

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**IMPLEMENTACIÓN DEL USO DEL SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO Y LA FARMACOGENÉTICA EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**JOSÉ CRISTIAN PLAZA PLAZA
GRANADA, OCTUBRE 2011**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Cristian Plaza Plaza
D.L.: GR 1133-2012
ISBN: 978-84-695-1080-3

Dra. MARGARITA AGUILERA GÓMEZ, Investigadora de la Universidad de Granada y Coordinadora de la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves,

Dr. MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ, Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

y

Dra. M^a JOSÉ FAUS DÁDER, Profesora Catedrática del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación titulado:

“IMPLEMENTACIÓN DEL USO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y LA FARMACOGENÉTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia Don JOSÉ CRISTIAN PLAZA PLAZA para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada, bajo nuestra dirección, en la Unidad de Gestión Clínica del Servicio de Farmacia (sub-área Consulta de Pacientes Externos), en la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Y para que conste donde proceda, se firma este certificado en Granada, a 16 de Septiembre de 2011.

Dra. Margarita Aguilera Gómez

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. M^a José Faus Dáder



AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En Octubre de 2007, salí de Chile para poder realizar uno de mis sueños más esperados, el poder seguir creciendo como persona y profesional. Sabía que iba a ser una difícil tarea, ya que iba a estar lejos de mi novia (actual esposa), mi familia, mis amigos, y de las personas que me quieren y apoyan incondicionalmente. Sin embargo, no dudé ni un minuto en tomar ese vuelo, que me traería a vivir una de las experiencias más importantes de mi vida. Ya han pasado cuatro años desde esa fecha, y hoy más que nunca siento la necesidad de agradecer a aquellas personas que permitieron que yo pudiese realizar mis sueños, y a cada una de las que han formado parte de mi vida durante este tiempo, y que me han ayudado a sentir, que nunca he estado lejos de casa.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi madre, por siempre confiar y creer en mí, por darme la oportunidad de realizar mis sueños, y por estar siempre presente en los momentos más difíciles que viví durante este ciclo. Te agradezco por enseñarme a trabajar duro y ser constante en la vida, por apoyarme y animarme a conquistar mis sueños. Siempre has sido y serás mi ejemplo a seguir en la vida.

A mi familia, que desde la distancia siempre estuvieron apoyándome, y en los momentos difíciles siempre estuvieron presentes a través de una llamada.

Creo muy importante agradecer a una de las personas más importantes en mi vida profesional, a mi maestro, guía, compañero y amigo el Dr. Guillermo González Martín. Cada una de las cosas que he logrado a nivel profesional te las debo a ti, gracias por enseñarme, apoyarme, preocuparte y aconsejarme siempre, incluso en la distancia. Gracias por mostrarme el maravilloso mundo de la Farmacia Clínica. Si soy el profesional que soy, hoy en día, es gracias a ti. Espero algún día poder llegar a ser como tú, ya que siempre has sido un gran ejemplo para mí.

Debo agradecer también, a la Facultad de Química y el Departamento de Farmacia de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y al Ministerio de Educación de Chile, que a través de la BECA MECESUP BICENTENARIO, me dieron todo su apoyo, para que yo pudiese realizar de buena forma mi Doctorado en el extranjero.

Por otra parte, me gustaría agradecer al Dr. Miguel Ángel Calleja, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada, por creer en mí y en la realización de este proyecto. Gracias por tu apoyo durante estos cuatro años, y por siempre preocuparte por mi persona y por mi esposa. También debo agradecer la gran confianza que depositaste en mí, para darme la oportunidad de compartir mis conocimientos con los farmacéuticos hospitalarios de España, en tantos cursos y conferencias realizadas durante mi estancia. Gracias por ayudarme a crecer como profesional y por preocuparte de que yo pudiese formarme adecuadamente, siempre serás un ejemplo a seguir.

Agradezco también de forma muy especial a la Dra. Margarita Aguilera. Puedo decirte, que tu llegada al Servicio de Farmacia en Abril de 2008, abrió una luz de esperanza en la realización de mi Doctorado. Tu dedicación ha sido indispensable para sacar adelante este proyecto. Sin ti, nada de lo que está descrito en este trabajo, hubiese sido posible, has sido una gran maestra, compañera y amiga. Marga, gracias por mostrarme el maravilloso mundo de la Farmacogenética, que me ha hecho un profesional del área de la Farmacia Clínica, mucho más completo.

No puedo dejar de agradecer a mi compañera y amiga la Dra. Marisa Cañadas Garre, quien con su paciencia (aunque a veces no tanto, jejeje) me ha enseñado a trabajar de buena forma, en un Laboratorio de Investigación. Gracias por tus enseñanzas y por tu siempre buena disposición a escucharme y ayudarme. Echaré de menos nuestros desayunos y las lecturas esotéricas matutinas.

A mis amigas Desi, Clarice, Marisa y Maribel, por siempre estar preocupadas por mí y mi familia. Siempre han tenido el tiempo para escucharme y aconsejarme en los momentos más difíciles de esta estancia. Y con su compañía y amistad, nunca he sentido que estoy lejos de casa. Me llevo un pedacito de Uds. en mi corazón y así siempre estarán presentes conmigo.

A mis compañeros de la Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacia del HUVN: Karen, Quique y Bárbara; y a mis compañeros del Servicio de Farmacia, especialmente a Tomás, Alberto, Carolina, Elena y al Dr. Antonio López Pastor, por su preocupación y amistad durante estos años.

Debo agradecer también al Dr. Alfonso González Utrilla y al Servicio de Reumatología, por participar en este estudio y creer en este proyecto. Asimismo, a las enfermeras Sonia y Concepción, por ayudarme en la toma de muestra de nuestros pacientes.

A la Fundación de Investigación Biomédica de Andalucía Oriental (FIBAO) y el HUVN quienes han financiado no sólo éste proyecto desde sus inicios, sino también mis ponencias en diferentes congresos tanto nacionales, como internacionales.

A Manuela Expósito, estadística de FIBAO, por nunca dejar de ayudarme en el asesoramiento de los métodos epidemiológicos y estadísticos. Gracias por la paciencia en aquellas interminables mañanas de trabajo.

También creo importante agradecer a cada uno de los pacientes que participaron en este estudio, ya que sin su ayuda y buena disposición, no hubiese sido posible sacar adelante esta investigación. Gracias por depositar su fe en mí y en este proyecto, y espero poder retribuirles de alguna forma con este estudio tanto cariño y entrega.

Agradezco a los Dres. María José Faus Dáder y Fernando Martínez Martínez, por su gran apoyo y preocupación en el buen desarrollo de mi estancia Doctoral. Gracias por confiar en mí para la realización de la docencia del proyecto conSIGUE y en el Master de Atención Farmacéutica, la cual me ha servido para crecer profesionalmente y sentir el cariño y admiración de muchos farmacéuticos comunitarios de España.

Debo agradecer también a mis compañeros y amigos del grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y del Proyecto conSIGUE: Loreto, Elle, Victoria, Nar, Mercedes, Mónica, Emilio, Dani y el Dr. Charlie Benrimoj, por todas las experiencias vividas a lo largo de este tiempo, que me han dado la posibilidad de crecer como profesional y persona. Tampoco puedo olvidarme de Ana Moreno, quien desde que estaba en Chile, antes de partir a España, siempre ha tenido la disposición de ayudarme, cuando lo he necesitado.

Y por último, pero para mí la más importante, debo agradecer a mi esposa Camila. Amor, gracias por estar siempre a mi lado acompañándome y ayudándome incondicionalmente, a sacar adelante este proyecto. Sin tu ayuda y comprensión, nunca hubiese podido terminar este trabajo. Gracias por entregarme día a día las fuerzas y los ánimos, para no decaer durante todo este tiempo, incluso en los difíciles

momentos en los cuales tuvimos que estar separados. Admiro tu fuerza y perseverancia, así como la valentía que tuviste al decidirte, a emprender esta aventura juntos, lejos de casa y de nuestros seres queridos. Gracias por demostrarme tu amor a diario, ya que ese fue mi principal incentivo para superar los obstáculos que se nos presentaron en el camino. Espero te sientas orgullosa de lo que hemos logrado juntos. Todo ciclo tiene que terminar, y me siento orgulloso de lo que he logrado durante este tiempo. Ahora llega la hora de seguir nuevos rumbos y cosechar todo lo que se ha sembrado. Pero el camino no termina aquí.....solo es el comienzo. Y como dijo el gran poeta español Antonio Machado:

***Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.***

Muchas Gracias a cada uno de Uds.

JOSÉ CRISTIÁN PLAZA PLAZA

RESUMEN

RESUMEN

ANTECEDENTES E HIPÓTESIS

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), se ha observado, que un importante número de pacientes no presenta una respuesta terapéutica adecuada y/o desarrolla reacciones adversas a la terapia administrada. Se ha descrito que esta variabilidad interindividual de la respuesta y toxicidad puede ser debida en parte a factores genéticos asociados, específicamente por la presencia de polimorfismos (SNPs) en los genes que codifican en las enzimas de las vías de metabolización de estos fármacos y/o en sus respectivas dianas terapéuticas.

La realización de un estudio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en pacientes con AR, complementado con un estudio de asociación entre los polimorfismos genéticos, la efectividad y seguridad de los agentes terapéuticos utilizados por ellos, servirá como una herramienta de apoyo para predecir la respuesta individual a los medicamentos, y de esta forma, poder asegurar una terapia más segura y efectiva.

OBJETIVOS

Analizar el efecto de la Intervención Farmacéutica para detectar los Problemas Relacionados con la Medicación, prevenir y resolver los Resultados Negativos a la Medicación de pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con terapia biológica.

Evaluar la influencia de los polimorfismos en los genes involucrados en la respuesta y/o toxicidad de la terapia de los pacientes con Artritis Reumatoide, sometidos a un Seguimiento Farmacoterapéutico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasi-experimental prospectivo con diseño pre-post test en pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con fármacos antagonistas del TNF- α (adalimumab y etanercept) y Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME). Se les realizó un SFT por un periodo mínimo de 24 meses, utilizando el Método Dáder.

Para el estudio farmacogenético se realizó un estudio prospectivo observacional descriptivo. De acuerdo al tratamiento recibido por los pacientes, se analizaron los siguientes polimorfismos: TNF- α G308A (rs1800629); TNF- α C857T (rs1799724), IL-10

G1082A (rs1800896); TNFR1B T587G (rs1061622); MTHFR C677T (rs1801133) y A1298G (rs1801131); RFC-1 G80A (rs1051266) y ABCB1 C3435T (rs1045642).

Además se realizó un estudio de asociación entre la presencia de los diferentes SNPs y la presencia y/o ausencia de efectividad y/o toxicidad.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 67 pacientes, los cuales presentaron un total de 123 RNM, con un promedio de 1.9 ± 0.958 por cada paciente. Siendo las RNM de seguridad las que se desarrollaron con mayor frecuencia, con un 56.7% seguidas por las de efectividad con un 41.8%.

Los pacientes con AR presentaron frecuencias genotípicas similares a los grupos control y los de HapMap, para los polimorfismos: TNF G308A, TNF C857T, IL-10 G1082A, TNFR1B T587G, MTHFR A1298C, RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T. Sin embargo, para el SNP MTHFR C677T los pacientes con AR mostraron una significativa variabilidad en la frecuencia del alelo T y el genotipo TT ($p=0.049$).

No se encontró ninguna asociación entre los polimorfismos TNF G308A, TNF C857T, IL-10, G1082A y TNFR1B T587G y la respuesta a adalimumab y/o etanercept.

Sin embargo, para el caso de los pacientes que recibieron MTX, se encontró una asociación entre la presencia del alelo T ($p=0.006$) y el genotipo TT ($p=0.005$) en el SNP MTHFR C677T y la toxicidad al tratamiento con el fármaco. Del mismo modo se encontró una asociación entre la presencia del alelo C ($p=0.046$) y el genotipo CC ($p=0.012$) en el SNP ABCB1 C3435T y la toxicidad al tratamiento con MTX.

CONCLUSIÓN

La identificación de los polimorfismos del MTHFR C677T y ABCB1 C3435, complementado con un SFT, podría ser de utilidad en la clínica de los pacientes con AR que reciban MTX.

COMUNICACIONES

COMUNICACIONES

Los resultados de la Tesis han sido parcialmente publicados en Comunicaciones a Congresos:

Plaza JC, Aguilera M, Chemello C, Calleja MA. **Pharmacogenetic applications in patients with Rheumatoid Arthritis.** Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Adverse Drug Reactions. European Science Foundation (ESF-UB). Conference in Biomedicine. Sant Feliu de Guixols. España. Julio 2008. **Póster Walk.**

Aguilera M, Chemello C, Plaza JC, Calleja MA. **Pharmacogenetics knowledge enlargement for translation to clinical services in the University Hospital Virgen de las Nieves (Granada-Spain).** Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Adverse Drug Reactions European Science Foundation (ESF-UB). Conference in Biomedicine. Sant Feliu de Guixols. España. Julio 2008. **Póster Walk.**

Chemello C, Aguilera M, Plaza JC, Calleja MA. **Pharmacotherapy Follow-up and Pharmacogenetics Protocol Development for patients with Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease.** Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Adverse Drug Reactions European Science Foundation (ESF-UB). Conference in Biomedicine. Sant Feliu de Guixols. España. Julio 2008. **Póster Walk.**

Aguilera M, Plaza JC, Chemello C, Calleja MA. **DNA BioBank for Pharmacogenetics analyses in the Hospital Virgen de las Nieves.** European Science Foundation (ESF) - BIOBANKS: INTRODUCTION AND NEXT STEPS. Sant Feliu de Guixols. España. Noviembre 2008. **Póster Walk.**

Plaza JC. **Atención Farmacéutica, Farmacovigilancia y Farmacogenética.** Workshop Farmacogenética “Teoría, práctica y uso potencial de la Farmacogenética en el medio hospitalario y en la investigación clínica”. Mérida. España. Mayo 2009. **Comunicación Oral**

Aguilera M, Chemello C, Plaza JC, Rojo K, González D, Calleja MA. **Farmacogenética Clínica: Una herramienta útil para el Seguimiento Farmacoterapéutico Hospitalario.** SimpoDader. Ciudad Real. España. Junio 2009. **Póster Walk.**

Plaza JC. **Farmacogenética de pacientes con Artritis reumatoide tratados con Etanercept.** Jornadas de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía. Universidad de Granada. Granada. España. Julio 2009. **Comunicación oral.**

Plaza JC, Aguilera M, Chemello C, Calleja MA. **Pharmacotherapeutic Follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept complemented with a pharmacogenetic study.** European Symposium of Clinical Pharmacy (ESCP). Ginebra. Suiza. Octubre 2009. **Póster Walk**

Aguilera M, Plaza JC, Chemello C, Romero A, Calleja MA. **Descriptive Study of Pharmacogenetics Polymorphisms associated to pharmacokinetic and clinical parameters in Leukemia Lymphoblastic Acute patients treated with Methotrexate and concomitant therapy.** European Symposium of Clinical Pharmacy (ESCP). Ginebra. Suiza. Octubre 2009. **Póster Walk.**

Plaza JC, Aguilera M, Cañada-Garré M, Chemello C, Rojo K, González-Callejas D and Calleja MA. **Differential frequencies of polymorphisms MTHFR C677T, A1298G and RFC1-80AG have been found in local population patients suffering Rheumatoid Arthritis.** European Science Foundation (ESF-UB). Conference in Biomedicine. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Practical Applications in Routine Medical Practice. Sant Feliu de Guixols. España. Junio. **Póster Walk.**

Aguilera M, Cañadas M, Chemello C, Rojo K, González D, Plaza C, Jiménez A & Calleja M.A. **ISO 9001:2008 Accreditation: Requirements for quality and competence of a translational hospital unit of pharmacogenetics: facilities and difficulties.** European Science Foundation (ESF-UB). Conference in Biomedicine. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Practical Applications in Routine Medical Practice. Sant Feliu de Guixols. España. Junio. **Póster Walk.**

Plaza JC, Aguilera M, Cañadas M, Chemello C, Rojo K, González D y Calleja MA. **Asociaciones entre los polimorfismos C677T y A1298C de la metilentetrahidrofolato**

reductasa y la eficacia y toxicidad de Metotrexato en pacientes con Artritis Reumatoide. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid. España. Octubre 2010. **Póster Walk.**

Plaza JC. **Asociaciones entre los polimorfismos C677T, A1298C de la MTHFR, y el RFC-1 G80A en la eficacia y toxicidad de Metotrexato en una cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide.** XXIX Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino. Granada. España. Octubre de 2010. **Comunicación Oral.**

Alañon AM, Araque, Arrazola T, Perán L, Fernandez MA, Plaza JC, Calleja MA. **High-Dose Methotrexate in the treatment of Osteosarcoma: Therapeutics measure against acute intoxication.** 39 European Symposium of Clinical Pharmacy (ESCP). Lyon. France. Octubre 2010. **Póster Walk**

PUBLICACIONES

Los resultados de la tesis han sido publicados parcialmente en revistas científicas.

