy, pharmacokinetic, and safety study of adalimumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2012 Aug 29;22(4):589–97.
588. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab

- antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb 2;66(7):921–6.
589. PACCOU J, BACLÉ-BOUTRY M-A, SOLAU-GERVAIS E, BELE-PHILIPPE P, FLIPO R-M. Dosage Adjustment of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor in Ankylosing Spondylitis Is Effective in Maintaining Remission in Clinical Practice. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1418–23.
590. Den Broeder AA, Creemers MCW, van Gestel AM, van Riel PLCM. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jun;41(6):638–42.
591. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381–90.
592. Bartelds GM, de Groot E, Nurmohamed MT, Hart MHL, van Eede PH, Wijbrandts CA, et al. Surprising negative association between IgG1 allotype disparity and anti-adalimumab formation: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R221.
593. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2541–2.
594. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov 1;68(11):1787–8.
595. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug 19;27(8):1021–8.
596. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink G-J, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011 Sep 30;372(1–2):196–203.
597. van Schouwenburg PA, Krieckaert CL, Nurmohamed M, Hart M, Rispens T, Aarden L, et al. IgG4 production against adalimumab during long term treatment of RA patients. *J Clin Immunol*. 2012 Oct 24;32(5):1000–6.
598. l’Ami MJ, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Vollenhoven RF, Rispens T, Boers M, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):484–7.
599. Chen H-H, Chen D-Y, Chen Y-M, Tang C-H. Is drug discontinuation risk of adalimumab compared with etanercept affected by concomitant methotrexate

- dose in patients with rheumatoid arthritis? *Patient Prefer Adherence*. 2016 Feb;10:123.
600. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350:h1389.
601. Kneepkens EL, Krieckaert CLM, van der Kleij D, Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1825–9.
602. DAIËN CI, DAIËN V, PARUSSINI E, DUPUY A-M, COMBE B, MOREL J. Etanercept Concentration in Patients with Rheumatoid Arthritis and Its Potential Influence on Treatment Decisions: A Pilot Study. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1533–8.
603. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJL, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr 1;68(4):531–5.
604. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):88–91.
605. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 25(1):40–6.
606. Mazilu D, Opreş D, Gainaru C, Iliuta M, Apetrei N, Luca G, et al. Monitoring Drug and Antidrug Levels: A Rational Approach in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Biologic Agents Who Experience Inadequate Response While Being on a Stable Biologic Treatment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–8.
607. Klareskog L, Gaubitz M, Rodríguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 29(2):238–47.
608. O’Rielly DD, Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):623–42.
609. Bek S, Bojesen AB, Nielsen J V, Sode J, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2017 Oct 13;17(5):403–11.
610. Fundación General de la Universidad de Granada. <https://www.fundacionugr.es>.
611. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med*. 2011 Dec;13(12):987–95.
612. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor-

- gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology*. 2007 Jan 1;46(1):93–6.
613. Lee YH, Ji JD, Bae S-C, Song GG. Associations between tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) -308 and -238 G/A polymorphisms and shared epitope status and responsiveness to TNF-alpha blockers in rheumatoid arthritis: a metaanalysis update. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):740–6.
614. Cuchacovich M, Soto L, Edwardes M, Gutierrez M, Llanos C, Pacheco D, et al. Tumour necrosis factor (TNF)alpha -308 G/G promoter polymorphism and TNFalpha levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jan 12;35(6):435–40.
615. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, Barton A, Worthington J, Isaacs JD, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*. 2008 Nov 15;17(22):3532–8.
616. Cuchacovich M, Soto L, Edwardes M, Gutierrez M, Llanos C, Pacheco D, et al. Tumour necrosis factor (TNF) α -308 G/G promoter polymorphism and TNF α levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jan 12;35(6):435–40.
617. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1849–52.
618. Vereecke L, Elewaut D. Tumour necrosis factor: out of my heart! *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr 3;annrheumdis-2018-213118.
619. Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D, et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor α gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1426–30.
620. Kang CP. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005 Feb 3;44(4):547–52.
621. Swierkot J, Bogunia-Kubik K, Nowak B, Bialowas K, Korman L, Gebura K, et al. Analysis of associations between polymorphisms within genes coding for tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors and responsiveness to TNF-alpha blockers in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2015 Mar;82(2):94–9.
622. Miceli-Richard C, Comets E, Verstuyft C, Tamouza R, Loiseau P, Ravaud P, et al. A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):478–84.
623. Jančić I, Šefik-Bukilica M, Živojinović S, Damjanov N, Spasovski V, Kotur N, et al. Influence Of Promoter Polymorphisms Of The Tnf- α (-308g/A) And IL-6 (-174g/C) Genes On Therapeutic Response To Etanercept In Rheumatoid Arthritis. *J Med Biochem*. 2015 Oct 1;34(4):414–21.

624. Tolusso B, Pietrapertosa D, Morelli A, De Santis M, Gremese E, Farina G, et al. IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy. *Pharmacogenomics*. 2006 Jul;7(5):683–95.
625. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, Hernández MV, Pedrero F, Celis R, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):591–6.
626. Sode J, Vogel U, Bank S, Andersen PS, Hetland ML, Loch H, Heegaard NH A V. Genetic Variations in Pattern Recognition Receptor Loci Are Associated with Anti-TNF Response in Patients with Rheumatoid Arthritis. - PubMed - NCBI. *PLoS One*. 2015;Oct 6(10(10)):e0139781.
627. Sode J, Vogel U, Bank S, Andersen PS, Hetland ML, Loch H, et al. Confirmation of an IRAK3 polymorphism as a genetic marker predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2018 Jan 4;18(1):81–6.
628. Montes A, Perez-Pampin E, Narváez J, Cañete JD, Navarro-Sarabia F, Moreira V, Fernández-Nebro A, Del Carmen Ordóñez M, de la Serna AR, Magallares B, Vasilopoulos Y, Sarafidou T, Caliz R, Ferrer MA, Joven B, Carreira P, Gómez-Reino JJ GA. Association of FCGR2A with the response to infliximab treatment of patients with rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;May(24(5)):238–45.
629. Coulthard LR, Taylor JC, Eyre S, Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics II, Robinson JI, Wilson AG, et al. Genetic variants within the MAP kinase signalling network and anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan 1;70(1):98–103.
630. Plant D, Bowes J, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, et al. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):645–53.
631. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, et al. Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. Motsinger-Reif A, editor. *PLoS Genet*. 2013 Mar 28;9(3):e1003394.
632. Umičević Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH, Stahl EA, Toonen EJM, Makkinje RR, et al. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1375–81.
633. Acosta-Colman I, Palau N, Tornero J, Fernández-Nebro A, Blanco F, González-Alvaro I, et al. GWAS replication study confirms the association of PDE3A-SLCO1C1 with anti-TNF therapy response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2013 May;14(7):727–34.
634. Honne K, Hallgrímsdóttir I, Wu C, Sebro R, Jewell NP, Sakurai T, et al. A longitudinal genome-wide association study of anti-tumor necrosis factor response among Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*.

- 2016 Jan 18;18(1):12.
635. Iwaszko M, Świerkot J, Kolossa K, Jeka S, Wiland P, Bogunia-Kubik K. Influence of CD94 and NKG2A variants on susceptibility to rheumatoid arthritis and efficacy of anti-TNF treatment. *Joint Bone Spine*. 2016 Jan;83(1):75–9.
636. Krintel SB, Palermo G, Johansen JS, Germer S, Essioux L, Benayed R, et al. Investigation of single nucleotide polymorphisms and biological pathways associated with response to TNF α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Aug;22(8):577–89.
637. Julià A, Fernandez-Nebro A, Blanco F, Ortiz A, Cañete JD, Maymó J, et al. A genome-wide association study identifies a new locus associated with the response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2016 Apr 21;16(2):147–50.
638. Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima H, Matsuda Y, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics*. 2002 Apr;12(3):183–90.
639. van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, Huizinga TWJ, Haagsma CJ, Giesendorf BAJ, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2525–30.
640. Aggarwal P, Naik S, Mishra KP, Aggarwal A, Misra R. Correlation between methotrexate efficacy & toxicity with C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate gene in rheumatoid arthritis patients on folate supplementation. *Indian J Med Res*. 2006 Nov;124(5):521–6.
641. Kumagai K, Hiyama K, Oyama T, Maeda H KN. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in pat... - PubMed - NCBI. *Int J Mol Med*. 2003;May(11(5)):593–600.
642. Mena JP, Salazar-Páramo M, González-López L, Gámez-Nava JI, Sandoval-Ramirez L, Sánchez JD, et al. Polymorphisms C677T and A1298C in the MTHFR gene in Mexican patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: implication with elevation of transaminases. *Pharmacogenomics J*. 2011 Aug 1;11(4):287–91.
643. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095–103.
644. Berkun Y. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct 1;63(10):1227–31.
645. Boughrara W, Benzaoui A, Aberkane M, Moghtit FZ, Dorgham S, Lardjam-Hetraf A sarah, et al. No correlation between MTHFR c.677 C > T, MTHFR c.1298 A > C, and ABCB1 c.3435 C > T polymorphisms and methotrexate

- therapeutic outcome of rheumatoid arthritis in West Algerian population. *Inflamm Res*. 2017 Jun 15;66(6):505–13.
646. Morgan MD, Al-Shaarawy N, Martin S, Robinson JI, Twigg S, Magdy AA, et al. *MTHFR* functional genetic variation and methotrexate treatment response in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2014 Mar;15(4):467–75.
647. Qiu Q, Huang J, Shu X, Fan H, Zhou Y, Xiao C. Polymorphisms and Pharmacogenomics for the Clinical Efficacy of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Apr 7;7(1):44015.
648. Owen SA, Lunt M, Bowes J, Hider SL, Bruce IN, Thomson W, et al. *MTHFR* gene polymorphisms and outcome of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: analysis of key polymorphisms and meta-analysis of C677T and A1298C polymorphisms. *Pharmacogenomics J*. 2013 Apr 20;13(2):137–47.
649. Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C Polymorphisms of *MTHFR* and the Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Clin Drug Investig*. 2010 Feb;30(2):101–8.
650. Soukup T, Dosedel M, Pavek P, Nekvindova J, Barvik I, Bubancova I, et al. The impact of C677T and A1298C *MTHFR* polymorphisms on methotrexate therapeutic response in East Bohemian region rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2015 Jul 25;35(7):1149–61.
651. Ghodke-Puranik Y, Puranik AS, Shintre P, Joshi K, Patwardhan B, Lamba J, et al. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2015 Dec;16(18):2019–34.
652. Wessels JAM, Kooloos WM, Jonge R De, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Linszen A, et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2830–9.
653. Muralidharan N, Mariaselvam CM, Jain VK, Gulati R, Negi VS. *ATIC* 347C>G gene polymorphism may be associated with methotrexate-induced adverse events in south Indian Tamil rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2016 Feb;17(3):241–8.
654. Sharma S, Das M, Kumar A, Marwaha V, Shankar S, Singh P, et al. Purine biosynthetic pathway genes and methotrexate response in rheumatoid arthritis patients among north Indians. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Oct;19(10):823–8.
655. Salazar J, Moya P, Altés A, Díaz-Torné C, Casademont J, Cerdà-Gabaroí D, et al. Polymorphisms in genes involved in the mechanism of action of methotrexate: are they associated with outcome in rheumatoid arthritis patients? *Pharmacogenomics*. 2014 Jun;15(8):1079–90.
656. Wessels JAM, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007

- Jun;56(6):1765–75.
657. Lee YH, Bae S-C. Association of the ATIC 347 C/G polymorphism with responsiveness to and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2016 Nov 5;36(11):1591–9.
658. Chen Y, Zou K, Sun J, Yang Y, Liu G. Are gene polymorphisms related to treatment outcomes of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2017 Jan;18(2):175–95.
659. Tolusso B, Pietrapertosa D, Morelli A, De Santis M, Gremese E, Farina G, et al. *IL-1B* and *IL-1RN* gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy. *Pharmacogenomics.* 2006 Jul;7(5):683–95.
660. Velarde-de la Cruz EE, Sánchez-Hernández PE, Muñoz-Valle JF, Palafox-Sánchez CA, Ramírez-de los Santos S, Graciano-Machuca O, et al. *KIR2DL2* and *KIR2DS2* as genetic markers to the methotrexate response in rheumatoid arthritis patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016 Jul 3;38(4):303–9.
661. Aslibekyan S, Brown EE, Reynolds RJ, Redden DT, Morgan S, Baggott JE, et al. Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J.* 2014 Feb 2;14(1):48–53.
662. Lima A, Seabra V, Bernardes M, Azevedo R, Sousa H, Medeiros R. Role of Key TYMS Polymorphisms on Methotrexate Therapeutic Outcome in Portuguese Rheumatoid Arthritis Patients. Wang Y, editor. *PLoS One.* 2014 Oct 3;9(10):e108165.
663. Jekic B, Lukovic L, Bunjevacki V, Milic V, Novakovic I, Damnjanovic T, et al. Association of the TYMS 3G/3G genotype with poor response and GGH 354GG genotype with the bone marrow toxicity of the methotrexate in RA patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar 5;69(3):377–83.
664. James HM, Gillis D, Hissaria P, Lester S, Somogyi AA, Cleland LG PS. Common polymorphisms in the folate pathway predict efficacy of combination regimens containing methotrexate and sulfasalazine in early rheumatoid a... - PubMed - NCBI. *J Rheumatol.* 2008;Apr(35(4)):562–71.
665. Chatzikiyriakidou A, Georgiou I, Voulgari P V., Papadopoulos CG, Tzavaras T, Drosos AA. Transcription regulatory polymorphism –43T>C in the 5'-flanking region of *SLC19A1* gene could affect rheumatoid arthritis patient response to methotrexate therapy. *Rheumatol Int.* 2007 Aug 8;27(11):1057–61.
666. Hayashi H, Fujimaki C, Daimon T, Tsuboi S, Matsuyama T, Itoh K. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2009 Jun;34(3):355–61.
667. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Seabra V, Medeiros R. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome. *Pharmacogenomics.* 2016 Oct;17(15):1649–74.