Plaza JC, Aguilera M, Chemello C, Calleja MA. Pharmacotherapeutic Follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept complemented with a pharmacogenetic study. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 304.

Aguilera M, Plaza JC, Chemello C, Romero A, Calleja MA. Descriptive Study of Pharmacogenetics Polymorphisms associated to pharmacokinetic and clinical parameters in Leukemia Lymphoblastic Acute patients treated with Methotrexate and concomitant therapy. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 294.

Alañon AM, Araque, Arrazola T, Perán L, Fernandez MA, Plaza JC, Calleja MA. High-Dose Methotrexate in the treatment of Osteosarcoma: Therapeutic measure against acute intoxication. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33: 285-467.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. ARTRITIS REUMATOIDE	2
I.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA AR	2
I.3. ETIOLOGÍA	3
I.3.1. Factores genéticos	3
I.3.2. Factores ambientales	4
I.4. FISIOPATOLOGÍA	5
I.4.1. Papel de las vías de citoquinas en la patogénesis de la AR	8
I.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AR	11
I.5.1. Manifestaciones Articulares	11
I.5.2. Manifestaciones Extra-articulares	12
I.5.2.1. Nódulos Reumatoideos	13
I.5.2.2. Vasculitis	13
I.5.2.3. Manifestaciones Oculares	14
I.5.2.4. Manifestaciones Pulmonares	14
I.5.2.5. Manifestaciones Cardiacas	15
I.5.2.6. Manifestaciones Renales	16
I.5.2.7. Síndrome de Felty	16
I.6. DIAGNÓSTICO DE LA AR	17
I.6.1. Diagnóstico Diferencial	18
I.6.2. Pruebas Diagnósticas	19
I.7. ÍNDICES PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA AR	21
I.8. TRATAMIENTO DE LA AR	24
I.8.1. Terapia no Farmacológica	24
I.8.2. Terapia Farmacológica	25
I.8.2.1. Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs)	25
I.8.2.2. Corticosteroides	26
I.8.2.3. Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME)	28

I.8.2.3.1.	FAME sintéticos	28
I.8.2.3.1.1.	Metotrexato	29
I.8.2.3.1.2.	Leflunomida	31
I.8.2.3.1.3.	Hidroxicloroquina y Sulfasalazina	32
I.8.2.3.2.	Terapias biológicas	33
I.8.2.3.2.1.	Infliximab	33
I.8.2.3.2.2.	Etanercept	34
I.8.2.3.2.3.	Adalimumab	35
I.8.2.3.2.4.	Anakinra	36
I.8.2.3.2.5.	Rituximab	37
I.8.2.3.2.6.	Abatecept	37
I.8.2.3.2.7.	Nuevas estrategias Terapéuticas para el tratamiento de la AR	38
I.8.2.3.3.	Factores que influncian en la respuesta al tratamiento de la AR	39
I.9.	ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	40
I.10.	FARMACOGENÉTICA	43
I.10.1.	Utilización de la Farmacogenética en la AR	47
I.10.1.1.	Farmacogenética de los FAME	48
I.10.1.1.1.	Farmacogenética del Metotrexato	48
I.10.1.1.2.	Farmacogenética de la Leflunomida	50
I.10.1.1.3.	Farmacogenética de los Agentes Biológicos	51
I.10.1.1.4.	Farmacogenética del Etanercept y Adalimumab	52
II.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	55
II.1.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	56
II.2.	HIPÓTESIS	57

II.3. OBJETIVOS	57
II.3.1. Objetivos Principales	57
II.3.2. Objetivos Secundarios	57
III. MATERIALES Y MÉTODOS	59
III.1. POBLACIÓN EN ESTUDIO	60
III.2. ESTUDIO DE SFT EN PACIENTES CON AR	61
III.2.1. Diseño del Estudio	61
III.2.2. Tamaño Muestral	61
III.2.3. Metodología del Estudio	61
III.2.3.1. Datos Recogidos	62
III.2.3.2. Variables Medidas	63
III.2.3.3. Planificación del Estudio	65
III.2.3.4. Análisis Estadístico	66
III.2.3.5. Aspectos Éticos	66
III.3. ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA AR	66
III.3.1. Diseño del Estudio	66
III.3.2. Tamaño Muestral	66
III.3.3. Metodología del Estudio	67
III.3.3.1. Extracción de ADN y cuantificación	67
III.3.3.2. Método de Genotipado	68
III.3.3.2.1. Genotipado en el Laboratorio de Farmacogenética del HUVN	69
III.3.3.2.2. Genotipado realizado en el Laboratorio externo	74
III.3.4. Estudio de Asociación de los polimorfismos con la Eficacia Clínica y la Toxicidad de los medicamentos	77
III.3.4.1. Evaluación de la Eficacia Clínica	77
III.3.4.2. Evaluación de la Toxicidad	78
III.3.4.3. Análisis Estadístico	79

IV. RESULTADOS	80
IV.1. RESULTADOS SFT DE PACIENTES CON AR	81
IV.1.1. Características de la población en estudio	81
IV.1.2. Resultados Negativos a la Medicación (RNM)	83
IV.1.3. Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)	85
IV.2. ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA AR.	88
IV.2.1. Distribución de Frecuencias de Polimorfismos Relacionados con la Administración de Anti TNF- α	90
IV.2.2. Estudio Farmacogenético de Respuesta a Adalimumab	92
IV.2.3. Estudio Farmacogenético de la Respuesta a Etanercept	96
IV.2.4. Distribución de Frecuencias de Polimorfismos Relacionados con Metotrexato	100
IV.2.5. Estudio Farmacogenético y Análisis de la Respuesta y Toxicidad a Metotrexato	104
IV.2.5.1. Asociación de los Polimorfismos MTHFR C677T y A1298C con la Respuesta y Toxicidad de Metotrexato	106
IV.2.5.2. Asociación de los Polimorfismos RFC-1 G80A y ABCBA C3435T con la Respuesta y Toxicidad de Metotrexato	110
IV.3. ANÁLISIS DE LOS GENOTIPADOS GLOBALES ENTREGADOS POR EL LABORATORIO EXTERNO	114
V. DISCUSIÓN	118
V.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	119
V.1.1. Estudio de SFT en Pacientes con AR	119
V.1.2. Discusión sobre el Estudio Farmacogenético de Respuesta y Toxicidad del Tratamiento de la AR	127
VI. CONCLUSIONES	142
VI. CONCLUSIONES	143
VII. REFERENCIAS	145
VIII. ANEXOS	182

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios revisados de la clasificación de la AR según la ACR 1987.	17
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la AR en el cual se contrastan las diferencias entre las enfermedades.	18
Tabla 3. Hallazgos de laboratorio y de imagen asociados con AR.	20
Tabla 4. Criterios de mejoría de la EULAR basados en los valores del DAS28.	23
Tabla 5. Guías para la utilización de glucocorticoides en pacientes con AR.	27
Tabla 6. Nuevos agentes para el tratamiento de la AR.	38
Tabla 7. Clasificación de PRM propuesta por el Tercer Consenso de Granada	42
Tabla 8. Clasificación de los RNM propuesta por el Tercer Consenso de Granada	43
Tabla 9. Mezclas de PCR utilizadas para cada uno de los polimorfismos analizados	69
Tabla 10. Programas utilizados para realizar la amplificación por PCR.	70
Tabla 11. Genes, primers, enzimas y patrones de fragmentos utilizados en la digestión de los productos de PCR.	71
Tabla 12. Genes y polimorfismos analizados por el Laboratorio Externo	75
Tabla 13. Características generales de la población en tratamiento con anti TNF- α .	81
Tabla 14. Análisis de la influencia de la edad, sexo y polimedicación sobre la presencia de RAM en los pacientes.	87
Tabla 15. Valores de la prueba de Hardy-Weinberg para los genotipos obtenidos de los SNPs relacionados con el tratamiento anti TNF- α	91
Tabla 16. Asociación entre el uso de un FAME concomitante y la respuesta al tratamiento con adalimumab a los 12 y 24 meses de tratamiento.	92
Tabla 17. Frecuencia de genotipos de los pacientes que recibieron adalimumab	93
Tabla 18. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con adalimumab a los 12 meses de tratamiento.	94
Tabla 19. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con adalimumab a los 24 meses de tratamiento.	95

Tabla 20. Asociación entre el uso de un FAME concomitante y la respuesta al tratamiento con etanercept a los 12 y 24 meses de tratamiento.	96
Tabla 21. Frecuencia de genotipos de los pacientes que recibieron etanercept	97
Tabla 22. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con etanercept a los 12 meses de tratamiento	98
Tabla 23. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con etanercept a los 24 meses de tratamiento	99
Tabla 24. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes con AR y controles.	100
Tabla 25. Valores de la prueba de Hardy-Weinberg para los genotipos obtenidos de los SNPs del MTHFR	101
Tabla 26. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes con AR y controles.	102
Tabla 27. Valores de la prueba de Hardy-Weinberg para los genotipos obtenidos de los SNPs de los receptores involucrados en la vía de los folatos.	103
Tabla 28. Características generales de la población con tratamiento con MTX.	104
Tabla 29. Frecuencia de genotipos de los pacientes que recibieron MTX.	105
Tabla 30. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes respondedores y no respondedores a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX.	107
Tabla 31. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes que presentaron toxicidad y sin toxicidad a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX.	108
Tabla 32. Relación entre los haplotipos del MTHFR 677 y 1298 y efectividad de la terapia con MTX	109
Tabla 33. Relación entre combinaciones del MTHFR 677 y 1298 y toxicidad de la terapia con MTX.	109
Tabla 34. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes respondedores y no respondedores a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX.	111

Tabla 35. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes que presentaron toxicidad y sin toxicidad a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX.	112
Tabla 36. Relación entre las combinaciones de los genotipos del RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T y efectividad de la terapia con MTX.	113
Tabla 37. Relación entre combinaciones del RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T y toxicidad de la terapia con MTX	113
Tabla 38. Resultados de genotipados entregados por el Laboratorio externo	115

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patogénesis de la AR.	7
Figura 2. Vías de señalización de Citoquinas que participan en la patogénesis de la AR.	9
Figura 3. Principales articulaciones afectadas en los pacientes con AR.	12
Figura 4. Sitio de acción de los FAME Metotrexato y Leflunomida.	30
Figura 5. Esquematización del proceso de SFT, en el cual se pueden observar las 7 etapas del Método Dáder.	41
Figura 6. Tipos de variaciones genéticas de importancia en farmacogenética.	46
Figura 7. Clasificación de los pacientes para el estudio farmacogenético, según la medicación que estaban recibiendo.	88

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentaje FAMEs más utilizados por los pacientes de AR que participaron en el estudio	82
Gráfico 2. Porcentaje de medicamentos más utilizados por los pacientes	83
Gráfico 3. Distribución de frecuencias de RNM observados en los pacientes con adalimumab	84
Gráfico 4. Distribución de frecuencia de RNM observados en los pacientes con etanercept	85
Gráfico 5. Distribución de frecuencias de PRM presentados por pacientes con adalimumab	86
Gráfico 6. Distribución de frecuencias de PRM presentados por pacientes con etanercept	86
Gráfico 7. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de TNF G308A y C857T de la población en estudio, población control y HapMap	90
Gráfico 8. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de IL-10 G1082A y TNFR1B T587G de la población en estudio, población control y HapMap	91
Gráfico 9. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de MTHFR C67T y A1298C de la población en estudio, población control y HapMap	101
Gráfico 10. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T de la población en estudio, población control y HapMap	103

ABREVIATURAS

ABCB1 (MDR1)	Glicoproteína P1
ACR	American College of Rheumatology
ADD1	Aducina 1 (alfa)
ADRB1	Receptor adrenérgico beta 1
ADRB2	Receptor adrenérgico beta 2
AF	Atención Farmacéutica
AGT	Angiotensinógeno
AGTR1	Receptor angiotensinógeno
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroidales
AKA	Anticuerpo Antikeratina
Ala	Alanina
ALT	Alanino Aminotransferasa
Anti-CCP	Anticuerpos Anti Péptido Cíclico Citrulinados
AR	Artritis Reumatoide
Arg	Arginina
AST	Aspartato Aminotransferasa
Asn	Asparagina
Asp	Ácido Aspártico
ATIC	Aminoimidazol Carboxamida Ribonucleótido Transformilasa
BCHE	Butirilcolinesterasa
BDKRB2	Receptor Bradiquinina B2
CAL	Comisión Asesora Local
CDAI	Índice Completo de la Actividad de la Enfermedad
CD8+, CD57+	Linfocitos T Citotóxicos
CD3-, CD8-, CD56+	Células Natural Killer
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
COMT	Catecol O metiltransferasa

COX-1, COX-2	Ciclo-Oxigenasas
CYP450	Citocromo P450
CEU	Población Europea
DAS	Disease Activity Score
DAS28	Disease Activity Score Basado en la evaluación conjunta de 28 articulaciones
del	Delección
DHFR	Dihidrofolato Reductasa
DMSO	Dimetil Sulfóxido
dNTP	Desoxinucleot trifosfato
DPYD	Dihidropirimidina Deshidrogenasa
DRD3	Receptor Dopaminérgico D3
DS	Desviación Estándar
NE	Heterocigoto
EA	Espondilitis Anquilosante
ERCC2	Proteína Reparadora de DNA
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala Visual Análoga
FAME	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FAP	Factor Antiperinuclear
FCGR2A, FCGR3A, FCGR3B	Receptores de Fijación del Complemento
FR	Factor Reumatoide
Gln	Glutamina
Gly	Glicina
GM-SCF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos
GRIN2B	Receptor Glutamatérgico NMDA 2B
GSTM1	Glutation Transferasa M1
GSTM3	Glutation Transferasa M3

GSTP1	Glutation Transferasa-pi
GSTT1	Glutation Transferasa-n1
HAQ	Health Assessment Questionnaire
His	Histidina
HLA	Antígenos de Leucocitos Humanos
HTA	Hipertensión Arterial
HTR2A	Receptor serotoninérgico 5HT2A
HUVN	Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.
IC	Intervalo de Confianza
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular 1
IFD	Interfalángicas Distal
IFP	Interfalángicas Proximales
IgG	Inmunoglobulina G
IgG1	Inmunoglobulina Humana
IL-1	Interleuquina 1
IL-6	Interleuquina 6
IL-10	Interleuquina 10
IL1RN	Antagonistas del Receptor de Interleuquina 1
Ile	Isoleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
ins	Inserción
IR	Insuficiencia Renal
IVS	Mutación que interfiere en el Splicing
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LTA	Linfotoxina α
Lys	Lisina
MCF	Metacarpofalángicas
Met	Metionina
MTF	Metatarsofalángicas
MTHFR	Metilentetrahidroflato Reductasa

MTX	Metotrexato
NAD	Número de Articulaciones Dolorosas
NAI	Número de Articulaciones Inflamadas
NAT2	N-acetiltransferasa 2
NC	No se puede calcular
NR	No reportado
O	Homocigoto
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPGL	Ligando de Osteoprotegerina
OR	Odds Ratio
pb	Pares de base
PCR	Reacción de Polimerasa en Cadena
PGE2	Prostaglandina E2
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
QCS	Queratoconjuntivitis Seca
RANKL	Ligando del Receptor Activador para el Factor Nuclear κ B
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
RFC-1	Receptor de Folato Reducido
RLFP	Polimorfismos de Tamaño de Fragmentos de Restricción
RNM	Resultados Negativos asociados a la Medicación
SDAI	Índice Simplificado de la Actividad de la Enfermedad
SER	Sociedad Española de Reumatología
Ser	Serina
SF	Síndrome de Felty
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> o Polimorfismo de un Sólo Nucleótido
TGFB1	Factor de Crecimiento Transformante β -1
Th0	Precursor de los linfocitos T auxiliares de tipo 1 y 2
Th2	Linfocito T auxiliar de tipo 2

THF	Tetrahidrofolato
Thr	Treonina
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral α
TNFRSB1A, TNFRS1B	Receptores de TNF
TPMT	Tiopurina Metiltransferasa
Trp	Triptófano
TYMS	Timidilato Sintasa
Tyr	Tirosina
UGT 1A1	UDP- <i>glucuronosil transferasa</i> 1A1
Val	Valina
VKORC1	Vitamina K Epóxido Reductasa Complejo 1
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
W	Wild-type
XN	Número de copias

INTRODUCCIÓN

I.1. ARTRITIS REUMATOIDE.