668. Bohanec Grabar P, Leandro-García LJ, Inglada-Pérez L, Logar D, Rodríguez-Antona C, Dolžan V. Genetic variation in the *SLC19A1* gene and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2012 Nov;13(14):1583–94.
669. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, Masolini P, Saracco M, Pellerito R, et al. Long-Term Effects of Rituximab in Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173(1):692–700.
670. Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loët X, Sibilia J, et al. Fcγ receptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):875–7.
671. Fabris M, Quartuccio L, Lombardi S, Benucci M, Manfredi M, Saracco M, et al. Study on the possible role of the -174G>C IL-6 promoter polymorphism in predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2011 Jun 24;62(4).
672. Bohanec Grabar P, Rozman B, Tomšič M, Šuput D, Logar D, Dolžan V. Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Sep 22;64(9):871–6.
673. Camp NJ, Cox A, di Giovine FS, McCabe D, Rich W, Duff GW. Evidence of a pharmacogenomic response to interleukin-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 2005 Sep 2;6(6):467–71.
674. Padyukov L. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun 1;62(6):526–9.
675. Enevold C, Baslund B, Linde L, Josephsen NL, Tarp U, Lindegaard H, et al. Interleukin-6-receptor polymorphisms rs12083537, rs2228145, and rs4329505 as predictors of response to tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Jun;1.
676. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Tumor Necrosis Factor- α Promoter -308/238 Polymorphism Association with Less Severe Disease in Ankylosing Spondylitis is Unrelated to Serum TNF- α and Does Not Predict TNF Inhibitor Response. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1675–82.
677. Schiotis R, Sánchez A, Escudero A, Bartolomé N, Szczypiorska M, Font P, et al. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2014 Jun 15;34(6):793–801.
678. Murdaca G, Negrini S, Magnani O, Penza E, Pellicchio M, Puppo F. Impact of pharmacogenomics upon the therapeutic response to etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Oct 3;16(10):1173–9.
679. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2563–71.
680. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al.

- Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1400–11.
681. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004 May 1;63(5):508–16.
682. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35–45.
683. Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2008;68(5):591–606.
684. Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, Emery P. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Feb 16;43(2):243–4.
685. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):27–35.
686. Laganà B, Picchianti Diamanti A, Ferlito C, Germano V, Migliore A, Cremona A, et al. Imaging progression despite clinical remission in early rheumatoid arthritis patients after etanercept interruption. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Apr;22(2):447–54.
687. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herraiz E, Trovato-López N, Alañón-Plaza E, Bellini MJ, Herranz-Alonso A, et al. Influence on Effectiveness of Early Treatment with Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Pharm Pharm Sci.* 2012 May 21;15(3):355.
688. Agencia Valenciana de Salud. Resolución de la secretaría autonómica de la Agencia Valenciana de Salud de medicamentos biológicos de uso en reumatología y establecimiento de directrices y criterios clínicos de su utilización. 2012 p. 1–44.
689. Theradiag. <https://www.theradiag.com>.
690. Thermofisher. <https://www.thermofisher.com>.
691. Qiagen. <https://www.qiagen.com>.
692. Vargas Guerrero A, Pineda Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Rev colomb Reum.* 2006;13(3):214–27.
693. Toprak H, Kiliç E, Serter A, Kocakoç E, Özgöçmen S. Doppler US in rheumatic diseases with special emphasis on rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Diagnostic Interv Radiol.* 2014;20(1):72–7.

694. Sanofigenzyme. <http://www.sanofigenzyme/das28pcr>.
695. Østergaard M, Lambert RG w. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):301–11.
696. S Garrett. <http://www.basdai.com>. *J Rheumatol*. 1994. p. 2286–91.
697. Laasonen L, Guðbjörnsson B, Ejstrup L, Iversen L, Ternowitz T, Ståhle M, et al. Radiographic development during three decades in a patient with psoriatic arthritis mutilans. *Acta Radiol Open*. 2015;4(7):205846011558809.
698. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es>.
699. Abcam. <https://www.abcam.com>.
700. Fundación del Grupo de Afectados por Esclerosis Múltiple MS. <https://fundaciongaem.org>.
701. Eppendorf.com. <https://www.eppendorf.com>.
702. Ramakers BP, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tasioudis C, Coenen MJH, Kox M, Vermeulen SH, et al. Effects of the 34C>T Variant of the AMPD1 Gene on Immune Function, Multi-Organ Dysfunction, and Mortality in Sepsis Patients. *Shock*. 2015 Dec;44(6):542–7.
703. Wessels JAM, Kooloos WM, De Jonge R, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Linssen A, et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2830–9.
704. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, et al. Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. Moutsinger-Reif A, editor. *PLoS Genet*. 2013 Mar 28;9(3):e1003394.
705. Verweij CL. Anti-TNF therapy in RA—towards personalized medicine? *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar 8;7(3):136–8.
706. Canete JD, Suarez B, Hernandez M V, Sanmarti R, Rego I, Celis R, et al. Influence of variants of Fc receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct 1;68(10):1547–52.
707. LEE YH, JI JD, SONG GG. Associations Between *FCGR3A* Polymorphisms and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2129–35.
708. Balsa A, del Amo J, Blanco F, Caliz R, Silva L, Sanmarti R, et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology*. 2010 Mar;49(3):458–66.
709. 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):1369–76.
710. Schiotis R, Sánchez A, Escudero A, Bartolomé N, Szczypiorska M, Font P, et al. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse

- to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2014 Jun;34(6):793–801.
711. Hee CS, Gun SC, Naidu R, Gupta E, Somnath SD, Radhakrishnan AK. Comparison of single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-10 gene promoter between rheumatoid arthritis patients and normal subjects in Malaysia. *Mod Rheumatol.* 2007;17(5):429–35.
712. Coulthard LR, Taylor JC, Eyre S, Robinson JI, Wilson AG, Isaacs JD, et al. Genetic variants within the MAP kinase signalling network and anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan 1;70(1):98–103.
713. Cuppen BVJ, Welsing PMJ, Sprengers JJ, Bijlsma JWJ, Marijnissen ACA, van Laar JM, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford).* 2016 May;55(5):826–39.
714. López-Rodríguez R, Ferreira-Iglesias A, Lima A, Bernardes M, Pawlik A, Paradowska-Gorycka A, et al. Evaluation of a clinical pharmacogenetics model to predict methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J.* 2018 Jul 8;18(4):539–45.
715. Xiao H, Xu J, Zhou X, Stankovich J, Pan F, Zhang Z, et al. Associations between the genetic polymorphisms of MTHFR and outcomes of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28(5):728–33.
716. Polo Y La Borda J, Szczypiorska M, Bartolomé N, Campos J, Flores-Robles BJ, Sanz J, et al. Clinical and genetic characteristics of ankylosing spondylitis patients with peripheral arthritis at disease onset. *Clin Exp Rheumatol.* 37(2):215–21.
717. Bartolome N, Szczypiorska M, Sanchez A, Sanz J, Juanola-Roura X, Gratacos J, et al. Genetic polymorphisms inside and outside the MHC improve prediction of AS radiographic severity in addition to clinical variables. *Rheumatology.* 2012 Aug 1;51(8):1471–8.
718. Julià A, Rodríguez J, Fernández-Sueiro JL, Gratacós J, Queiró R, Montilla C, et al. *PDE3A-SLCO1C1* locus is associated with response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriatic arthritis. *Pharmacogenomics.* 2014 Nov;15(14):1763–9.
719. Carlton VEH, Hu X, Chokkalingam AP, Schrodi SJ, Brandon R, Alexander HC, et al. PTPN22 Genetic Variation: Evidence for Multiple Variants Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet.* 2005 Oct;77(4):567–81.
720. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007 Jun 7;447(7145):661–78.
721. Plant D, Prajapati R, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD, et al. Replication of association of the *PTPRC* gene with response to anti-tumor necrosis factor therapy in a large UK cohort. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):665–70.
722. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, van der Helm-van Mil AHM,

- Nititham J, et al. *PTPRC* rheumatoid arthritis risk allele is also associated with response to anti-TNF therapy. *Arthritis Rheum.* 2010 Jul;62(7):NA-NA.
723. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. *STAT4* and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):977–86.
724. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, González-Gay MÁ, Balsa A, Pascual-Salcedo D, et al. Association of *STAT4* with rheumatoid arthritis: A replication study in three European populations. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1974–80.
725. 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 Dec 7;12(1):36.
726. O’Rielly DD, Roslin NM, Beyene J, Pope A, Rahman P. TNF- α -308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF- α blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2009 Jun 14;9(3):161–7.
727. Jia Y, Qin HJ, Zhang JX, Liu XL, Li LJ. Association of the tumour necrosis factor- α polymorphisms rs361525 and rs1800629 with susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2013 Dec;38(8):836–44.
728. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, Hernández MV, Pedrero F, Celis R, et al. Effects of polymorphisms in *TRAILR1* and *TNFR1A* on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine.* 2012 Dec;79(6):591–6.
729. Toonen EJM, Coenen MJH, Kievit W, Fransen J, Eijlsbouts AM, Scheffer H, et al. The tumour necrosis factor receptor superfamily member 1b 676T>G polymorphism in relation to response to infliximab and adalimumab treatment and disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug 1;67(8):1174–7.
730. N I, E S, M H, E I, A T, M H, et al. The Influence of Sex on Patients With Rheumatoid Arthritis in a Large Observational Cohort. *J Rheumatol.* 2009;36(3).
731. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(6):35.
732. Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, Le Loet X, Rincheval N, Combe B. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Dec;65(12):1899–906.
733. P C, P T, E DM, GL F, MS C, F S, et al. Challenges in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(7).
734. A A, Y B. Does HLA-B27 Status Influence Ankylosing Spondylitis Phenotype? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018;11.
735. Targońska-Stepniak B. [Rheumatoid arthritis in elderly people]. *Wiad Lek.* 2019;72(9 cz 1):1676–82.

736. E F, MA K, D van der H, S van der L, J B. Age at Disease Onset and Diagnosis Delay in HLA-B27 Negative vs. Positive Patients With Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2).
737. X F, X X, Y S, X L, H L, H H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
738. Texas Heart Institute. <https://www.texasheart.org>.
739. N C, T P. [Prognosis and Functional Outcomes in Patients With Spondyloarthritis]. *Rev Prat.* 2018;68(9).
740. Merino Romero J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Med Integr.* 2002;39(7):325–9.
741. Chandrashekara S, Priyanka BU. Remission in rheumatoid arthritis by different criteria does not converge over the inflammatory markers. *Int J Rheum Dis.* 2013 Jun;16(3):291–6.
742. Simón-Campos JA, Padilla-Hernández RO. [Correlation between C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate with rheumatoid arthritis disease activity]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(6):591–6.
743. G K, MT N, MA G-G, I S, G P, Z K, et al. Rheumatoid Arthritis and Metabolic Syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(11).
744. Robertson J, Porter D, Sattar N, Packard CJ, Caslake M, McInnes I, et al. Interleukin-6 blockade raises LDL via reduced catabolism rather than via increased synthesis: a cytokine-specific mechanism for cholesterol changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1949–52.
745. Feingold KR GC. *The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins.* Endotext South Dartmouth (MA): MDTText.com. 2000;
746. I S, G B, H K, A A, H A, G S, et al. Evaluation of Circulating Endothelial and Platelet Microparticles in Men With Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(3).
747. G H, J S. Pathogenic Role of Platelets in Rheumatoid Arthritis and Systemic Autoimmune Diseases. *Perspectives and Therapeutic Aspects.* *Saudi Med J.* 2016;37(4).
748. Barnabe C, Hazlewood G, Barr S, Martin L. Comparison of radiographic scoring methods in a cohort of RA patients treated with anti-TNF therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2012 May;51(5):878–81.
749. EM D, C L, R L, S F, D van der H. Reliability and Sensitivity to Change of the Simple Erosion Narrowing Score Compared With the Sharp-van Der Heijde Method for Scoring Radiographs in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3).
750. Kim JW, Choi IA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Tofacitinib prevents radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2013 Aug;28(8):1134–8.
751. Micu MC, Fodor D. Concepts in monitoring the treatment in rheumatoid arthritis- the role of musculoskeletal ultrasound. Part I: synovitis. *Med Ultrason.* 2015 Sep;17(3):367–76.
752. Toprak H, Kılıç E, Serter A, Kocakoç E, Özgöçmen S. Doppler US in rheumatic

- diseases with special emphasis on rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(1):72–7.
753. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2622–32.
754. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009 May;44(5):772–6.
755. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815–22.
756. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RGW, Rathmann SS, et al. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014 Mar;66(3):667–73.
757. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Spadaro A, Parsons WJ, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):1006–11.
758. Biagioni BJ, Gladman DD, Cook RJ, Eder L, Wakhlu A, Shen H, et al. Reliability of radiographic scoring methods in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep;66(9):1417–22.
759. van der Heijde D. Erosions versus joint space narrowing in rheumatoid arthritis: what do we know? *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70 Suppl 1:i116-8.
760. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open*. 2015 Jun 9;5(6):e006560.
761. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404–13.
762. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 Nov;35(4):745–57, vii–viii.
763. Min HK, Lee J, Ju JH, Park S-H, Kwok S-K. Predictors of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Health Index in Axial Spondyloarthritis and Comparison of ASAS Health Index between Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Data from the Catholic Axial Spondyloarthritis COhort (CASCO). *J Clin Med*. 2019 Apr 5;8(4).
764. Wilkinson N, Tsakok T, Dand N, Bloem K, Duckworth M, Baudry D, et al.