La Artritis Reumatoide (AR; CIE-10 Clasificación de las Enfermedades: M05), es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de etiología desconocida, y con características autoinmunes, que afecta a un 0.5-1% de la población mundial [1]. La característica distintiva de esta enfermedad es la persistente inflamación poliarticular simétrica del tejido sinovial (sinovitis), la cual produce: dolor, hinchazón y rigidez, principalmente de las articulaciones de las manos y pies; aunque casi todas las articulaciones diartrodiales del cuerpo pueden verse afectadas [2]. Por otra parte, se ha observado que la mayoría de los pacientes que padecen esta enfermedad, con el tiempo, pueden llegar a experimentar deterioro del cartílago y del hueso, lo que podría producir diferentes grados de discapacidad, disminución de las expectativas de vida y un incremento en las tasas de mortalidad [3]. En efecto, diversos estudios observacionales han demostrado que las tasas de mortalidad en pacientes con AR son más elevadas, en comparación con la población general [4].

I.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA AR.

La AR es una enfermedad crónica de distribución universal, encontrándose presente en todas las poblaciones que han sido estudiadas, con la posible excepción de la población rural africana [5]. En los últimos años, se han realizado una serie de estudios poblacionales que han medido la prevalencia de la AR, y estos han mostrando una variación considerable de la aparición de la enfermedad. La mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo en países del Norte de Europa y de Norteamérica, y han estimado una prevalencia de un 0.5-1.1% [6]. Sin embargo, otros estudios epidemiológicos realizados en países, específicamente del sur de Europa, han reportado una menor prevalencia con valores 0.3-0.7% [7-8]. Es importante destacar, que las tasas de prevalencia más bajas se han reportado en algunas áreas de África y Asia; y las más altas en algunas poblaciones nativas Americanas [6]. Cuando analizamos la situación en España, encontramos que la prevalencia de la AR no se ha

documentado completamente, y sólo se han llevado a cabo unos pocos estudios epidemiológicos acerca de las enfermedades reumáticas en general. Ante la necesidad de obtener un marcador fiable, en el año 2000 se diseñó el estudio EPISER, el cual estimó una prevalencia de un 0.5% (con un intervalo de confianza (IC) del 95%; 0.4-1.1) para la población Española mayor de 20 años [9].

Aunque esta enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad, se ha documentado que se presenta mayoritariamente en personas entre 40 y 70 años, y es aproximadamente 2.5-3.5 veces más frecuente en mujeres que en hombres [10]. De hecho el estudio EPISER, estimó que la prevalencia de AR en España era de un 0.8% en mujeres, y de un 0.2% en hombres [9]. Por otra parte, este estudio reportó que la enfermedad se ha detectado más frecuentemente en ámbitos urbanos que en rurales, estimándose una prevalencia de un 0.6% en las áreas urbanas, y de un 0.2% en las áreas rurales [9].

I.3 ETIOLOGÍA.

Aunque la etiología de la AR sigue siendo desconocida, varios estudios han sugerido que podría estar influenciada por factores genéticos y ambientales [11]. A continuación se analizará la influencia de estos factores en la etiología de la enfermedad.

I.3.1 Factores Genéticos

Los factores genéticos cumplirían un papel importante en la enfermedad, siendo responsables del 50-60% del riesgo de desarrollo de la AR [12]. Diversos estudios han documentado que el factor de riesgo genético más importante para la susceptibilidad y gravedad de las manifestaciones de la AR, es la presencia de un gen que se expresa en el locus del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) [13]. En los seres humanos, los genes del CMH codifican en proteínas conocidas como Antígenos de Leucocitos Humanos (HLA). Estas moléculas de HLA pueden ser divididas en dos grupos, los de

Clase I y II, sobre la base de la estructura de las proteínas de la superficie celular que se especifique. Existen tres tipos de antígenos de Clase II y se denominan HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ. En el caso de la AR, se ha observado que aproximadamente el 70% de los pacientes caucásicos que padecen la enfermedad, han expresado el HLA-DR4 (HLA-DRB1*04). En efecto, diversos estudios han mostrado que los pacientes que presentan el antígeno HLA-DR4 tendrían 3,5 veces mayor probabilidad de desarrollar AR, que aquellos pacientes que presentan otros antígenos [14]. Actualmente, mediante el uso de técnicas de biología molecular, como la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR), se han identificado alelos específicos asociados a la AR. Estos alelos contienen una secuencia particular en el gen HLA-DRB1 que codifica un aminoácido específico denominado epítipo compartido [15]. Por esta razón, se ha planteado la hipótesis que predice que estas moléculas de DRB1 se unirían al mismo péptido y desencadenarían una respuesta autoinmune que produciría la AR [16]. Además de los alelos HLA-DRB1 que contribuyen a la susceptibilidad de la AR, existirían otros alelos HLA-DRB1 que conferirían protección contra la enfermedad. Sin embargo, se ha descrito que estos alelos se presentarían con mayor frecuencia en individuos sanos, que en pacientes con AR. Por otra parte, se ha postulado que la protección contra la enfermedad puede ser debida a la presencia de la secuencia aminoacídica DERRA en la posición 70-74 del alelo HLA-DRB1. Del mismo modo, se ha sugerido que esta protección puede ser conferida por la isoleucina de las posiciones 67 a la74 [17].

I.3.2 Factores Ambientales

Cuando se ha analizado la relación entre los factores ambientales y la AR, se ha encontrado que éstos, también podrían tener una asociación con la inducción y la progresión de la enfermedad.

En efecto, se ha determinado que el factor ambiental más relacionado con la AR es el consumo de cigarrillos, el cual podría influir en el riesgo de desarrollo y en el curso de la enfermedad [18]. En algunos estudios epidemiológicos, se ha observado que esta

asociación es dosis dependiente, es decir, el riesgo de desarrollar AR aumentaría a medida que aumenta el número de cigarrillos consumidos [19].

Además, se han identificado otros posibles factores ambientales relacionados con el desarrollo de la AR, como podrían ser la exposición de las personas al polvo de la sílice y/o aceites minerales [20], existiendo incluso un caso documentado, en el cual se ha descrito la aparición de una forma severa de AR (síndrome de Caplan) en trabajadores del carbón [21-22].

Por otra parte, se ha planteado la existencia de factores de riesgo ambientales, que podrían tener efectos protectores sobre la aparición de la AR.

Uno de estos factores estaría relacionado con la utilización de terapias de reemplazo hormonal posmenopáusica [23]. Esto podría deberse, a que los estrógenos parecen tener un efecto estimulante sobre el sistema inmunológico. Del mismo modo, se ha estudiado el posible efecto de los anticonceptivos orales sobre la enfermedad, encontrándose que en algunos estudios, se ha observado que estos medicamentos pareciesen tener un efecto modulador, protegiendo principalmente contra la progresión de la enfermedad [24].

También se ha estudiado los posibles efectos de la dieta mediterránea como factor protector en la aparición de la AR. En efecto, diversos estudios epidemiológicos han sugerido el potencial efecto protector del consumo a largo plazo de pescados, aceite de oliva y verduras cocidas. Generalmente se ha atribuido este efecto a la presencia de los ácidos grasos poli insaturados de cadena larga Omega-3, que actuarían contra las enfermedades poli inflamatorias [25].

Como podemos observar, se puede considerar a la AR como una enfermedad compleja y multifactorial, en la cual todos los factores anteriormente expuestos, puede actuar en conjunto para generar los diversos eventos patológicos.

I.4. FISIOPATOLOGÍA.

En la actualidad, la AR es considerada un síndrome clínico que abarca una serie de subconjuntos de enfermedades [26]. Cada uno de estos subconjuntos estarían

relacionados con diversas cascadas inflamatorias, las cuales conducirían hacia una vía final común, en la que se generaría una inflamación sinovial persistente, daños al cartílago articular y al hueso subyacente [27]. En general, los procesos inflamatorios suelen estar estrictamente regulados, participando tanto los mediadores que inician y mantienen la inflamación, como aquellos que finalizan el proceso. Sin embargo, en los estados de inflamación crónica (como en el caso de la AR), se produciría un desequilibrio entre estos mediadores, que desencadenaría en la producción del daño celular, el cual se manifiesta patológicamente en la destrucción del cartílago y del hueso.

Una de las características distintivas de la AR, es la inflamación crónica del tejido sinovial de la cápsula articular, la cual conllevaría a la proliferación de este tipo de tejido. En efecto, la membrana sinovial de los pacientes que padecen la enfermedad se caracteriza por presentar una hiperplasia, incremento en la vascularización, y un infiltrado de células inflamatorias, principalmente linfocitos T CD4+, que son los principales responsables de la respuesta inmune mediada por células. Estos procesos estarían involucrados en la formación de un tejido de granulación denominado *pannus*, el cual tendría como función principal, invadir inicialmente el cartílago y posteriormente la superficie ósea, produciendo erosiones, lo que resulta finalmente en la destrucción de la articulación (**Figura 1**). La interfaz entre el *pannus* y el cartílago estaría ocupada principalmente por macrófagos activados y fibroblastos sinoviales que producirían enzimas proteolíticas, específicamente metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que ayudarían a la invasión del tejido [28].

Por otra parte, el desarrollo de la AR también estaría relacionado con antígenos de Clase II del CMH. La principal función que tendrían este tipo de moléculas, sería la de presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4+, lo que sugeriría que la AR podría ser causada por un antígeno artritogénico. Se cree que este antígeno podría ser exógeno como una proteína viral, o una proteína endógena. Actualmente se han identificado una serie de posibles antígenos endógenos, los cuales incluyen proteínas citrulinadas, glicoproteína del cartílago humano 39 (también llamado YKL-40) y proteínas de unión de cadena pesada, que podrían estar relacionados con el desarrollo

de la AR. Los linfocitos T CD4+, activados por estos antígenos, tendrían la capacidad de estimular a los monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales a producir diversas citoquinas, entre ellas Interleuquina 1 (IL-1) y 6 (IL-6), y Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), las cuales serían las principales responsables de la inflamación en los pacientes con AR [29].

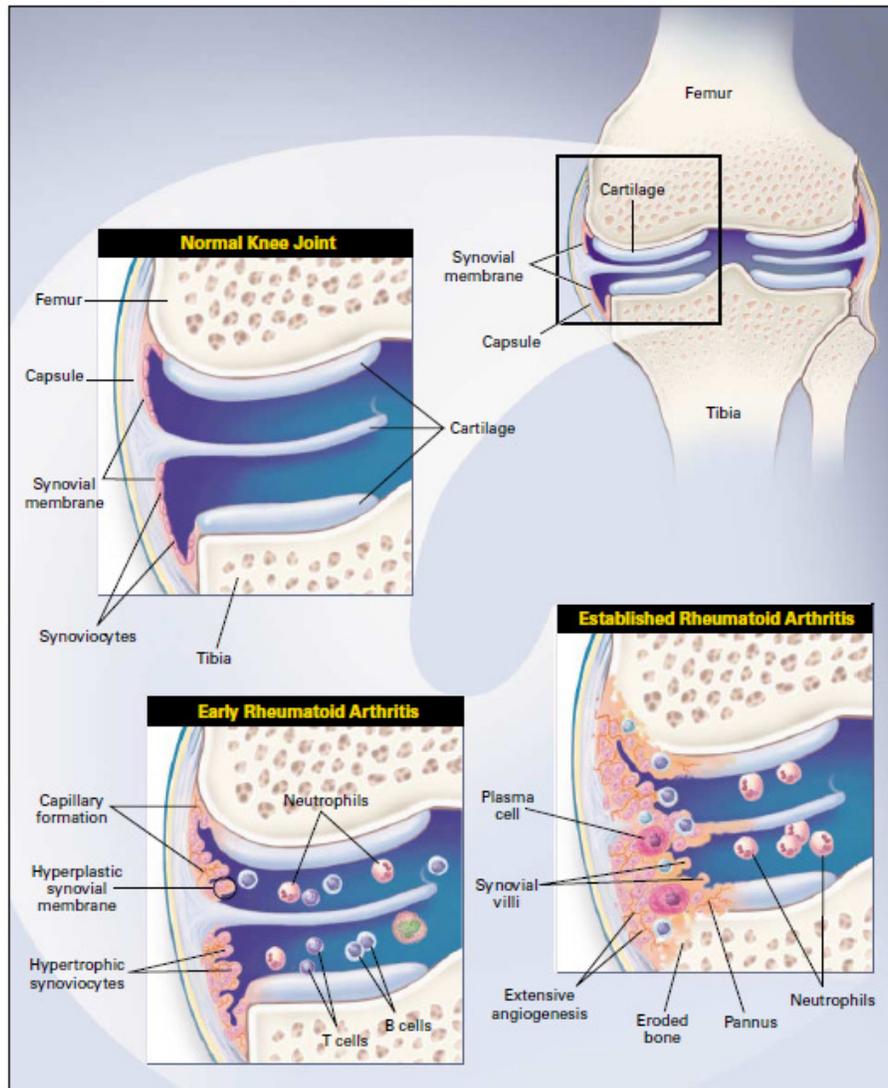


Figura 1. Patogénesis de la AR, dónde se observa la formación del *pannus* (tejido granulomatoso) a medida que progresa la enfermedad, y sus consecuencias en la articulación [28]

Además, los linfocitos T CD4+ activados podrían expresar ligandos de osteoprotegerinas, los cuales serían los responsables de estimular la

osteoclastogénesis (**Figura 2**). Del mismo modo, tanto los macrófagos, los linfocitos, los fibroblastos, como sus productos podrían estimular la angiogénesis, lo que podría explicar el aumento en la vascularidad encontrado en los tejidos sinoviales de los pacientes afectados por esta patología. [28].

Por otra parte, los linfocitos T CD4+ activados, estimularían a los linfocitos B a través del contacto con células de superficie y la unión a integrinas, que darían como resultado la producción de inmunoglobulinas, entre ellas el Factor Reumatoide (FR). Aunque el preciso papel patogénico del FR aún permanece desconocido, se supone que podría estar involucrado en la activación del sistema del complemento a través de la formación de complejos inmunes [30].

1.4.1 Papel de las Vías de Citoquinas en la Patogénesis de la AR.

En diversos estudios, se ha descrito que varias de las citoquinas proinflamatorias, incluidas el TNF- α y la IL-1, pueden ser detectadas en los fluidos sinoviales de los pacientes con AR [31-32]. Por esta razón, se ha postulado que estas dos citoquinas cumplirían un papel importante en la patogénesis de la AR.

Tanto TNF- α , como IL-1 estarían involucradas en los mecanismos patogénicos de la enfermedad, participando a través de la estimulación de células mesenquimales (fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos), en la liberación de las metaloproteinasas de la matriz que son las encargadas de la destrucción de los tejidos subyacentes (**Figura 2**). Además, podrían inhibir a los fibroblastos sinoviales, impidiendo la producción de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. Esta acción dual, podría ser la responsable del deterioro de las articulaciones [33].

Por otra parte, se ha descrito que la sobreproducción o sobre expresión del TNF- α , podría ser clave en la cascada de los procesos inflamatorios, ya que esta citoquina podría ejercer potentes y variados efectos, a través de la estimulación de una gran variedad de células. Dentro de las características del TNF- α podemos destacar que es un estimulador autocrino, y que además, es un potente inductor paracrino de otras citoquinas inflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y el Factor Estimulante de Colonias

de Granulocitos y Monocitos (GM-SCF) [28]. Además, se ha observado que el TNF- α podría tener un efecto promotor de la inflamación, mediante la estimulación de los fibroblastos, para expresar moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Esta molécula podría interactuar con su respectivo ligando en la superficie de los leucocitos, promoviendo la migración de células inflamatorias hacia la articulación [34].