- Defining the Therapeutic Range for Adalimumab and Predicting Response in Psoriasis: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):115–23.
765. Carrascosa JM, Toro Montecinos M, Ballezá F, Teniente Serra A, Martínez Cáceres E, Ferrándiz C. Correlation between trough serum levels of adalimumab and absolute PASI score in a series of patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018 Mar;29(2):140–4.
766. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Selvaraj F, Princen F, et al. Anti-TNF Therapeutic Drug Monitoring in Postoperative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018 May 25;12(6):653–61.
767. Verstockt B, Moors G, Bian S, Van Stappen T, Van Assche G, Vermeire S, et al. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(7):731–9.
768. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Almendros R, Barrio J, Llao J, et al. Correlation Between Anti-TNF Serum Levels and Endoscopic Inflammation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):846–54.
769. Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Paradela S, Fernández-Torres RM, Iglesias R, et al. Positive correlation between etanercept concentration and the decrease in Psoriasis Area and Severity Index scale value. *Int J Clin Pharm.* 2016 Oct;38(5):1142–8.
770. van Bezooijen JS, Schreurs MWJ, Koch BCP, Velthuis H Te, van Doorn MBA, Prens EP, et al. Inpatient Variability in the Pharmacokinetics of Etanercept Maintenance Treatment. *Ther Drug Monit.* 2017;39(4):333–8.
771. Mota F, Neves E, Oliveira JC, Selores M, Torres T. Importance of immunogenicity testing for cost-effective management of psoriasis patients treated with adalimumab. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, Adriat.* 2017 Jun;26(2):33–5.
772. J M, M A-G. Determination of Adalimumab and Etanercept Trough Levels and Drug Antibodies in Long-Term Psoriasis Treatment: A Single-Centre Cohort Study. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(1).
773. V S, J G, TP H, HE J, L M, JD I. Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review From Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs.* 2020;34(1).
774. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol.* 2011 Feb;106(2):199–212; quiz 213.
775. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, De Angelis R. Synovial Fluid and Serum Concentrations of Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Osteoarthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):170–9.
776. Li Y, Yuan L, Yang J, Lei Y, Zhang H, Xia L, et al. Changes in Serum Cytokines

- May Predict Therapeutic Efficacy of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:5617431.
777. Kotani T, Takeuchi T, Takai S, Yoshida S, Hata K, Nagai K, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase (MMP) 9, a risk factor for acute coronary syndrome, are reduced independently of serum MMP-3 by anti-TNF- α antibody (infliximab) therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Sci.* 2012;120(1):50–3.
778. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989 Dec 1;170(6):2081–95.
779. Spits H, de Waal Malefyt R. Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99(1):8–15.
780. Oral HB, Kotenko S V, Yilmaz M, Mani O, Zumkehr J, Blaser K, et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *Eur J Immunol.* 2006 Feb;36(2):380–8.
781. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71–109.
782. Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad ARA. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine.* 2015 Jul;74(1):27–34.
783. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993 Oct 22;75(2):263–74.
784. Pennline KJ, Roque-Gaffney E, Monahan M. Recombinant human IL-10 prevents the onset of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994 May;71(2):169–75.
785. Reich K, Garbe C, Blaschke V, Maurer C, Middel P, Westphal G, et al. Response of psoriasis to interleukin-10 is associated with suppression of cutaneous type 1 inflammation, downregulation of the epidermal interleukin-8/CXCR2 pathway and normalization of keratinocyte maturation. *J Invest Dermatol.* 2001 Feb;116(2):319–29.
786. S P, A M, S N, A O, R H. Interleukin-10 Suppresses the Development of Collagen Type II-induced Arthritis and Ameliorates Sustained Arthritis in Rats. *Scand J Immunol.* 1996;44(6).
787. Vazquez-Del Mercado M, Garcia-Gonzalez A, Muñoz-Valle JF, Garcia-Iglesias T, Martinez-Bonilla G, Bernard-Medina G, et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):522–6.
788. Valcamonica E, Chighizola CB, Comi D, De Lucia O, Pisoni L, Murgio A, et al. Levels of chemerin and interleukin 8 in the synovial fluid of patients with inflammatory arthritides and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):243–50.
789. König A, Krenn V, Gillitzer R, Glöckner J, Janssen E, Gohlke F, et al.

- Inflammatory infiltrate and interleukin-8 expression in the synovium of psoriatic arthritis--an immunohistochemical and mRNA analysis. *Rheumatol Int.* 1997;17(4):159–68.
790. Kim J-H. Interleukin-8 in the Tumor Immune Niche: Lessons from Comparative Oncology. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1240:25–33.
791. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol.* 1993 May;64(5 Suppl):456–60.
792. N B, L P, M P S, G C, M P, B F, et al. Interrelationships Between Interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-8 in Synovial Fluid of Various Arthropathies. *Agents Actions.* 1994;41(1–2).
793. BW K, MN L, JP E, KM J, PA B, CS L, et al. Synovial Membrane Cytokine Expression Is Predictive of Joint Damage Progression in Rheumatoid Arthritis: A Two-Year Prospective Study (The DAMAGE Study Cohort). *Arthritis Rheum.* 2006;54(4).
794. Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Changes in the pattern of cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and their relation to plasma arginase activity. *Int J Rheum Dis.* 2018 Nov;21(11):1907–14.
795. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006 Jan 1;11:529–43.
796. M R, Y S, Y S. Matrix metalloproteinase-9 and Autoimmune Diseases. *J Clin Immunol.* 2006;26(4).
797. Ahrens D, Koch AE, Pope RM, Stein-Picarella M, Niedbala MJ. Expression of matrix metalloproteinase 9 (96-kd gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 Sep;39(9):1576–87.
798. Chang Y-H, Lin I-L, Tsay GJ, Yang S-C, Yang T-P, Ho K-T, et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem.* 2008 Aug;41(12):955–9.
799. Zhang C, Chen L, Gu Y. Polymorphisms of MMP-1 and MMP-3 and susceptibility to rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2015 Apr;74(3):258–62.
800. Agere SA, Akhtar N, Watson JM, Ahmed S. RANTES/CCL5 Induces Collagen Degradation by Activating MMP-1 and MMP-13 Expression in Human Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Front Immunol.* 2017;8:1341.
801. Schotte H, Schlüter B, Schmidt H, Gaubitz M, Drynda S, Kekow J, et al. Putative IL-10 Low Producer Genotypes Are Associated with a Favourable Etanercept Response in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130907.
802. Imboden M, Nieters A, Bircher AJ, Brutsche M, Becker N, Wjst M, et al. Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. (ECRHS-Basel and SAPALDIA). *Clin Mol Allergy.* 2006 Jun 7;4:9.
803. V A, A E, J C, M Ø, BA J, A T, et al. The Polymorphism rs3024505 Proximal to IL-10 Is Associated With Risk of Ulcerative Colitis and Crohns Disease in a

- Danish Case-Control Study. *BMC Med Genet*. 2010;11.
804. Castro-Santos P, Verdugo RA, Alonso-Arias R, Gutiérrez MA, Suazo J, Aguilón JC, et al. Association analysis in a Latin American population revealed ethnic differences in rheumatoid arthritis-associated SNPs in Caucasian and Asian populations. *Sci Rep*. 2020 May 12;10(1):7879.
805. Sánchez Cuevas M JRS y MVJ. La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. *REB*. 2009;28((1)):3–8.
806. Clarke R, Halsey J, Bennett D, Lewington S. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Feb;34(1):83–91.
807. Qiu Q, Huang J, Shu X, Fan H, Zhou Y, Xiao C. Polymorphisms and Pharmacogenomics for the Clinical Efficacy of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:44015.
808. Lv S, Fan H, Li J, Yang H, Huang J, Shu X, et al. Genetic Polymorphisms of TYMS, MTHFR, ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Front Pharmacol*. 2018;9:1390.
809. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007 Sep 6;357(10):977–86.
810. YH L, JH W, SJ C, JD J, GG S. Association Between the rs7574865 Polymorphism of STAT4 and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(5).
811. Gu E, Lu J, Xing D, Chen X, Xie H, Liang J, et al. Rs7574865 polymorphism in signal transducers and activators of transcription 4 gene and rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis of 28 case-control comparisons. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jan;18(1):3–16.
812. Tarakji I, Habbal W, Monem F. Association Between STAT4 rs7574865 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis: Debate Unresolved. *Open Rheumatol J*. 2018;12:172–8.
813. Conigliaro P, Ciccacci C, Politi C, Triggianese P, Rufini S, Kroegler B, et al. Polymorphisms in STAT4, PTPN2, PSORS1C1 and TRAF3IP2 Genes Are Associated with the Response to TNF Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169956.
814. Chen J, Wu Y, Yu J, Shen J. Association between tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of osteoarthritis in a Chinese population. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2018;51(8):e7311.
815. Chen L, Huang Z, Liao Y, Yang B, Zhang J. Association between tumor necrosis factor polymorphisms and rheumatoid arthritis as well as systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2019 Mar 25;52(3):e7927.
816. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate B, Barton A, Worthington J, et al. Association of

- the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet.* 2008 Nov 15;17(22):3532–8.
817. Toonen EJM, Barrera P, Fransen J, de Brouwer APM, Eijsbouts AM, Miossec P, et al. Meta-analysis identified the TNFA -308G > A promoter polymorphism as a risk factor for disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012 Dec 7;14(6):R264.
818. Cuenca M, Sintes J, Lányi Á, Engel P. CD84 cell surface signaling molecule: An emerging biomarker and target for cancer and autoimmune disorders. *Clin Immunol.* 2019;204:43–9.
819. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet.* 2013 Mar;9(3):e1003394.
820. van den Reek JMPA, Coenen MJH, van de L'Isle Arias M, Zweegers J, Rodijk-Olthuis D, Schalkwijk J, et al. Polymorphisms in CD84, IL12B and TNFAIP3 are associated with response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017 May;176(5):1288–96.
821. Liu C, Batliwalla F, Li W, Lee A, Roubenoff R, Beckman E, et al. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2008;14(9–10):575–81.
822. Zhang J, Zhang Y, Jin J, Li M, Xie K, Wen C, et al. The -1082A/G polymorphism in the Interleukin-10 gene and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Cytokine.* 2011 Nov;56(2):351–5.
823. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, Ernestam S, Cederholm T, Lundkvist I, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):526–9.
824. 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):1408–13.
825. Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Zabłotna M, Gleń J, Rebała K, Roszkiewicz J. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):165–7.

8. ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

“Ajuste de dosis de Adalimumab (Humira®) y Etanercept (Enbrel®) en pacientes con enfermedades reumáticas; hacia una mejora de la eficiencia y seguridad del tratamiento con Adalimumab y Etanercept”.

Estimado/a Sr./Sra.:

Le proponemos participar en un estudio de investigación sobre la influencia de los niveles en sangre de la medicación Humira® (Adalimumab) o Enbrel® (Etanercept) y la carga genética de su organismo sobre la respuesta al tratamiento de este medicamento en su enfermedad reumática. Este estudio no va a modificar en modo alguno su tratamiento ni el trato que usted va a recibir por su médico.

Usted, actualmente, está en tratamiento con Humira® 40 mg con pinchazos subcutáneos cada 2 semanas (14 días) o con Enbrel® 50 mg con pinchazos subcutáneos cada semana (7 días). Usted ha alcanzado la estabilización de su enfermedad de modo que está latente y controlada en remisión clínica. En este punto, y según práctica clínica habitual su médico le propone cambiar de régimen de dosis de modo que se le administre Humira® 40 mg con pinchazo subcutáneo cada 3 semanas (21 días) en caso de que su tratamiento actual sea Humira® o se le administre Enbrel® 50 mg con pinchazo subcutáneo cada 10 días en caso de que su tratamiento actual sea Enbrel®. Con esto se disminuye el número de pinchazos y las molestias inherentes a la presencia del medicamento en su organismo. Actualmente esta práctica es habitual en el servicio de

Reumatología del CHGUV así como en los hospitales de la Comunidad Valenciana, estando respaldada por consenso en el documento para medicamentos de alto impacto sanitario y/o económico “PAISE” por la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Dependiendo de factores todavía no conocidos puede que usted mantenga su enfermedad estable durante un tiempo indefinido, o puede que por el contrario tenga que volver a su dosis habitual de Humira® 40 mg cada 2 semanas (14 días) o con Enbrel® 50 mg cada semana (7 días) debido a que la enfermedad presenta indicios de reactivación. Esta práctica no supone ninguna alteración de la evolución de su enfermedad tal y como han mostrado numerosos estudios.

En este estudio nos proponemos analizar las concentraciones en sangre de Humira® o Enbrel®, concentraciones en sangre de unas sustancias llamadas citoquinas que producen sus propias células de la sangre que están relacionadas con los procesos de la inflamación (IL-6; IL-8; IL-10, MMP9 y TNF- α), así como diferentes parámetros genéticos (AMPD1 rs17602729; ATIC rs2372536; CD84 rs6427528; CNTN5 rs1813443; EYA4 rs17301249; Fc γ RIIA (CD32) rs1801274; Fc γ RIIIA (CD16a) rs396991; IL-4 rs2070874; IL-6 rs1800795; IL-10 rs1800896; IL-10 rs1800871; ITPA rs1127354; LINC01387 rs4411591; MAGI2 rs10265155; MAGI2 rs1990099; MAP2K6 rs2716191; MTHFD1 rs2236225; MTHFR rs1801131; MTHFR rs1801133; NELL1 rs10833455; NELL1 rs7932820; PDE3A; SLC01C1 rs3794271; PDZD2 rs1532269; PTPN22 rs2476601; PTPRC rs10919563; STAT4 rs7574865; TNF- α rs1799724; TNF- α rs1800629; TNF- α rs361525; TNFRSF1A rs767455; TNFRSF1B rs1061622; TRAIL-R1 rs20575). Con ello, pretendemos entender los mecanismos por los cuales usted

puede beneficiarse, o no, de un prolongado tiempo de uso de Humira® 40 mg cada 3 semanas (21 días) o con Enbrel® 50 mg cada 10 días, manteniendo la enfermedad estable.

Dicho estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). El día 1 de visita (cuando usted cambie el régimen de dosificación de Humira® o Enbrel®), se le extraerá por venopunción en la vena del brazo, 26 mL de sangre para realizarle el análisis de concentraciones séricas de Humira® o Enbrel®, el análisis de citoquinas así como el análisis genético correspondiente. En las visitas correspondientes a los 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses de iniciar este estudio también se le extraerá otra muestra de sangre 18 mL. En total se le extraerán 5 muestras de sangre a lo largo del estudio.