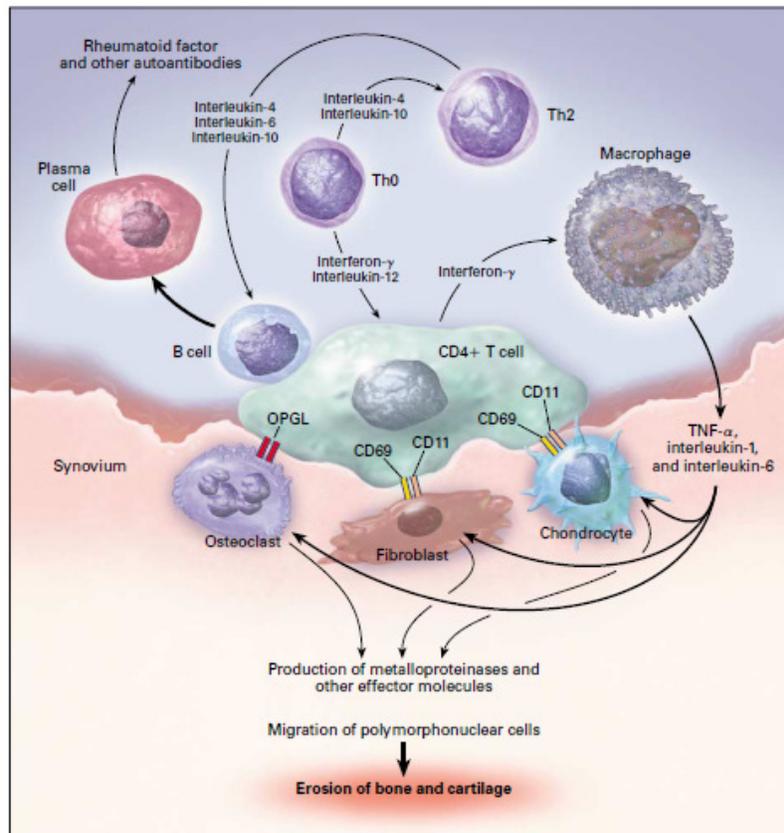


Figura 2. Principales tipos de células y vías de señalización de citoquinas que participan en la destrucción de las articulaciones mediadas por TNF. Th2: linfocito T auxiliar de tipo 2; Th0: precursor de los linfocitos T auxiliares de tipo 1 y 2; OPGL: ligando de osteoprotegerina. [28]

El TNF- α ejercería sus efectos a través de la unión a dos receptores de la superficie celular: el receptor de TNF tipo 1 (p55) y el de tipo 2 (p75), que se encuentran en las células inmunitarias, inflamatorias y endoteliales, siendo el receptor tipo I el principal mediador de la señalización del TNF a las células. Ambos receptores de TNF- α existen también en sus formas solubles, probablemente derivados de la escisión proteolítica de las formas de la superficie celular. Estos receptores solubles pueden competir con

los receptores de la superficie celular, y por lo tanto bloquear su biodisponibilidad y actividad, actuando como atenuadores fisiológicos de la actividad del TNF. Dada su importancia en la patogénesis de la AR, actualmente, la inhibición de sus efectos es uno de los principales objetivos terapéuticos para controlar la progresión de la enfermedad [35].

Al igual como sucede con el TNF- α , se ha descrito que la IL-1 también tendría un papel importante en la formación del *pannus* y en el deterioro de la articulación [36]. Los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales genera sus efectos nocivos, son similares a los encontrados para TNF- α . IL-1 también puede contribuir a los procesos inflamatorios mediante la inducción de la expresión de moléculas de adhesión celular, otras citoquinas, quimioquinas, factores angiogénicos y pequeños mediadores inflamatorios, como óxido nítrico y Prostaglandina E2 (PGE2). La sobrerregulación de la producción de prostaglandinas y otros mediadores proinflamatorios mediados por la IL-1, podría contribuir en la producción del dolor, hinchazón y aumento de la sensibilidad de la articulación inflamada [37]. En cuanto a la erosión ósea, la IL-1 causaría un aumento en la expresión del Ligando del Receptor Activador para el Factor Nuclear κ B (RANKL), que a su vez, estimularía la diferenciación y activación de los osteoclastos, produciéndose un aumento en el recambio óseo [38]. Se ha observado, que la IL-1 podría cumplir un papel más importante en los procesos destructivos de la AR, debido a su capacidad de inhibir potentemente el proceso de reparación tisular. Es importante destacar, que la IL-1 inhibiría tanto la síntesis de nuevas proteínas de la matriz en el cartílago (como colágeno del tipo II), como la proliferación de los condrocitos, los cuales son necesarios para la reparación del cartílago. En efecto, se ha observado que la IL-1 inhibiría la nueva síntesis de glicosaminoglicanos en el cartílago humano [39].

La IL-1 ejercería sus efectos mediante la unión a dos tipos de receptores de la superficie celular: IL-1R1 e IL-1R2, siendo el primero de ellos, el responsable de la generación de las señales intracelulares. Al igual como ocurre con el TNF- α , las formas solubles de ambos receptores compiten con los receptores de la superficie celular, produciéndose una disminución en la actividad mediada por células. Además, se ha

encontrado un antagonista natural que se uniría con una alta afinidad al IL-1R1, sin generar ningún tipo de señal intracelular, produciendo un mecanismo de inhibición de la actividad de la IL-1.

I.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AR.

Los síntomas iniciales de la AR se pueden presentar típicamente de dos maneras: mediante una aparición lenta e insidiosa, o una aparición repentina y aguda. En la mayoría de los casos, la enfermedad tiene un comienzo insidioso, apareciendo la sintomatología a lo largo de semanas o meses, y suele ir acompañada de síntomas polindrómicos como anorexia, debilidad o fatiga. Pero, en aproximadamente el 15% de los pacientes, el inicio de los síntomas se produce de forma aguda, apareciendo de forma rápida a los días o semanas. Incluso, se ha reportado que en algunos pacientes, los síntomas pueden aparecer a los pocos días de un evento específico, tales como una enfermedad infecciosa [40].

I.5.1 Manifestaciones Articulares.

La AR se puede manifestar clínicamente con dolor, tumefacción y disminución de la movilidad de las articulaciones periféricas. Sin embargo, uno de los primeros síntomas clínicos que se manifiestan en los pacientes con AR, es la aparición de rigidez matutina de las articulaciones inflamadas, la cual se produciría por acumulación de exudado, después de periodos de reposo prolongado. Posteriormente, las articulaciones aparecen dolorosas, tumefactas, calientes y eritematosas. El dolor puede variar desde una ligera molestia a la movilización, hasta un dolor intenso, que persiste incluso en el reposo, y el cual empeora con la presión y el movimiento de la articulación.

Al analizar específicamente, cuáles son las articulaciones que se ven mayormente afectadas en la AR (**Figura 3**), encontramos que son aquellas que presentan una mayor proporción de la membrana sinovial del cartílago articular, incluyendo las articulaciones Metacarpofalángicas (MCF) e Interfalángicas Proximales (IFP) de las

manos y muñecas; los codos, las rodillas, las articulaciones Metatarsofalángicas (MTF) e IFP de los pies, y la columna cervical. Por otra parte, las articulaciones Interfalángicas Distal (IFD) y articulaciones sacroilíacas no suelen verse afectadas en esta enfermedad [41].

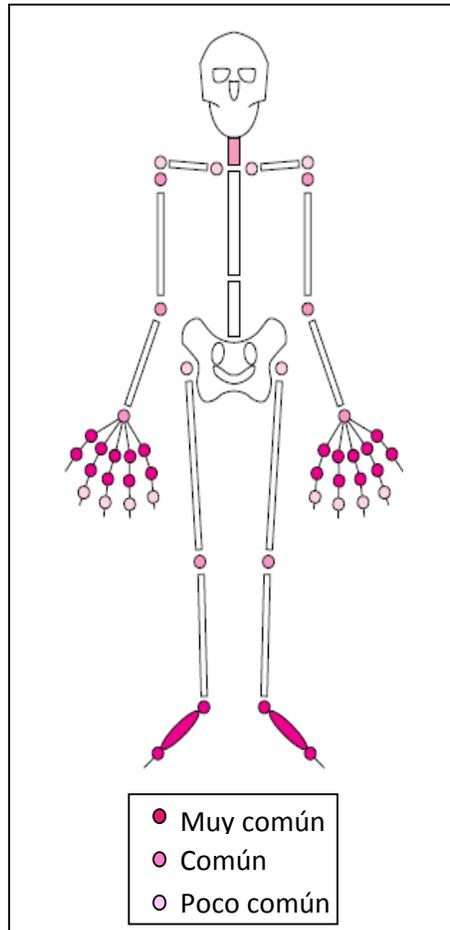


Figura 3. Principales articulaciones afectadas en los pacientes con AR. Modificado de [42].

I.5.2 Manifestaciones Extra-articulares.

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica, que además de afectar a las articulaciones periféricas, puede afectar otros tejidos u órganos. En un principio, se pensaba que este tipo de manifestaciones se producían principalmente en pacientes con una larga evolución de la enfermedad, sin embargo, actualmente se ha encontrado que las manifestaciones extra-articulares pueden presentarse en las etapas tempranas de la enfermedad [43]. Por otra parte, se ha observado que el número y la severidad

de las manifestaciones extra-articulares varían tanto con la duración, como con la severidad de la enfermedad. Dentro de las manifestaciones extra-articulares más frecuentes, podemos encontrar: nódulos reumatoideos, vasculitis, manifestaciones oculares, manifestaciones pulmonares, manifestaciones cardíacas y manifestaciones gastrointestinales. A continuación, se detallará cada una de estas manifestaciones extra-articulares.

I.5.2.1 Nódulos Reumatoideos

Este tipo de nódulos son patognómicos para la AR, y pueden ser indicativos de la severidad de la enfermedad en los pacientes. Se ha observado, que aparecen en aproximadamente un 25% de los pacientes con AR; y se desarrollarían con mayor frecuencia en las superficies extensoras de los codos, antebrazo y manos. Además, podrían aparecer en el pulmón o en el revestimiento pleural de éstos; pero, raramente en las meninges. Los nódulos reumatoideos suelen ser asintomáticos y no requieren de ninguna intervención [43].

I.5.2.2 Vasculitis

La vasculitis reumatoide sistémica es una de las complicaciones más graves de la AR. En diversos estudios, ha sido asociada con altas tasas de mortalidad prematura y con una disminución de las expectativas de vida de los pacientes que la padecen. A pesar de su severidad, la prevalencia de este tipo de vasculitis es baja, desarrollándose solamente en el 1% de los pacientes con AR. La vasculitis reumatoide podría originarse, por una infiltración de células inflamatorias en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que produciría una obliteración de éstos, con la consiguiente producción de infartos en tejidos distales al área afectada. Por otra parte, la vasculitis podría causar la ruptura de la piel, especialmente en las extremidades inferiores, produciendo ulceraciones. La afectación de vasos sanguíneos más importantes podría generar complicaciones potencialmente mortales. Ya que el desarrollo de infartos en vasos que suministran

sangre a los nervios, podrían causar déficit motores irreversibles. Del mismo modo, la implicación de vasos que irrigan órganos y sistemas podría generar afectaciones viscerales y síntomas como poliarteritis nodosa [44].

I.5.2.3 Manifestaciones Oculares

La manifestación ocular más frecuente de la AR es la Queratoconjuntivitis Seca (QCS) o Síndrome de Sjögren Secundario. La QCS se produciría por la atrofia de los conductos lagrimales e inflamación de la esclerótica y de la cornea. Se caracteriza por la presencia de sequedad de las membranas mucosas, con síntomas que van desde ojos secos, sensación de ardor y cuerpos extraños, secreción mucosa, hasta el desarrollo de flebaritis crónica. Otras de las manifestaciones oculares de la AR son la episcleritis y escleritis, aunque aparecen en menos del 1% de los pacientes [45].

I.5.2.4 Manifestaciones Pulmonares

Este tipo de manifestaciones son frecuentes en los pacientes con AR, existiendo al menos cinco formas de afectaciones pulmonares asociadas. Entre éstas podemos destacar: la enfermedad pleural, la fibrosis intersticial, la enfermedad nodular pulmonar, la bronquiolitis y la arteritis con hipertensión pulmonar. De todas ellas, la fibrosis intersticial pulmonar es la manifestación pulmonar más frecuentes, y afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con AR. Por otra parte, se ha reportado que en contraste con otras enfermedades del tejido conectivo, se presenta más frecuentemente en hombres que en mujeres (3:1) y que presentan las siguientes características: fumadores, con inicios tardíos de la AR, valores elevados de FR y con edades comprendidas entre los 50-60 años [46]. Además, se ha asociado a la fibrosis intersticial pulmonar con una alta morbilidad y mortalidad de la población que padece esta enfermedad [47].

I.5.2.5 Manifestaciones Cardiacas

Las enfermedades cardiovasculares son una de las manifestaciones extra-articulares que producen un mayor aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes con AR. En efecto, diversos estudios han mostrado que la enfermedad coronaria asociada a la AR, puede desarrollarse a edades más tempranas que en la población general, y es una de las causas más frecuentes de muerte en este tipo de pacientes [48].

Se ha observado que todas las estructuras cardiacas pueden verse afectadas en el transcurso de la AR, ya sean válvulas, sistemas de conducción, el miocardio, el endocardio, el pericardio y las arterias coronarias, generando una serie de complicaciones cardiacas, las cuales incluyen una gran variedad de manifestaciones clínicas tales como pericarditis, fibrosis miocárdica, miocarditis, arritmias y alteraciones en la conducción, enfermedad valvular, cardiopatía isquémica, enfermedades coronarias, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca [49].

En los últimos años la relación AR y enfermedad cardiovascular se ha convertido en un foco importante de atención, debido al incremento en el conocimiento de los procesos inflamatorios relacionados con la aterosclerosis. Actualmente, diversos estudios han sugerido que ciertas anomalías de los linfocitos T, los cuales son importantes en la aparición de la AR, podrían también cumplir un papel significativo en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y la inestabilidad de la placa aterosclerótica [50]. Además, varios investigadores han encontrado que diversas citoquinas, proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios relacionados con la AR, también se podrían encontrar de forma elevada tanto antes, como durante el daño isquémico [51].

Por lo tanto, es fundamental que en estos pacientes se pueda detectar tempranamente la disfunción endotelial y/o el deterioro de la microcirculación coronaria, ya que se ha observado, que la AR *per se* sería un factor de riesgo cardiovascular, y de esta manera minimizar las complicaciones asociadas a la misma.

I.5.2.6 Manifestaciones Renales

La principal causa del desarrollo de enfermedad renal en pacientes con AR son las glomerulonefritis mesangiales, amiloidosis, nefritis tubulointersticial, y especialmente, la toxicidad asociada a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. El pronóstico de los pacientes con AR que desarrollan enfermedad renal es bastante variable, encontrándose casos en los cuales se obtuvo una remisión de la enfermedad al suspender el tratamiento que la estaba generando (proteinuria asociada al uso de medicamentos), a casos en los cuales el pronóstico es desfavorable (amiloidosis secundaria). Por lo tanto, es importante determinar con precisión la naturaleza de la lesión renal en este tipo de pacientes, para poder evaluar su evolución [52].

I.5.2.7 Síndrome de Felty

El Síndrome de Felty (SF) es un raro trastorno que involucra a la AR, neutropenia y esplenomegalia, desarrollándose en menos del 1% de los pacientes que presentan la enfermedad. Clínicamente se caracteriza por un daño severo a las articulaciones, desarrollo de manifestaciones extra-articulares graves, incluyendo una alta frecuencia de nódulos reumatoideos, linfadenopatía, vasculitis, úlceras en las piernas, e hiperpigmentación de la piel. La neutropenia se origina por una disminución de la granulopoyesis y por un aumento de la destrucción periférica de los granulocitos, relacionado con anticuerpos anti-neutrófilos. Además, se ha observado un aumento en las tasas de mortalidad asociadas al desarrollo de infecciones recurrentes. Aproximadamente el 10-40% de los pacientes presentan una expansión de linfocitos granulares a la sangre periférica. Estas poblaciones celulares pueden dividirse en: linfocitos T citotóxicos (CD8+, CD57+) y células *Natural Killer* (CD3-, CD8-, CD56+). En efecto, se ha generado la hipótesis de que estos linfocitos serían los responsables de la neutropenia, suprimiendo los precursores de neutrófilos en la médula ósea [53].

I.6 DIAGNÓSTICO DE LA AR

El diagnóstico de la AR se ha realizado mediante la utilización de los criterios diagnósticos definidos por el American College of Rheumatology (ACR) de 1987 (**Tabla 1**) [54].

Tabla 1. Criterios revisados de la clasificación de la AR según la ACR 1987.
Modificado de Braun J [54]

Criterios Diagnósticos para Artritis Reumatoide según la ACR 1987
--

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Rigidez matutina en las articulaciones de al menos 1 hora de duración. 2) Inflamación de los tejidos blandos (artritis) de 3 o más áreas articulares, observadas por un médico. 3) Inflamación (artritis) de las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas o la muñeca. 4) Inflamación simétrica. 5) Nódulos reumatoides. 6) Presencia de factor reumatoide. 7) Erosiones radiográficas y/u osteopenia periarticular en la mano y/o las articulaciones de la muñeca. |
|--|

Para poder obtener un diagnóstico de la AR se requiere la presencia de al menos 4 de estos criterios. Por otra parte, es necesario que los criterios del 1 al 4 hayan estado presentes durante al menos 6 semanas, antes de realizar el diagnóstico [55].

Estos criterios revisados para la clasificación de la AR se han formulado a partir de un análisis computarizado de 262 pacientes, en donde consecutivamente se estudiaron pacientes con AR y 262 sujetos control con otras enfermedades reumáticas diferentes a la AR. Los criterios han demostrado un 91-94% de sensibilidad y un 89% de especificidad para la AR en comparación con los sujetos control. Sin embargo, en el caso de la AR de fase temprana, la sensibilidad y la especificidad han mostrado una disminución [54]. Por esta razón, se ha planteado que en la práctica clínica es muy difícil realizar un diagnóstico definitivo en pacientes en las fases iniciales de la enfermedad utilizando estos criterios.