Dichas extracciones no presentan riesgo alguno ni molestia salvo la derivada de la punción. Dichas muestras se conservarán en congelador a -80°C etiquetadas con un número identificativo siendo por lo tanto anónimas. Las muestras de sangre tendrán un acceso restringido a los investigadores del estudio y únicamente se utilizarán con los fines y propósitos objeto de estudio. Éstas se almacenarán durante 4 años, siendo posteriormente destruidas. Si en algún momento las muestras sufrieran algún deterioro, serían destruidas informándole inmediatamente de tal acción. En caso de solicitar la destrucción de las muestras, usted no tendría que dar explicaciones de su decisión, procediendo a la inmediata destrucción de las mismas. En caso de que usted desee conocer los resultados del estudio y la interpretación de los mismos, puede contactar

con la persona abajo citada una vez se conozcan los resultados para beneficiarse si fuera el caso de los mismos.

Si surgiera algún problema o tuviera alguna pregunta que formular acerca de este estudio, respecto de sus derechos como participante en una investigación clínica, póngase en contacto con:

Dr.....Teléfono:.....

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y por tanto carece de cualquier compensación económica. Tanto si participa en el estudio como si no participa en él, y como si participando en el estudio decide retirarse en cualquier momento y por cualquier razón, su médico le tratará con el mismo nivel de cuidados. Tanto el investigador principal como los otros investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de sus datos, y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre, así como lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Ajuste de dosis de Adalimumab (Humira®) y Etanercept (Enbrel®) en pacientes con enfermedades reumáticas; hacia una mejora de la eficiencia y seguridad del tratamiento con Adalimumab y Etanercept”.

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con (nombre y apellidos del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

-cuando quiera

-sin tener que dar explicaciones

-sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

(Cuando proceda, p. ej., en menores y en sujetos con demencia grave, incluir el nombre en mayúsculas y la firma del representante legal del sujeto).

ANEXO III. RESOLUCIÓN DE LA DECLARACIÓN DEL PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DE ALTO IMPACTO SANITARIO Y/O ECONÓMICO DE REUMATOLOGÍA DE LA AGENCIA VALENCIANA DE SALUD.



AGENCIA VALENCIANA DE LA SALUD
DG de Farmacia y Productos Sanitarios
PAISE

RESOLUCIÓN DE LA SECRETARIA AUTONÓMICA DE LA AGENCIA VALENCIANA DE SALUD DE DECLARACIÓN COMO MAISE DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE USO EN REUMATOLOGÍA Y ESTABLECIMIENTO DE DIRECTRICES Y CRITERIOS CLÍNICOS DE SU UTILIZACIÓN.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Registre General

Data 21 SET. 2012

EIXIDA 4768

ÍNDICE

Preámbulo	Objetivo y ámbito de aplicación
Instrucción primera	Conformidad previa del tratamiento para su financiación (CPF) por la Agencia Valenciana de Salud
Instrucción segunda	Composición y funcionamiento del SAISE
Instrucción tercera	Evaluación y seguimiento por CEMAISE
Instrucción cuarta	Entrada en vigor
Instrucción quinta	Miembros permanentes del SAISE Terapias Biológicas
Anexo I	Directrices y criterios clínicos de utilización de medicamentos biológicos de uso en reumatología en el ámbito de la Agencia Valenciana de Salud
Anexo II	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Apéndice I. Uso racional en la utilización de los medicamentos biológicos en reumatología en la Agencia Valenciana de Salud. ➤ Apéndice II. Protocolos terapéuticos de adecuación/optimización posológica ➤ Apéndice IV. Solicitud de tratamiento con medicamentos biológicos ➤ Apéndice V. Modelo de consentimiento del paciente. ➤ Apéndice VI. Modelo de consentimiento del representante.

ANEXO IV. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

“Ajuste de dosis de Adalimumab (Humira®) y Etanercept (Enbrel®) en pacientes con enfermedades reumáticas; hacia una mejora de la eficiencia y seguridad del tratamiento con Adalimumab y Etanercept”.

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR ESTE CUADERNILLO

Por favor, rellene con bolígrafo negro para facilitar la realización de fotocopias.

El código del paciente corresponde al número correlativo de inclusión en el estudio:

Ejemplo paciente 1: REUFAR-AE-01

Cada vez que se realice una corrección se debe poner la fecha y las iniciales / firma del investigador que la realiza.

Por favor, compruebe que las hojas de recogida de datos están completas y firmadas.

La información contenida en este cuadernillo es confidencial.

Código del paciente: REUFAR-AE-___

Fecha dosis mes 0: ___ / ___ / _____

Fecha dosis mes 6: ___ / ___ / _____

Fecha dosis mes 12: ___ / ___ / _____

Fecha dosis mes 18: ___ / ___ / _____

Fecha dosis mes 24: ___ / ___ / _____

Fecha abandono: ___ / ___ / _____

TRATAMIENTO:

- Humira® (Adalimumab)___
- Enbrel® (Etanercept)___

ENFERMEDAD:

- Artritis reumatoide _____
- Espondilitis anquilosante _____
- Artritis psoriásica _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN		
	SI	NO
Edad \geq 18 años.		
DAS28-PCR < 2,6 (52 semanas previas) (Enfermedad reumática periférica)		
BASDAI < 4 (52 semanas previas) (Enfermedad reumática axial)		
Aceptación de participación en el estudio		
Haber leído y firmado el consentimiento informado.		

***Para la inclusión de este paciente todas estas respuestas deben ser afirmativas.**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES	
Fecha de nacimiento	
Sexo (Hombre/Mujer)	
Peso (Kg)	

Talla (cm)	
Paquetes de tabaco/año*	
Años de enfermedad reumática	
Años de anti-TNF- α	
Utilización previa de otro anti-TNF- α (Sí/No)	
Tratamientos concomitantes para enfermedad reumática (Sí/No)	
FAME (Sí/No)	
Corticoide, (Sí/No)	
AINE, (Sí/No)	
Tipo de afectación (axial/periférica/ambas)	
Manifestaciones extraarticulares previas (Sí/No)	
HLA-B27 positivo (Sí/No)	
*Paquetes/año: resultado de multiplicar el número de paquetes de cigarrillos que una persona fuma cada día por el número de años que ha estado fumando.	