I.6.1 Diagnóstico Diferencial

Debido a que otras enfermedades y trastornos pueden presentar una sintomatología similar a la AR, se debe diferenciar su diagnóstico de ellas. En la **Tabla 2** se detallan las enfermedades relacionadas.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la AR en el cual se contrastan las diferencias entre las enfermedades. Modificado de Rindfleisch JA [40]

Diagnóstico	Comentarios
Enfermedades del tejido conectivo	Como la Escleroderma y el Lupus
Fibromialgia	Evaluar los puntos de activación
Hemocromatosis	Realizar estudios del hierro y cambios en la coloración de la piel pueden orientar el diagnóstico
Endocarditis infecciosa	Descartar soplos, fiebre alta y la historia de consumo de drogas por vía intravenosa
Gota poliarticular	Las articulaciones se presentan a menudo eritematosas, Se puede encontrar podagra (ataque repentino de gota)
Polimialgia reumática	La AR, a diferencia de la Polimialgia reumática, rara vez se presenta con dolor sólo en la parte proximal de las articulaciones de las extremidades
Sarcoidosis	Probables granulomas, como la hipercalcemia y hallazgos en radiografías de tórax
Espondiloartropatías seronegativas	Tienden a ser más asimétricas que la AR. Afectan más comúnmente a las articulaciones de la columna vertebral. Evaluar historia de psoriasis, enfermedades concomitantes de Reiter y enfermedad inflamatoria del intestino
Artritis reactiva	La Artritis reactiva puede ser post-infección, adquirida por vía sexual o relacionada a trastornos gastrointestinales
Enfermedad de Still	Tiende a presentarse con fiebre, leucocitosis con desviación izquierda, dolor de garganta, esplenomegalia, disfunción del hígado y/o erupción cutánea
Enfermedad tiroidea	Considerar la estimulación de la tiroides y los niveles de hormonas en función de los síntomas
Artritis viral	Considerar Parvovirus y Hepatitis B

I.6.2 Pruebas Diagnósticas

Actualmente, no existe ninguna prueba diagnóstica simple, que confirme de forma definitiva el diagnóstico de la AR. Sin embargo, diversas pruebas pueden proporcionar datos objetivos que permitan aumentar la seguridad del diagnóstico, y seguir el progreso de la enfermedad.

Se ha reportado, que los pacientes con AR pueden presentar diversas alteraciones a nivel de las proteínas séricas, y en efecto, se ha observado que más del 70% de los pacientes pueden presentar en el suero anticuerpos contra el fragmento Fc de la Inmunoglobulina G (IgG) y Factor Reumatoideo (FR). Este último, a pesar de no ser un marcador específico de la enfermedad, es un importante predictor del resultado de la AR, aunque su valor depende de la etapa o estadio en el cual se encuentre el paciente. La presencia de FR seropositivo en etapas tempranas de la enfermedad, está relacionado con una enfermedad activa y el desarrollo de lesiones óseas. Sin embargo, en etapas más avanzadas, se ha observado que el FR es menos predictivo [56].

Otro de los marcadores utilizados en el diagnóstico de la AR son el Factor Antiperinuclear (FAP) y el Anticuerpo Antikeratina (AKA). Estos presentan especificidades para la AR similares al FR, y se han relacionado con la actividad y gravedad de la enfermedad. Por otra parte, se ha observado que pueden estar presentes, incluso antes de la aparición de la enfermedad. Sin embargo, las pruebas utilizadas para determinar su presencia son difíciles de realizar, y no se encuentran disponibles de forma rutinaria [57].

Uno de los marcadores que podría ser más predictivo de la evolución de la enfermedad, son los Anticuerpos Anti Péptido Cíclico Citrulinados (Anti-CCP) [58]. La detección de este marcador en la etapa temprana de la AR, podría ayudar a predecir el daño articular radiográfico de los pacientes. Además, la detección de anticuerpos Anti-CCP, antes del inicio de la enfermedad, y una alta concentración de ellos en el líquido sinovial, sugieren un posible papel patogénico de la citrulinación. La alta especificidad de estos anticuerpos, su capacidad para poder identificar a los pacientes con AR en

etapa temprana, y distinguirla de otros tipos, lo convierte en un marcador serológico clave para la enfermedad [59].

En la **Tabla 3** se resumen los principales hallazgos de laboratorio e imagen asociados con la AR.

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio y de imagen asociados con AR.
Modificado de Rindfleisch JA [40]

Prueba de laboratorio	Hallazgos asociados
Proteína C Reactiva*	Normalmente el aumento de > de 0,7 pg/mL, puede ser usado para monitorear la enfermedad
Velocidad de sedimentación Globular (VSG)*	A menudo el aumento de > 30 mm/hora puede ser usado para monitorear la enfermedad
Hemoglobina/hematocrito*	Leve disminución en niveles de hemoglobina en torno a los 10 g/dL
Función hepática*	Normal o leve elevación de la fosfatasa alcalina
Plaquetas*	Usualmente incrementadas
Hallazgos radiológicos de las articulaciones afectadas*	Puede ser normal, o mostrar osteopenia o erosiones cerca de los espacios comunes en la enfermedad temprana, las radiografías de la muñeca y el tobillo son útiles
Factor Reumatoideo (FR)*	Negativo en un 30% de los pacientes al inicio de la enfermedad, si es negativo al inicio se puede repetir a los 6 y 12 meses después de la aparición de la enfermedad. Puede ser positivo en numerosos procesos (Lupus, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, etc). No es una medida exacta de la progresión de la enfermedad
Recuento de glóbulos blancos*	Pueden estar incrementados
Anticuerpos Anti Péptido Cíclico Citrulinado (Anti-CCP)	Tiende a correlacionarse bien con la progresión de la enfermedad, su sensibilidad aumenta cuando se utiliza en combinación con el FR
Anticuerpo antinuclear	Tiene un valor limitado para la detección de Artritis reumatoide
Niveles de complemento	Normal o elevado
Inmunoglobulinas	Posible elevación de las globulinas alfa-1 y alfa-2

*Recomendado para la evaluación inicial de Artritis reumatoide

Además de las pruebas de laboratorio mencionadas anteriormente, es recomendable que a los pacientes que presenten AR se les realice una evaluación del líquido articular, ya que, la artrocentesis es de gran utilidad para poder diferenciar los diferentes tipos de artropatías existentes, sobre todo en el caso de que el diagnóstico sea incierto [60].

I.7 ÍNDICES PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA AR

La medición de la actividad de la enfermedad en la AR, es un proceso complejo que involucra una serie de parámetros, entre los cuales se incluyen el Número de Articulaciones Dolorosas (NAD), Número de Articulaciones Inflamadas (NAI), dolor, funcionalidad, inflamación, y una evaluación general tanto para el paciente, como para el clínico. Además, estos parámetros nos permitirán evaluar y comparar los posibles tratamientos a utilizar en los pacientes que desarrollen la enfermedad. Históricamente, los ensayos clínicos realizados en pacientes con AR han evaluado e informado un número variable de estos parámetros, lo que ha hecho muy difícil el evaluar y comparar los tratamientos utilizados. Sin embargo, en la actualidad se ha decidido la utilización de índices compuestos como los propuestos por la ACR, que incluyen un conjunto básico de medidas de actividad de la enfermedad (ACR20, ACR50 y ACR70) o el Disease Activity Score (DAS), en la evaluación de la eficacia terapéutica de fármacos en ensayos clínicos en pacientes con AR [61].

La Sociedad Española de Reumatología (SER) ha recomendado, tras el consenso aprobado en 1992 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la European League Against Rheumatism (EULAR) y la ACR; que el conjunto mínimo de parámetros que se deben medir en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y así poder determinar sobre bases objetivas si se ha conseguido el objetivo terapéutico, sean [62-63]:

- a) **NAD y NAI.** Se recomienda realizar el recuento por separado del número tanto de las dolorosas, como de las inflamadas, basados en un mínimo de 28 articulaciones.

- b) **Dolor evaluado por el paciente.** Se recomienda medir el dolor evaluado por el enfermo utilizando la Escala Visual Análoga (EVA). Las mediciones se acompañaran con descriptores numéricos del 0 al 10, y en los extremos se indicara ningún dolor (0) y máximo dolor (10).
- c) **Evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el paciente y el clínico.** Se recomienda la utilización del mismo tipo de EVA anterior, aunque en el caso de los extremos se indicara muy bien (0) y muy mal (10).
- d) **Reactantes de Fase Aguda.** Se recomienda incluir VSG y Proteína C Reactiva.
- e) **Evaluación de la capacidad funcional.** Se recomienda evaluar la función física autopercebida mediante cuestionarios validados. El Health Assessment Questionnaire (HAQ) de 20 ítems parece el más adecuado para su utilización en clínica.
- f) **Evaluación del daño estructural.** Se recomienda la realización de una radiografía de manos y pies así como de cualquier otra articulación especialmente afectada, con una frecuencia anual, durante los primeros 3 ó 4 años de evolución de la enfermedad.
- g) **Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud.** De realizarse, su evaluación será a través de cuestionarios validados.

La recogida sistemática de estos parámetros, permitirá el cálculo de diferentes índices combinados, que han sido validados para realizar una estimación objetiva de la actividad de la enfermedad, entre ellos encontramos el anteriormente señalado DAS, el DAS28 (basado en la evaluación conjunta de 28 articulaciones), el SDAI (Índice Simplificado de la Actividad de la Enfermedad) y el CDAI (Índice Completo de la Actividad de la Enfermedad). Los dos primeros se basan en 4 de las 6 variables mencionadas previamente.

Actualmente, el índice más comúnmente utilizado para medir la actividad de la AR es el DAS28. Para su cálculo se utilizan las siguientes fórmulas, dependiendo de, si se utilizan 3 ó 4 parámetros [64-65]:

$$\text{DAS28 (3)} = [0.56 \sqrt{\text{NAD28}} + 0.28 \sqrt{\text{NAI28}} + 0.70 \ln(\text{VSG})] 1.08 + 0.16.$$

$$\text{DAS28 (4)} = 0.56 \sqrt{\text{NAD28}} + 0.28 \sqrt{\text{NAI28}} + 0.70 \ln(\text{VSG}) + 0.014 (\text{EVA}).$$

El DAS28 se puntúa de 0 a 11, donde el 0 significa ausencia de actividad y el 11 máxima actividad de la enfermedad.

Por otra parte, la EULAR ha propuesto algunos criterios de respuesta [66] basados en las modificaciones en el DAS28, así como en el grado de mejoría y situación actual del paciente. Para esto, la EULAR ha propuesto un índice de mejoría de la enfermedad clasificándola en tres situaciones posibles: ninguna, moderada y buena. Este índice compuesto puede ser obtenido al medir la diferencia entre el valor del DAS28 al inicio y al final del tratamiento, y el valor absoluto de la puntuación final del DAS28 (**Tabla 4**).

Tabla 4. Criterios de mejoría de la EULAR basados en los valores del DAS28.
Modificado de Bernal Rivera L [65]

Valor final del DAS28	Cambio del DAS28 respecto al valor basal		
	> 1,2	> 0,6 ≤ 1,2	≤ 0,6
DAS28 ≤ 3,2	Buena	Moderada	Ninguna
DAS28 > 3,2 y ≤ 5,1	Moderada	Moderada	Ninguna
DAS28 > 5,1	Moderada	Ninguna	Ninguna

Es importante conocer estos criterios, ya que mediante la utilización de estos se basará el tratamiento farmacológico a elegir en los pacientes con AR.

I.8 TRATAMIENTO DE LA AR

El control de los pacientes con AR está dirigido a preservar la integridad de las articulaciones y la funcionalidad, así como la prevención de las manifestaciones extra-articulares. Debido a que la destrucción de las articulaciones comienza a las pocas semanas de la aparición de los síntomas, el inicio del tratamiento debe ser lo más temprano posible, ya que de esta manera se podría evitar la progresión de la enfermedad [67]. En los últimos años, el tratamiento de la AR ha evolucionado desde lo empírico a las terapias dirigidas, basadas en la experimentación preclínica. Por esta razón, la selección de un agente terapéutico o una combinación de agentes a utilizar en un paciente en particular, está guiada principalmente por la gravedad de la enfermedad, las características propias del paciente y el coste del tratamiento. Los objetivos del tratamiento, están orientados a la resolución de los síntomas y signos, la restauración de la función física, y la prevención del desarrollo de daño en las articulaciones, o si éste ya existe, la disminución o detención de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad actual de un gran número de medicamentos para poder tratarla, es posible que no pueda lograrse una remisión completa de la enfermedad [68].

En la actualidad, existen disponibles diferentes tipos de tratamientos, que van desde la terapia no farmacológica, a tratamientos con agentes biológicos.

I.8.1 Terapia no Farmacológica

Dentro de los tratamientos no farmacológicos que pueden ser utilizados en los pacientes con AR, podemos destacar la terapia ocupacional, las terapias físicas, el uso de dispositivos de asistencia, la reducción del peso de los pacientes, el descanso y en algunos casos la cirugía. Se ha observado, que el descanso sería uno de los componentes esenciales dentro de las terapias no farmacológicas, ya que podría ayudar a aliviar el estrés y el dolor de las articulaciones inflamadas, evitando daños mayores en ellas. Sin embargo, la realización de periodos prolongados de descanso,

con la consiguiente inmovilidad de las articulaciones, podría conducir a una disminución de la amplitud de movimiento, y en última instancia a una atrofia muscular y contracturas. En este sentido, la terapia física y ocupacional, podría ayudar a los pacientes a aumentar o mantener la movilidad de dichas articulaciones, a través de ejercicios y el desarrollo de habilidades.

Por otra parte, la pérdida de peso podría ayudar en la disminución del estrés de las articulaciones inflamadas, pero se debe tener en consideración que esta reducción deber supervisada por los profesionales competentes.

Por último, la tenosinovectomía (extirpación de la membrana que rodea las vainas tendinosas), la reparación del tendón y reemplazos articulares (prótesis) son algunas de las opciones quirúrgicas para los pacientes con AR, pero son generalmente reservadas para pacientes en etapas más graves de la enfermedad [42].

1.8.2 Terapia Farmacológica

Las líneas de tratamiento farmacológicas relativas a la AR han sido publicadas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Actualmente, existen un gran número de medicamentos que pueden ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad, y éstos pueden ser divididos en tres grupos: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides y Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME), pudiendo ser estos últimos sintéticos o biológicos [55].

1.8.2.1 Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs)

Este grupo de fármacos son especialmente útiles durante las primeras semanas de tratamiento, ya que podrían proporcionar un alivio parcial del dolor y de la rigidez [69]. Son utilizados debido a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, que vienen dadas de su mecanismo de acción. Principalmente actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición competitiva y reversible de las enzimas Ciclo-Oxigenasas (COX-1 y COX-2), a excepción del ácido acetil salicílico que lo hace de forma

irreversible [70]. Se prefieren utilizar aquellos que tengan una mayor selectividad por la COX-2, debido un mayor perfil de seguridad gastrointestinal. Esto tiene una gran importancia en este tipo de pacientes, debido a que ellos deben recibir esta medicación de forma continuada [71].

En los últimos años se han introducido en el mercado los inhibidores selectivos de la COX-2 y su utilización ha resultado más segura desde el punto de vista gastrointestinal, ya que se ha observado que los pacientes que los recibían, desarrollaban un 50% menos úlceras gástricas y duodenales, en comparación con los AINEs clásicos [72]. Sin embargo, la eficacia de este tipo de AINEs no ha sido superior que los no selectivos por la COX-2, y por otra parte, se han documentado casos de deterioro de la función renal en sujetos susceptibles [73], exacerbación de la hipertensión arterial y aparición de eventos trombóticos [74], lo cual ha puesto en duda su seguridad.

Los AINEs se utilizan normalmente como una terapia puente a corto plazo, a la espera de la lenta acción de los FAME. Sin embargo, no deben utilizarse como monoterapia una vez confirmado el diagnóstico de AR, ya que, no se ha encontrado evidencia de una disminución en la progresión clínica o radiológica de la enfermedad [75].