PARÁMETROS ANALÍTICOS						
	T=0	T=6	T=12	T=18	T=24	T=Abandono
Monocitos ($10^9/L$)						
Linfocitos ($10^9/L$)						
Plaquetas ($10^9/L$)						
VSG						

(mm/h)						
LDL (mg/dL)						
PCR (mg/dL)						
FR (U/mL)						
ACPA (U/mL)						

PRUEBAS IMAGEN RADIOGRAFÍA SIMPLE				
	T=0	T=12	T=24	T=Abandono
SENS (AR)				
BASRI (EA)				
MSvdHs (APs)				
PASRI (APs)				

PRUEBAS IMAGEN RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR				
	T=0	T=12	T=24	T=Abandono
SPARCC total (EA)				

PRUEBAS IMAGEN ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER				
	T=0	T=12	T=24	T=Abandono
Manos				
Muñecas				
Pies				

ÍNDICES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD						
	T=0	T=6	T=12	T=18	T=24	T=Abandono
DAS28-PCR						
BASDAI						

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FÁRMACO						
	T=0	T=6	T=12	T=18	T=24	T=Abandono
ADALIMUMAB ($\mu\text{g/mL}$)						
ETANERCEPT ($\mu\text{g/mL}$)						

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ANTICUERPOS ANTI-FÁRMACO						
	T=0	T=6	T=12	T=18	T=24	T=Abandono
Anti-ADALIMUMAB (ng/mL)						
Anti-ETANERCEPT (ng/mL)						

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CITOQUINAS Y METALOPROTEINASAS	
TNF- α (pg/mL)	
IL-6 (pg/mL)	
IL-8 (pg/mL)	
MMP9 (pg/mL)	
IL-10 (pg/mL)	



CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CITOQUINAS Y METALOPROTEINASAS	
ARNm de TNF- α (2 ^d Ct)	
ARNm de IL-6 (2 ^d Ct)	
ARNm de IL-8 (2 ^d Ct)	
ARNm de MMP9 (2 ^d Ct)	
ARNm de FC γ RIIIA (2 ^d Ct)	
ARNm de FC γ RIIIB (2 ^d Ct)	
ARNm de JAK2 (2 ^d Ct)	
ARNm de STAT4 (2 ^d Ct)	

PERFIL FARMACOGENÉTICO		
GEN	POLIMORFISMO GENÉTICO	GENOTIPOS ESTUDIADOS
AMPD1	rs17602729	AA / AG / GG
ATIC	rs2372536	CC / CG / GG
CD84	rs6427528	AA / AG / GG
CNTN5	rs1813443	CC / CG / GG
EYA4	rs17301249	CC / CG / GG
Fc γ RIIA (CD32)	rs1801274	CC / CT / TT
Fc γ RIIIA (CD16a)	rs396991	GG / GT / TT

IL-4	rs2070874	CC / CT / TT
IL-6	rs1800795	CC / CG / GG
IL-10	rs1800896	AA / AG / GG
IL-10	rs1800871	CC / CT / TT
ITPA	rs1127354	AA / AC / CC
LINC01387	rs4411591	CC / CT / TT
MAGI2	rs10265155	CC / CT / TT
MAGI2	rs1990099	AA / AT / TT
MAP2K6	rs2716191	CC / CT / TT
MTHFD1	rs2236225	AA / AG / GG
MTHFR	rs1801131	AA / AC / CC
MTHFR	rs1801133	CC / CT / TT
NELL1	rs10833455	AA / AG / GG
NELL1	rs7932820	CC / CT / TT
PDE3A-SLCO1C1	rs3794271	CC / CT / TT
PDZD2	rs1532269	CC / CG / GG
PTPN22	rs2476601	AA / AG / GG
PTPRC	rs10919563	AA / AG / GG
STAT4	rs7574865	GG / GT / TT
TNF- α	rs1799724	CC / CT / TT
TNF- α	rs1800629	AA / AG / GG
TNF- α	rs361525	AA / AG / GG
TNFRSF1A	rs767455	AA / AG / GG
TNFRSF1B	rs1061622	GG / GT / TT
TRAIL-R1	rs20575	CC / CG / GG

TIEMPO EN AMPLIACIÓN DE INTERVALO POSOLÓGICO						
	T=0	T=6	T=12	T=18	T=24	T=Abandono
Abandono (Sí/No)						

ANEXO V. APROBACIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL CHGUV

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Comisión de Investigación

APROBACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Esta Comisión tras evaluar en su reunión de 29 de octubre de 2013 el Proyecto de Investigación:

Título:	Ajuste de dosis de Adalimumab (Humira) en pacientes con enfermedades Reumáticas; hacia una mejora de la eficiencia y seguridad del tratamiento con Adalimumab.		
I.P.:	Dr. Javier Milara Payá	Servicio/Unidad	Farmacia


Acuerda respecto a esta documentación:

- Que cumple con los requisitos exigidos por esta Comisión para su realización, por tanto se decide su APROBACIÓN.


Los miembros que evaluaron esta documentación:

		Presente	Ausente	Disculpa
Presidente	Dr. Ricardo Guijarro Jorge			X
	Dr. Julio Cortijo Gimeno	X		
	Dra. Goizane Marcaida Benito	X		
	Dr. Carlos Sánchez Juan	X		
	D. Federico Palomar Llatas			x
Vocales	Dr. Emilio López Alcina	X		
	Dr. Alfonso Berrocal Jaime		X	
	Dr. Julio Álvarez Pitti			X
	Dr. Miguel Armengot Carceller	X		
	Dña. Ángela Garrido Bartolomé	X		
	Dr. Miguel Sanfeliu Giner		X	
	Dr. Manuel Navarro Villena			X
	Dra. Amparo Esteban Reboll	X		
Secretario	D. Carlos Gil Santiago	x		

Lo que comunico a efectos oportunos a miércoles, 30 de octubre de 2013:





Fdo. Dr. Ricardo Guijarro Jorge
Presidente de la Comisión de Investigación:



1 CI-CHGUV

ANEXO VI. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CHGUV

																																																																										
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia Comité Ético de Investigación Clínica																																																																										
APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN - ANEXO 11 -																																																																										
Este CEIC tras evaluar en su reunión de 19 de Diciembre de 2013 el Proyecto de Investigación:																																																																										
Título:	Ajuste de dosis de Adalimumab (Humira) en pacientes con enfermedades Reumáticas; hacia una mejora de la eficiencia y seguridad del tratamiento con Adalimumab.																																																																									
I.P.:	Dr. Javier Milara Payá Servicio/Unidad Farmacia																																																																									
Acuerda respecto a esta documentación:																																																																										
- Que el Proyecto de Investigación y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIC, por tanto se decide su APROBACIÓN.																																																																										
Los miembros que evaluaron esta documentación:																																																																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Presente</th> <th>Ausente</th> <th>Disculpa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Presidente</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Miebrs Lego</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Vocales</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> </tbody> </table>	Presente	Ausente	Disculpa	Presidente			X			X			X					x	Miebrs Lego					X	X			X			X			Vocales				X		x					x	X			X			x			X			x			x			x					x			X
Presente	Ausente	Disculpa																																																																								
Presidente																																																																										
X																																																																										
X																																																																										
X																																																																										
		x																																																																								
Miebrs Lego																																																																										
		X																																																																								
X																																																																										
X																																																																										
X																																																																										
Vocales																																																																										
	X																																																																									
x																																																																										
		x																																																																								
X																																																																										
X																																																																										
x																																																																										
X																																																																										
x																																																																										
x																																																																										
x																																																																										
		x																																																																								
		X																																																																								
Anexo II	1	CEIC - CHGUV																																																																								



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

	Dr. Fco. Javier Cervera Planells	x		
	Dr. José Vte. Roig Vila			X
	Dra. Inmaculada Sáez Ferrer	x		
	Dr. Alberto Berenguer Jofresa			x
	Dra. Goitzane Marcaida Benito	X		
	Dr. Javier Milara Payá	X		
Secretario	Dra. Ana Mínguez Martí	X		

Lo que comunico a efectos oportunos:
Valencia 23 de diciembre de 2013

Fdo. Dr. Severiano Marin
(Presidente CEIC)