1.8.2.2 Corticosteroides

Los glucocorticoides son una clase de hormonas esteroidales, que se caracterizan por la capacidad de unirse al receptor de cortisol y provocar diversos efectos biológicos. Presentan potentes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, por lo que han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la AR. Actuarían interfiriendo con la presentación del antígeno a las células T, inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas y leucotrienos e inhibiendo la producción de radicales superóxidos de neutrófilos y monocitos. También afectarían la migración celular, y causarían una redistribución de los monocitos, linfocitos y neutrófilos produciendo una reducción en la respuesta inflamatoria y autoinmune [76]. La utilización de los glucocorticoides sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos del tratamiento de la AR, debido al desarrollo de múltiples efectos adversos, los cuales son dependientes de las dosis y el tiempo en el

cual se les administre a los pacientes. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un resurgimiento del papel de los corticoides en el tratamiento de la AR. Diversos estudios han demostrado claramente que, el uso de glucocorticoides por periodos prolongados de tiempo y a bajas dosis, puede reducir sustancialmente la velocidad de progresión de la enfermedad [77]. En efecto, una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, encontró que la utilización de dosis bajas a moderadas (7.5 a 15 mg/día) de glucocorticoides orales, pueden reducir la destrucción articular y mejorar los síntomas de la enfermedad [78]. Estos fármacos pueden reducir la actividad de la enfermedad en forma rápida, por lo que también podrían resultar útiles como terapia puente al inicio del tratamiento. Se ha observado, que cuando son utilizados en conjunto a FAME sintéticos, pueden retrasar el curso clínico de la enfermedad e inhibir la progresión radiográfica, efecto que puede prolongarse por años, incluso después de terminado el tratamiento [79]. La dosis óptima de los glucocorticoides en el tratamiento combinado se desconoce. La **Tabla 5** presenta algunas de las pautas útiles para el uso de glucocorticoides en pacientes con AR.

Tabla 5. Guías para la utilización de glucocorticoides en pacientes con AR.
Modificado de O'Dell JR [55]

-
- a) Hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad.
 - b) Iniciar el tratamiento con FAME tan pronto como sea posible (dentro de los tres meses después del inicio de los síntomas).
 - c) Esforzarse por la remisión (sin síntomas en las articulaciones) en todos los pacientes.
 - d) El uso de corticoides como un puente para una terapia con FAME eficaz.
 - e) Prednisona a dosis > 10 mg/día está raramente indicada para enfermedades de las articulaciones.
 - f) Evitar el uso de corticoides sin FAME.
 - g) Reducir al mínimo la duración, y disminuir la dosis hasta los niveles más bajos que controlen la enfermedad.
 - h) Siempre se debe considerar la profilaxis para evitar la osteoporosis.
 - i) Reconocer y tratar las enfermedades coexistentes.
 - j) Facilitar la comunicación entre el médico de atención primaria y reumatólogo.
-

Debido a que el uso prolongado de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, aparición de alteraciones del humor, y desarrollo de osteoporosis entre otros efectos adversos, los expertos aconsejan un uso prudente de estos medicamentos, realizando una reducción gradual de la dosis de ellos, tan pronto como los síntomas se hayan controlado. En los últimos años, un grupo de trabajo de la EULAR ha publicado recomendaciones para el uso de glucocorticoides orales en el tratamiento de la AR, enfocado específicamente en la toxicidad de este grupo farmacológico [80].

I.8.2.3 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME)

Los FAME son un conjunto heterogéneo de agentes agrupados por su uso y conveniencia. Pueden modificar favorablemente el curso de la AR controlando o disminuyendo el dolor, la inflamación y la progresión radiológica, además de aumentar la capacidad funcional. En diversos estudios se ha observado, que la inclusión de estos medicamentos en la terapia de los pacientes en etapas tempranas de la patología produce resultados más favorables. Por esta razón, para lograr una respuesta adecuada, deberían ser utilizados dentro de los 3 primeros meses desde que comienzan los síntomas de la enfermedad [81]. Además, se ha observado que el tratamiento temprano con este tipo de medicamentos puede reducir la tasa de mortalidad de los pacientes con AR [82].

Este grupo de medicamentos puede ser dividido en dos familias, los FAME sintéticos y los biológicos.

I.8.2.3.1 FAME sintéticos

Entre los fármacos que pertenecen a este grupo encontramos: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, penicilamina y fármacos antimaláricos como la cloroquina y la hidroxicloroquina.

I.8.2.3.1.1 Metotrexato

Diversos estudios han identificado al Metotrexato (MTX) como el FAME sintético con mayor probabilidad de inducir una respuesta farmacológica adecuada en tratamientos a largo plazo, y además es uno de los fármacos de elección para iniciar el tratamiento en pacientes con AR. Incluso, algunos estudios han mostrado que los pacientes que han sido tratados con metotrexato tienen tasas de mortalidad significativamente más bajas que aquellos que no lo recibían [83]. Aunque el mecanismo de acción preciso del MTX en la AR no está muy claro, se han propuesto hasta cuatro posibles formas en las cuales actuaría en el tratamiento de la enfermedad. En primer lugar, actuaría como un agente antifolato, ya que puede inhibir la proliferación de células de división rápida (**Figura 4**), incluyendo los linfocitos y otros mediadores de la inflamación [84]. En segundo lugar, el MTX puede disminuir la acumulación de compuestos tóxicos, especialmente poliaminas, que son dependientes del Tetrahidrofolato (THF), y que podrían contribuir al daño tisular en la AR [85]. En tercer lugar, puede reducir los niveles intracelulares de glutatión, lo que conllevaría a una disminución del daño por metabolitos tóxicos del oxígeno [86]. Por último, el MTX puede aumentar los niveles de adenosina, una sustancia con propiedades antiinflamatorias [87].

Se recomienda la utilización de dosis de MTX de 7.5- 30 mg una vez a la semana por vía oral, y aumentando la dosificación del fármaco según la necesidad y tolerancia del paciente. Presenta una biodisponibilidad de un 70%, pero esta puede variar según la dosis que se administre. La administración subcutánea e intramuscular de MTX puede mejorar la eficacia en comparación con la administración oral, debido a que la biodisponibilidad oral puede reducirse por la saturación del transportador a nivel gastrointestinal [88].

Dentro de los posibles efectos adversos y/o aparición de toxicidad asociados al uso del MTX podemos encontrar el desarrollo de hepatitis y cirrosis hepática, úlceras orales, citopenias y neumonitis intersticial. Todos estos efectos pueden desarrollarse con mayor facilidad, cuando los pacientes experimentan conjuntamente algún grado de Insuficiencia Renal (IR), ya que el MTX se elimina alrededor de un 80% por esta vía

[89]. La hepatotoxicidad es una de las grandes preocupaciones con respecto a la utilización de bajas dosis de MTX [90]. Por esta razón, la ACR ha publicado directrices para controlar a los pacientes que reciben terapia con MTX, las cuales incluyen la realización de pruebas de laboratorio como hemograma completo, creatinina sérica y transaminasas hepáticas cada 4 u 8 semanas, y la reducción y/o suspensión del tratamiento con este fármaco, si se detecta un aumento persistente de las transaminasas [91]. Además, se ha recomendado la administración concomitante de ácido fólico (1-3mg/día) o ácido folínico (2.5-5 mg/12-24 hrs), para aumentar la tolerancia a MTX y disminuir la aparición de efectos adversos [92].

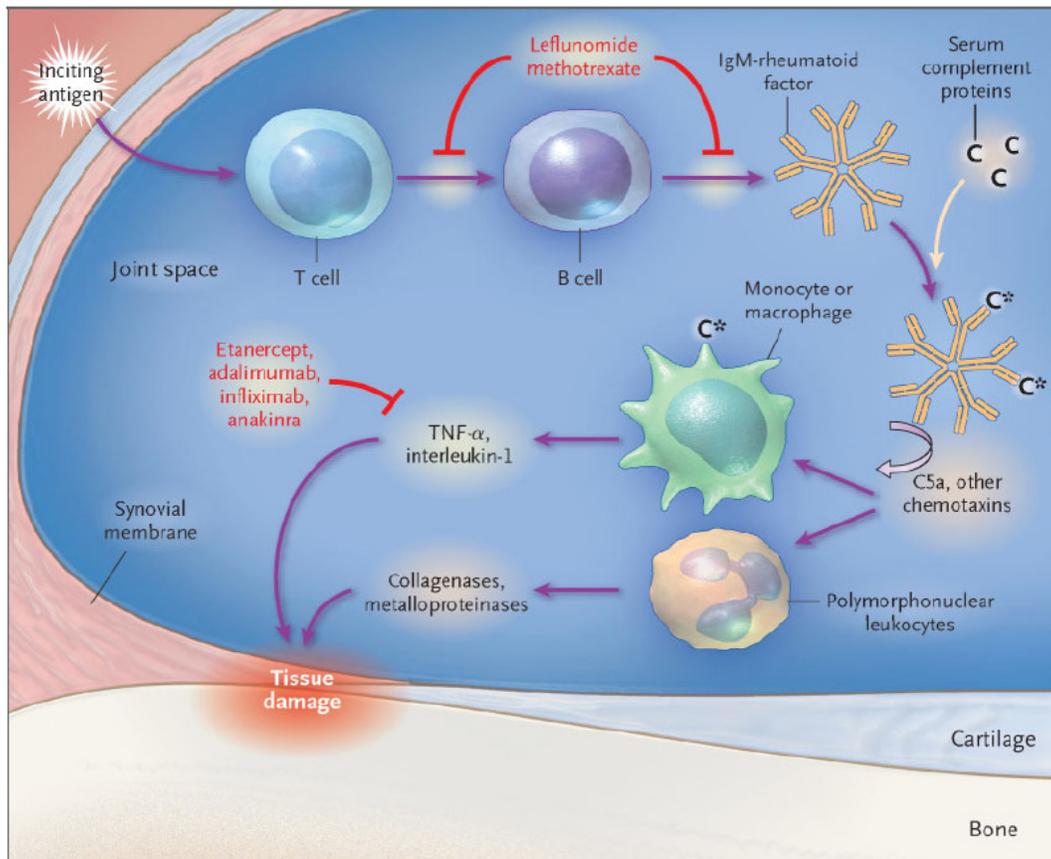


Figura 4. Sitio de acción de los FAME Metotrexato y Leflunomida. Aquí se observa la proliferación de los linfocitos, la cual contribuye a la producción de los anticuerpos del Factor Reumatoide (FR). También se observa como la fijación del complemento amplifica la cascada destructiva, la atracción de más células inflamatorias, lo cual conlleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias, quienes serían las responsables del daño en los tejidos [93].

I.8.2.3.1.2 Leflunomida

La leflunomida es un fármaco inmunomodulador que inhibe competitivamente la Dihidrorotato Deshidrogenasa (DHOD), que es la enzima que limita la velocidad intracelular de la síntesis de *ново* de pirimidinas [93]. El bloqueo de la vía de la síntesis de pirimidinas conduciría hacia un efecto antiproliferativo. Dentro de las características farmacológicas, es importante destacar que la leflunomida es un pro-fármaco, que tras su administración, tiene una rápida biotransformación por Citocromo P450 a su metabolito activo (A77 1726). Este metabolito puede unirse en un gran porcentaje a proteínas plasmáticas y presenta una vida media entre 15 y 18 días [94]. Leflunomida se administra por vía oral en dosis de 10-20 mg/día, siendo generalmente bien tolerado. Dentro de sus efectos adversos, la toxicidad hepática es una de las RAM más graves que pueden presentarse. Se ha documentado un aumento en los valores de las enzimas hepáticas en el 2-4% de los pacientes que la reciben, las cuales fueron reversibles una vez suspendida la medicación. Se ha recomendado la monitorización de los valores de las enzimas hepáticas mensualmente, durante los primeros 6 meses de tratamiento. Si estas permanecen estables, pueden ser monitorizadas cada 3 meses [95]. Por otra parte, se ha observado que la valoración del riesgo-beneficio de la utilización de leflunomida es aceptable para la mayoría de los pacientes [96]. Otros efectos adversos menos frecuentes son la aparición de hipertensión arterial, dolor abdominal, diarreas, náuseas y pérdida de peso inexplicable [97].

Su eficacia ha sido comparada con otros FAME, y se ha reportado que leflunomida es similar en eficacia a MTX, por lo que puede ser utilizada en pacientes que han presentado intolerancia a dicho fármaco [98]. Además, se ha observado que el mecanismo de acción de leflunomida podría ser complementario al de MTX, lo que haría que la terapia combinada una opción atractiva. En efecto, diversos estudios han mostrado los beneficios clínicos del uso combinado de estos medicamentos en el tratamiento de la AR [99]. Sin embargo, se ha observado que el uso concomitante con

MTX puede aumentar el riesgo de desarrollo de toxicidad hepática, en comparación al uso de cada uno de ellos por separado [100].

I.8.2.3.1.3 Hidroxicloroquina y Sulfasalazina

La hidroxicloroquina es un fármaco antimalárico que se utiliza en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la AR y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Su mecanismo de acción no se conoce completamente, sin embargo, parece que puede interferir con la presentación de antígenos, promover la estabilización de la membrana lisosomal e inhibir el metabolismo de los desoxirribonucleótidos [101]. La dosis de hidroxicloroquina utilizada en el tratamiento de la AR es de 400 mg/día, y desde el punto de vista farmacocinético se ha observado que se absorbe bien por vía oral y presenta una vida media de eliminación de 40 días. Sus efectos adversos más comunes son a nivel gastrointestinal (náuseas, diarreas y dolor abdominal), y en un porcentaje menor de pacientes se ha observado el desarrollo de retinopatía [102]. Estudios sobre su eficacia han encontrado que los pacientes que reciben este medicamento experimentan un inicio de acción lento, y presentarían una respuesta menor a la experimentada con MTX y leflunomida. En general, no se recomienda la utilización como monoterapia, sino asociada a otros FAME [103].

La sulfasalazina es un fármaco que después de ser absorbido, es biotransformado por bacterias del colon en mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) y sulfapiridina, la cual pareciese ser responsable de ejercer la mayor parte de la acción farmacológica de la sulfasalazina. Aunque su mecanismo de acción en la AR no está claro, se cree que puede inhibir la función de los neutrófilos, puede reducir los niveles de inmunoglobulinas y puede interferir con la función de los linfocitos T, a través de la supresión de la activación del factor de transcripción NF- κ B [104]. La dosis de sulfasalazina en el tratamiento de la AR es de 500 mg una o dos veces al día, la cual puede aumentarse progresivamente a 1500 mg dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. Los efectos adversos más comunes son a nivel gastrointestinal (náuseas, diarreas y dolor abdominal), y a nivel hematológico (neutropenia y

trombocitopenia) [105]. Diversos ensayos clínicos han descrito una eficacia comparable con otros FAME como leflunomida, y el interés sobre su utilización se ha centrado en el uso concomitante con otros FAME [103]. Se ha encontrado que la terapia combinada con FAME sintéticos, es generalmente bien tolerada, y puede ser una alternativa a la utilización de terapias biológicas más costosas.

I.8.2.3.2 Terapias biológicas

Los agentes biológicos son moléculas proteicas genéticamente modificadas que inhiben a las citoquinas proinflamatorias. Estos fármacos suelen ser efectivos, cuando al utilizar otros FAME no se obtienen respuestas adecuadas. Presentan la ventaja de no necesitar una monitorización tan estricta como otros fármacos, ya que no presentan toxicidades importantes. Sólo se ha documentado un aumento en la probabilidad de desarrollo de infecciones, y específicamente un aumento en la incidencia de tuberculosis [106]. Entre los fármacos que pertenecen a este grupo encontramos a aquellos que inhiben al TNF- α como infliximab, adalimumab y etanercept; el que antagoniza al receptor de IL-1 como anakinra; el que suprime la actividad de las células T como abatacept y el que se une específicamente al antígeno de membrana CD20 como rituximab, y las nuevas dianas terapéuticas diseñadas en los últimos años.

I.8.2.3.2.1 Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico compuesto de regiones constantes de inmunoglobulina humana (IgG1), acopladas a las regiones variables de un anticuerpo anti TNF- α murino neutralizante de alta afinidad. Se puede unir al TNF soluble y de membrana con una alta afinidad, afectando a la unión de la citoquina con su receptor, y produciendo la inducción del complemento y la respuesta dependiente del anticuerpo, contra las células que expresen el TNF- α [107].

Infliximab se administra por infusión intravenosa en dosis de 3 mg/kg, aumentando la dosificación a 10 mg/kg en el caso que fuese necesario y dependiendo de la respuesta

del paciente. La pauta de administración estándar en la AR es en la semana 0, 2 y 6, seguida de una infusión de mantenimiento cada 8 semanas [93].

Para prevenir la formación de anticuerpos frente a esta proteína extraña, se ha recomendado la administración concomitante de fármacos inmunosupresores como metotrexato [108]. En efecto, se ha observado que la terapia combinada de infliximab con metotrexato ha logrado mostrar beneficios clínicamente relevantes en la función física y calidad de vida de los pacientes, así como una reducción de la progresión del daño articular y la mejora sostenida de los signos y síntomas de la AR [109]. Además, se ha encontrado que para los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad, la terapia combinada de estos 2 medicamentos, también podría producir una mayor cantidad de beneficios clínicos y funcionales, en comparación al uso de metotrexato como monoterapia [110].

Por otra parte, el desarrollo de infecciones es uno de los principales efectos adversos asociado al uso de anti TNF. En algunos estudios, se ha descrito que el infliximab puede causar más infecciones granulomatosas (principalmente tuberculosis) que otros anti TNF [111]. Por esta razón, todos los potenciales pacientes que puedan recibir tratamiento con este tipo de medicamentos deben tener la prueba de tuberculina realizada. Otro tipo de infecciones como histoplasmosis, aspergilosis, listeriosis, citomegalovirus y otras infecciones bacterianas graves también han sido descritas al utilizar estos fármacos [112]. Además se ha observado, que debido a su forma de administración, existe un porcentaje de pacientes que presentan reacciones a la infusión (dolor de cabeza, náuseas, urticaria, anafilaxia). Estas pueden ser tratadas, utilizando antihistamínicos y disminuyendo la velocidad de la infusión [113].

I.8.2.3.2 Etanercept

Etanercept es un dímero de una proteína quimérica sintetizada por ingeniería genética por fusión del dominio de unión del receptor del TNF al dominio Fc de la IgG1 humana. Es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular,

impidiendo la respuesta celular mediada por esta citoquina. A diferencia de infliximab no puede interactuar con el TNF de membrana [114].

Se administra a los pacientes mediante una inyección subcutánea de 25 mg dos veces por semana ó 50 mg una vez a la semana, siendo ambos regímenes equivalentes en eficacia. La mayoría de los ensayos clínicos han utilizado etanercept en pacientes que han sido refractarios a otros FAME, y se ha observado entre un 60 a un 75% de respuesta adecuada a este tratamiento [115]. También ha demostrado ser útil en la artritis juvenil y psoriásica, Espondilitis Anquilosante (EA) y otras artropatías inflamatorias. En otros estudios ha demostrado disminuir la progresión de la enfermedad en mayor grado que el metotrexato administrado por vía oral. Además, el uso en conjunto a metotrexato ha mostrado reducir la actividad de la enfermedad, frenando la progresión radiográfica y mejorando la funcionalidad de los pacientes, con una mayor eficacia comparada con los fármacos administrados en forma separada [116].

En diversos ensayos clínicos etanercept fue bien tolerado por los pacientes con AR. La frecuencia de suspensión del medicamento debido a una reacción adversa fue similar a las relacionadas con el placebo [115]. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia para etanercept fueron las reacciones leves en el punto de inyección (eritema y/o escozor, dolor o hinchazón) que ocurrió generalmente en el primer mes de tratamiento, tos, rinitis, infecciones de las vías respiratorias altas, faringitis y sinusitis, cefalea, mareos, astenia y dispepsia [117]. Presenta una contraindicación relativa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que al igual que infliximab podría aumentar la mortalidad cardíaca por producir exacerbaciones en esa patología [118].

1.8.2.3.2.3 Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que antagoniza los efectos del TNF- α . Tiene la propiedad de unirse al TNF, impidiendo que éste interactúe con sus dos tipos de receptores (p55 y p75). La consecuencia del bloqueo del TNF es la modulación de las

respuestas biológicas a este último, entre las que cabe citar cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsable de la migración leucocitaria. Al no poseer componentes exógenos es menos antigénica que infliximab [119].

Después de su administración por vía subcutánea, el adalimumab se absorbe lentamente, alcanzando sus máximas concentraciones a las 130 horas aproximadamente, y puede ser administrado en dosis de 40 mg cada dos semanas [120]. En estudios realizados, se ha observado que adalimumab parece tener una mejor respuesta cuando está asociado a MTX [121]. Dentro de sus efectos adversos, son muy similares a los fármacos biológicos anteriormente mencionados, pero se presentan con una menor frecuencia. El más importante de los efectos adversos es la aparición de dolor en el sitio de inyección [122].

I.8.2.3.2.4 Anakinra

Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1, que actúa impidiendo que esta citoquina pueda unirse a su receptor, por lo tanto impidiendo que se desencadene la respuesta inflamatoria. Como se mencionó anteriormente, la IL-1 cumple un rol importante en la patogénesis de la AR, ya que estimula la liberación de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión, promoviendo la migración de leucocitos a los tejidos. También causa la liberación de histamina por los mastocitos causando vasodilatación, y la liberación de sustancias citotóxicas que producirían daño en los tejidos conectivos [123].

Desde el punto de vista farmacocinético, es importante destacar que anakinra presenta una vida media muy corta (6 hrs), y se ha observado que la administración diaria es más efectiva que las inyecciones administradas semanalmente. En estudios realizados, anakinra demostró ser seguro y eficaz como monoterapia y en combinación con MTX [124]. Teniendo en cuenta su eficacia clínica inferior a los antagonistas del TNF- α y la necesidad de inyecciones diarias, este fármaco es apropiado para aquellos pacientes que no toleran los inhibidores del TNF. Por otra parte, estudios han demostrado que el uso concomitante con un anti TNF- α , no representa una mejor

eficacia en relación a la monoterapia con este último fármaco, y solamente se experimentó un aumento en la aparición de RAM, especialmente infecciones [125].

I.8.2.3.2.5 Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, el cual es una proteína localizada en los linfocitos B inmaduros y maduros. Este antígeno funcionaría como un canal de ión calcio y regularía los pasos iniciales en la activación de estos linfocitos, los cuales desempeñarían múltiples funciones fisiopatológicas en la AR [126].

Rituximab debe ser administrado por separado en dos infusiones de 1000 mg con 2 semanas de diferencia, y deben repetirse las dosis a los 6 meses y al año después de haber iniciado el tratamiento. Diversos estudios han demostrado la eficacia del medicamento en el tratamiento de la enfermedad, incluido aquellos pacientes que no habían presentado una respuesta o tolerabilidad adecuada a otros FAME biológicos [127]. Además, se han reportado niveles más bajos de inmunoglobulinas, en pacientes tratados a largo plazo con rituximab [128].

I.8.2.3.2.6 Abatecept

Abatacept es el primero de una nueva serie de fármacos que modulan selectivamente la señal co-estimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28 [129]. Estos agentes actúan corriente arriba en comparación con otros agentes biológicos en la cascada inflamatoria, lo que evita la señal de co-estimulación requerida para la activación de los linfocitos T [130].

Se administra como una infusión intravenosa en 30 min a una dosis de 500 mg-1000 mg en función del peso corporal. En ensayos clínicos, el uso de este fármaco logró mejorar significativamente los síntomas y signos, la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes [131]. Dado el mecanismo de acción del abatacept, y el reconocido papel de los linfocitos T en la patogenia de la AR, la modulación selectiva de la señal co-

estimuladora representa un enfoque terapéutico racional en pacientes con respuesta inadecuada a la terapia anti-TNF.

I.8.2.3.2.7 Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la AR.

En la actualidad, existen una serie de nuevos agentes para el tratamiento de la AR. Establecer el papel exacto de los distintos tratamientos y la identificación de los potenciales pacientes que se pueden beneficiar al utilizar estos tratamientos es uno de los desafíos que se le plantean a la reumatología. La **Tabla 6** resume los nuevos tratamientos disponibles para los pacientes con AR.

Tabla 6. Nuevos agentes para el tratamiento de la AR.
Modificado de van Vollenhoven RF [132]

Agente	Estructura	Farmacología	Dosis Usual	Efectos secundarios y riesgos específicos
Certulizumab pegol	Fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado	Bloqueo TNF	200 mg / 2 semanas o 400mg /mes (subcutánea)	Reacciones en el lugar de la inyección e infecciones (incluyendo tuberculosis)
Golimumab	Monoclonal humano	Bloqueo TNF	100 mg cada 2 semanas (subcutánea)	Reacciones en el lugar de la inyección e infecciones (incluyendo tuberculosis)
Tocilizumab	Monoclonal humanizado	Bloqueo receptor IL-6	8 mg/Kg cada 4 semanas (intravenoso)	Reacciones de infusión, infecciones, citopenias y elevación del colesterol

Cabe destacar que diversos investigadores están desarrollando nuevas moléculas, orientadas a otros procesos de la cascada inflamatoria, y entre ellas podemos encontrar el inhibidor de las Janus quinasa (tofacitinib) y el inhibidor de la tirosin quinasa (fostamatinib) [133]. Por lo que en un futuro cercano, se podrá contar con nuevos tratamientos para la enfermedad.

I.8.2.3.3 Factores que influncian en la respuesta al tratamiento de la AR

A pesar de los considerables avances terapéuticos, estudios recientes han demostrado que una proporción sustancial de pacientes continúan con el desarrollo de la progresión radiográfica [134]. Además, se ha observado que no todos los tratamientos son eficaces en todos los pacientes. Por ejemplo, alrededor del 30% de los pacientes tratados con un anti TNF- α , no consiguen una mejoría clínica del 20% según la ACR (ACR20, fracaso primario o ineficacia), y/o muchos pacientes pierden la eficacia durante la terapia (fracaso secundario o resistencia terapéutica adquirida), y/o experimentan RAM, y por lo tanto, es necesaria la modificación o suspensión del tratamiento [135].

Dentro de los posibles mecanismos relacionados con una inadecuada respuesta al tratamiento con anti TNF- α , podemos destacar los diferentes perfiles farmacocinéticos de estos agentes. Después de la administración subcutánea, etanercept y adalimumab presentan un perfil de concentración vs tiempo bastante uniforme en el estado de equilibrio, mientras que infliximab, que se administra mediante una infusión intravenosa, presenta una gran variabilidad entre los picos y valles en el estadio de equilibrio [136].

Otro importante determinante de la respuesta de estos medicamentos es la formación de anticuerpo anti antagonistas de TNF- α . Anticuerpos anti infliximab, etanercept y adalimumab se desarrollan en aproximadamente 7.21, 2 y 6-12% respectivamente [137]. Además, en diversos estudios se ha observado que la presencia de anticuerpos anti infliximab y anti adalimumab está relacionada con una disminución de efecto farmacológico de ambos fármacos [138]. Sin embargo, mediante la administración conjunta de MTX los niveles de estos anticuerpos pueden verse disminuidos, y por lo tanto evitar la pérdida de eficacia de los anti TNF- α [139]. Por esta razón es importante un correcto uso de los FAME, especialmente de MTX y leflunomida, ya que por sus propiedades inmunosupresoras permitirían mejorar la eficacia de los anti TNF- α .

Por otra parte, la variabilidad genética interindividual podría jugar un papel importante en la respuesta a los tratamientos de la AR. En la actualidad se ha analizado diversos

polimorfismos que podían estar relacionados con la respuesta y/o toxicidad de los FAME y los anti TNF- α [140].

El conocimiento de todos estos factores además de las nuevas terapias disponibles, son indispensables para un buen control de la enfermedad. Además, en la actualidad ha surgido el concepto de “control estricto” de la enfermedad (tratamiento del paciente con objetivos específicos, con terapias agresivas si fuese necesario) [141]. Este “control estricto” sugiere revisiones periódicas para la evaluación del paciente, y donde la Atención Farmacéutica (AF) y el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) podrían cumplir un papel importante.

I.9 ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

La Atención Farmacéutica (AF) está definida como la provisión responsable del tratamiento farmacológico, con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Para esto, el profesional que la realiza asume la responsabilidad de las necesidades del paciente en relación con los medicamentos y adquiere un compromiso al respecto, de manera que asegura el uso de una terapia farmacológica más segura y eficaz [142]. La AF engloba todas aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente que utiliza medicamentos, y entre estas actividades encontramos el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT).

El SFT puede desarrollarse a través de diversas maneras, siendo el Método Dáder uno de los más utilizados. Este método se basa en la obtención de información sobre los problemas de salud y farmacoterapia del paciente para ir elaborando la historia farmacoterapéutica. Esto se realiza a través de la realización de entrevistas concertadas entre farmacéutico y paciente, en donde la primera cita tiene por objetivo obtener la información inicial de los problemas de salud y los medicamentos del paciente. A partir de la información contenida en la historia farmacoterapéutica, se elaboran los estados de situación del paciente, que permitirán visualizar el “panorama” sobre la salud y el tratamiento en distintos momentos en el tiempo, así

como evaluar los resultados de la farmacoterapia. Consecuencia de la evolución y del análisis de los estados de situación se establece un plan de actuación con el paciente, dentro del cual quedarán enmarcadas todas aquellas intervenciones farmacéuticas que se consideren oportunas para mejorar su estado de salud [143]. La **Figura 5** esquematiza este proceso.

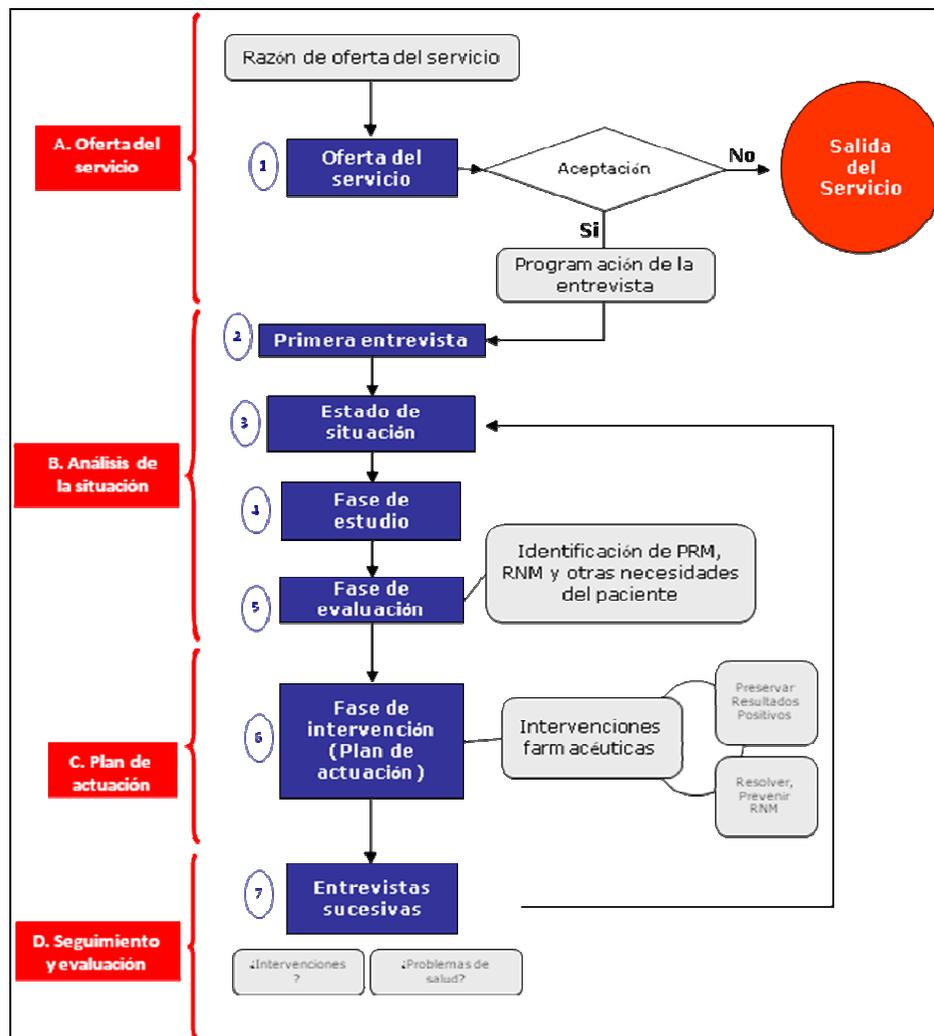


Figura 5. Esquematación del proceso de SFT, en el cual se pueden observar las 7 etapas del Método Dáder.

De esta manera el SFT puede definirse como el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente [143]. Cada vez que se le administra un medicamento a un paciente, existe la probabilidad de que se genere algún tipo de problema, entendiendo por éste, tanto la aparición de efectos no deseados, como los generados como consecuencia de no conseguir el efecto que se espera de ellos.

El Tercer Consenso de Granada [144], definió PRM como aquéllas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM. No se ha establecido una clasificación concreta para este término, sin embargo, el Tercer Consenso de Granada propuso un listado (**Tabla 7**), no exhaustivo ni excluyente.

Tabla 7. Clasificación de PRM propuesta por el Tercer Consenso de Granada [144]

Problemas relacionados con el uso de los Medicamentos (PRM)
a) Administración errónea del medicamento.
b) Características personales.
c) Conservación inadecuada.
d) Contraindicación.
e) Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
f) Duplicidad.
g) Errores en la dispensación.
h) Errores en la prescripción.
i) Incumplimiento.
j) Interacciones.
k) Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
l) Probabilidad de efectos adversos.
m) Problema de salud insuficientemente tratado.
n) Otros.

Por otra parte, los RNM corresponden a resultados en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. Los RNM se pueden clasificar como se muestra en la **Tabla 8**.

Es importante destacar, que los PRM y RNM se encuentran entre las causas más frecuentes de las admisiones hospitalarias, y entre ellos, las reacciones adversas y el incumplimiento del tratamiento son las más comunes [145].

Tabla 8. Clasificación de los RNM propuesta por el Tercer Consenso de Granada [144]**Resultados Negativos a la Medicación (RNM)**

- 1) Necesidad
 - Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
 - Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
- 2) Efectividad
 - Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
 - Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
- 3) Seguridad
 - Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
 - Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Como puede observarse, para la realización del SFT, se debe contar con una serie de herramientas, que nos permitan analizar la situación del paciente de un modo integral, para de esta manera poder realizar las intervenciones oportunas en los momentos indicados. Como se mencionó anteriormente, desde el punto de vista farmacológico, son muchas las variables que pueden modificar la respuesta farmacológica. Por esta razón, el conocimiento de estas variables nos permitirán realizar un mejor SFT, y por lo tanto, asegurar que el paciente reciba la terapia más segura y eficaz. En la actualidad, la farmacogenética está tomando un papel importante en este último punto.

I.10 FARMACOGENÉTICA

Cuando administramos un mismo medicamento a diferentes poblaciones, podemos encontrar que existe una gran variabilidad en la respuesta farmacológica, siendo muy difícil predecir la eficacia y seguridad del fármaco [146]. Diversos estudios han mostrado, que un gran porcentaje de los medicamentos sólo son efectivos en un 25-60% de los pacientes que los reciben, y por otra parte, más de 2 millones personas

experimentan RAM anualmente, incluyendo alrededor de 100000 muertes debido a esta causa [147]. Esta variabilidad en la respuesta farmacológica podría ser multifactorial, y se conocen una serie de factores que podrían modificarla y entre ellos podemos destacar: la edad, el sexo, la etnia, las alteraciones en la farmacocinética y el uso de medicamentos concomitantes. Sin embargo, se ha observado que estos factores por sí solos, no son capaces de predecir la probabilidad de eficacia e inseguridad al utilizar un medicamento determinado [42]. Por otra parte, la variabilidad interindividual en la respuesta observada puede ser debida en gran medida a diferencias genéticas determinadas con efecto directo en el metabolismo y distribución de los fármacos, así como también, en algunas proteínas diana. Ya a principios del siglo XX, el fisiólogo inglés Sir Archibald Garrod había propuesto que algunos factores genéticos podrían estar involucrados en defectos del metabolismo y la variabilidad de la respuesta a los medicamentos [148]. Posteriormente en 1956, se había demostrado la influencia de los factores hereditarios en la respuesta farmacológica, con el descubrimiento de una deficiencia hereditaria de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenada, siendo esta condición la responsable del desarrollo de anemia hemolítica en pacientes que recibieron primaquina (fármaco antimalárico) [149]. Y en 1959, el científico alemán Fredich Vogel utilizó por primera vez el término farmacogenética, para explicar la variación individual en la respuesta a medicamentos [150]. En la actualidad, la farmacogenética se ha definido como el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo, o también, como el estudio del papel de la herencia en la variación individual de la respuesta farmacoterapéutica, tanto en términos de eficacia como de seguridad [146].

En los últimos 50 años, la hipótesis de que la variación genética contribuye a la variabilidad en fenotipos de la enfermedad y en la respuesta a los medicamentos ha sido ampliamente aceptada y validada en numerosas investigaciones. En algunos estudios, se ha encontrado que la información genética podría estar implicada en la posible aparición de RAM y/o la efectividad de ciertas terapias medicamentosas [151]. Además, la comprensión de la contribución de la genética a la variabilidad en la respuesta farmacológica, ha proporcionado una nueva herramienta en el desarrollo de

medicamentos, con la esperanza de poder disminuir el riesgo de toxicidad, identificar los pacientes más propensos a responder a una determinada terapia y a racionalizar el desarrollo de nuevos fármacos [152].

A pesar de casi 50 años de investigaciones, la mayoría de los avances en los estudios farmacogenéticos se han realizado en los últimos años, y el número de publicaciones respecto al tema se ha incrementado notablemente. La finalización del Proyecto del Genoma Humano [153] y el Proyecto Internacional HapMap [154] junto con el rápido desarrollo de las tecnologías avanzadas en genética molecular han sido los responsables del aumento de investigaciones en el campo de la farmacogenética.

En la actualidad, el objetivo de la farmacogenética está centrado en la determinación de las consecuencias clínicas de los SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms* o Polimorfismo de un Sólo Nucleótido) identificados en el genoma. Definiéndose un polimorfismo genético, como la coexistencia de 2 o más alelos en un mismo locus, con una frecuencia mayor o igual al 1% entre la población. Los SNPs son el tipo de variación genética más común, y se estima que hay alrededor de 10 millones de SNPs en el genoma humano [155]. Los SNPs pueden clasificarse en funcionales, cuando alteran la expresión del gen o la función de la proteína y los no funcionales cuando no tienen ningún efecto. La mayoría de los estudios farmacogenéticos se han centrado en este tipo de variaciones genéticas. Además pueden clasificarse en SNPs no sinónimos, cuando cambian el aminoácido que formará la proteína, y el SNP sinónimo cuando no lo modifican (**Figura 6**).

Otro tipo de variaciones genéticas incluyen a las inserciones y deleciones, las cuales son de gran importancia cuando se encuentran en los codones codificantes, ya que pueden causar interrupciones en la secuencia de lectura, o en el promotor porque pueden alterar la transcripción del gen. Un ejemplo de este tipo de variación es la que ocurre con el gen de la *UDP-glucuronosil transferasa 1A1* (UGT 1A1) [156].

Además pueden existir variaciones en el número de copias, que corresponden a vastas regiones en el código genético de un individuo que están duplicadas o suprimidas. Un ejemplo de este tipo de variación es la duplicación de los genes que codifican para diferentes miembros del grupo de enzimas citocromo P450 (CYP450) [157].

Los diferentes tipos de SNPs se ejemplifican en la **Figura 6**.

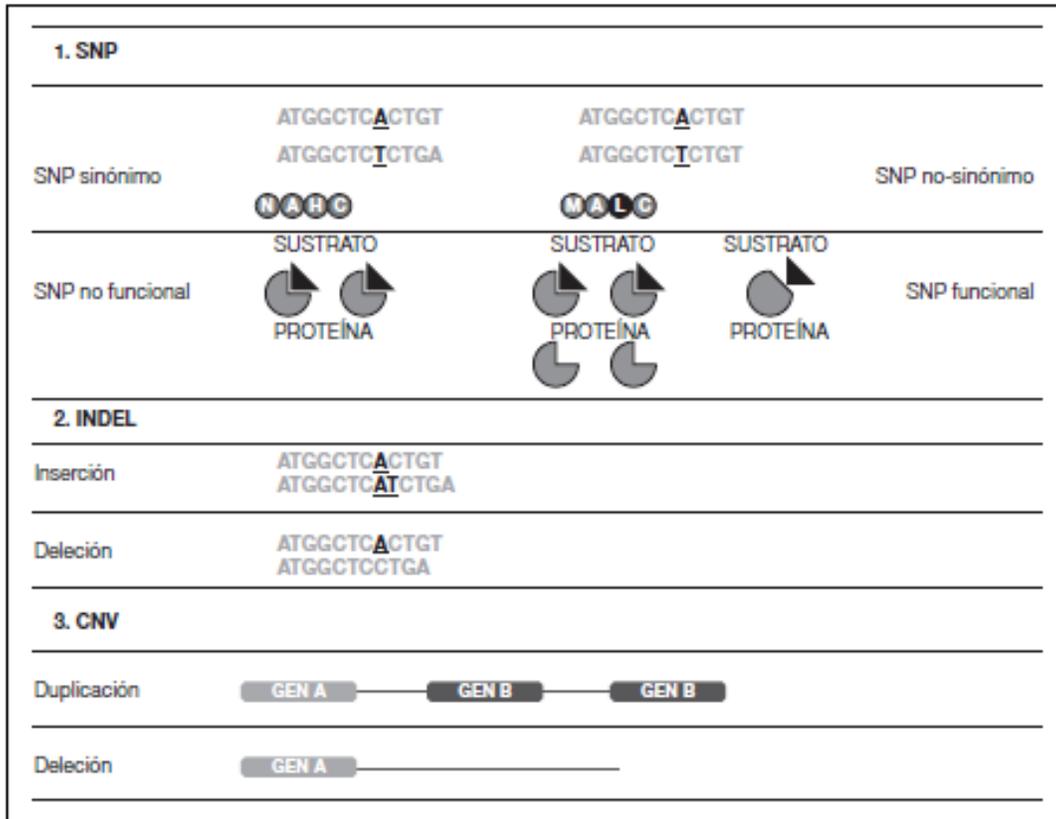


Figura 6. Tipos de variaciones genéticas de importancia en farmacogenética, en las cuales se pueden observar los tipos de SNP, las inserciones, las deleciones y las duplicaciones [155].

Los estudios farmacogenéticos pueden ser divididos entre aquellos que analizan la disposición de los medicamentos, y aquellos que analizan las dianas terapéuticas. Las variaciones en la secuencia de genes que participan en la disposición de los medicamentos, pueden generar modificaciones en la farmacocinética, mientras que las variaciones en los genes que codifican las dianas terapéuticas, pueden generar modificaciones en la farmacodinamia [158].

Es importante tener en consideración, que el objetivo principal de la farmacogenética es la individualización de la terapia farmacológica, de modo que esta sea lo más eficaz y segura en un paciente determinado. En efecto, se piensa que la farmacogenética podría permitir ayudar al clínico a la hora de [159]:

1. Seleccionar a aquellos pacientes que podrían responder bien o mal a un determinado tratamiento farmacológico, antes de ser prescrito.

2. Seleccionar el fármaco más adecuado para un paciente en particular.
3. Seleccionar la dosis más adecuada de un fármaco para el paciente determinado.

Es decir, la elección del “fármaco correcto, a la dosis correcta, para el paciente indicado”. Todo esto permitiría evitar los riesgos innecesarios y los gastos en tratamientos no efectivos.

Dadas las características profesionales de los farmacéuticos, tendrían un papel importante en el desarrollo de la actividad en los diferentes ámbitos de la práctica clínica. Como expertos en medicamentos, los farmacéuticos podrían entregar una perspectiva única sobre el uso apropiado de los medicamentos, así como la disposición de estos en el organismo, y por lo tanto, podrían participar en la definición del papel de la farmacogenética en el tratamiento farmacológico [158].

I.10.1 Utilización de la Farmacogenética en la AR

Como la mayoría de las enfermedades multifactoriales, la AR presenta un componente genético bastante importante. Se ha observado, que la variabilidad en la contribución de los factores genéticos involucrados en esta enfermedad, podría tener relación con la variabilidad que se refleja en las diferentes manifestaciones clínicas. Por otra parte, la variabilidad en la respuesta a los diferentes medicamentos utilizados, ya sea en su eficacia y/o su seguridad, también podría depender de esta variabilidad en los componentes genéticos [160].

Como se mencionó anteriormente la mayoría de los genes relacionados con la predisposición de desarrollo de la enfermedad están localizados en el locus del HLADR [14]. Pero también podrían existir otros genes que pudiesen verse afectados generando modificaciones interindividuales desde el punto vista terapéutico.

A continuación comenzaremos a analizar los posibles polimorfismos relacionados con la eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR.

I.10.1.1 Farmacogenética de los FAME

Como se mencionó anteriormente, estos medicamentos son el tratamiento de primera línea en la terapéutica de la AR. Sin embargo se ha observado que la respuesta y consecuencias del tratamiento con estos fármacos en los diferentes pacientes son variables e impredecibles. Una de las posibles causas que podrían explicar las diferencias interindividuales en la eficacia y/o aparición de RAM en los pacientes, podrían ser las variaciones genéticas en las diferentes fases de metabolización de estos medicamentos. Sin embargo, en la actualidad se ha observado que también podrían contribuir a este efecto, las variaciones genéticas relacionadas con las dianas y los receptores específicos involucrados en el efecto farmacológico de ellos [161].

I.10.1.1.1 Farmacogenética del Metotrexato

Metotrexato es el FAME más ampliamente usado en el tratamiento de la AR. Sin embargo a pesar de sus ventajas, un número importante de los pacientes que lo reciben no desarrollan los niveles de eficacia esperados y/o experimentan alguna RAM cuando es utilizado como monoterapia [162-163]. En la actualidad no existen pruebas disponibles para predecir la eficacia y/o toxicidad de MTX, sin embargo, los análisis farmacogenéticos de los polimorfismos involucrados en las vías metabólicas del MTX podrían ser de utilidad en la predicción de la respuesta a esta medicación. Se conoce que la inhibición de las enzimas de la vía del folato, incluyendo la Dihidrofolato Reductasa (DHFR), la Metilentetrahidrofolato Reductasa (MTHFR) y el Receptor de Folato Reducido (RFC-1) cumplirían un papel importante desde el punto de vista farmacogenético [164].

La MTHFR es una de las enzimas fundamentales en el metabolismo de los folatos y está involucrada en la síntesis de 5-metiltetrahidrofolato, que es el donador de carbonos requeridos para la síntesis de metionina, mientras que su sustrato el 5,10 metilentetrahidrofolato, actúa como el donador de metilo requerido en la síntesis de dTMP [165]. Entre los genes de la MTHFR, dos SNP relativamente comunes: C677T

(rs1801133) y A1298G (rs1801131), que conducen a la alteración de aminoácidos, han sido identificados [166-167]. El SNP C677T es el más prevalente y el más ampliamente estudiado, y consiste en la modificación de una T por una C, lo que conlleva a una sustitución de una alanina a valina que incrementa la termolabilidad de la enzima [168]. Diversos estudios, han mostrado la posible asociación entre la aparición de este SNP y el desarrollo de toxicidad al fármaco, particularmente el aumento en los niveles séricos de las enzimas hepáticas [169]. Por otra parte, el SNP A1298C ha sido asociado con una reducción de la actividad de la MTHFR, pero su efecto ha sido considerado menos potente en comparación con el SNP C677T. El A1298C consiste en una modificación de una C por A, lo que conlleva a una sustitución de glutamina a alanina que produciría una disminución de la actividad de la enzima [170]. Este polimorfismo ha sido asociado con una mayor eficacia a MTX, sin asociarse un efecto sobre la toxicidad del medicamento. En efecto, la presencia del genotipo AA ha sido asociada a una mejor respuesta clínica al tratamiento con MTX [162].

Además, algunos estudios han intentado asociar la combinación de genotipos (haplotipos) entre el C677T y A1298C y la aparición de RAM y/o eficacia de MTX. Sin embargo, muchos de estos estudios han descrito resultados contradictorios, haciendo muy difícil la búsqueda de asociación entre haplotipos y efectos farmacológicos [171-172].

Por otra parte, al analizar el papel que cumpliría el RFC-1 sobre la respuesta terapéutica a este medicamento, se ha encontrado que cuando se utilizan bajas dosis de este fármaco, el MTX ingresa al interior de las células a través del RFC-1 (también conocido como SLC19A1). Uno de los más comunes SNP en este receptor es el RFC-1 G80A (rs1051266), el cual consiste en una modificación de una A por una G, lo que conlleva a una sustitución de una arginina a histidina, la que produciría una alteración de la afinidad por el folato, y produciéndose una alteración en las concentraciones celulares de MTX. Aunque se desconoce si este polimorfismo produce una alteración en la función de transporte de la proteína, se ha relacionado con niveles más bajos de folato y homocisteinemia [173]. Se ha encontrado que pacientes que presentan el genotipo GG podrían desarrollar toxicidad asociada a la utilización de MTX, más

frecuentemente que aquellos que presentan otros genotipos. Sin embargo, otros estudios en los cuales se han utilizado bajas dosis de MTX, como ocurre en el caso de pacientes con AR, han encontrado resultados contradictorios, con respecto a la mayor frecuencia de este polimorfismo [174].

Se han descrito otros polimorfismos que podrían influir en el transporte de MTX a través de la membrana celular, y entre esos podemos destacar el del gen ABCB1 C3435T, también denominado MDR-1 (rs1045642), el cual codifica para un transportador de membrana (glicoproteína P), que es el que está implicado en la biodisponibilidad de una serie de medicamentos. En efecto, se ha observado que aquellos pacientes que presentan un genotipo CC y CT de este polimorfismo tienen 2.89 veces mayor probabilidad de presentar una resistencia al uso de los FAME en paciente con AR [175].

Además, se han descrito otros polimorfismos en otras enzimas que participan en el ciclo del folato como son la Timidilato Sintasa (TYMS) y la Aminoimidazol Carboxamida Ribonucleótido Transformilasa (ATIC), sin encontrarse una repercusión clínica importante de la utilización de estos SNPs en la eficacia y/o seguridad en el uso de MTX [176].

I.10.1.1.2 Farmacogenética de la Leflunomida

Como se mencionó anteriormente leflunomida es un profármaco que requiere de su bioactivación para ejercer su efecto farmacológico. Estudios realizados in vitro han demostrado que los Citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 podrían estar involucrados en esta bioactivación [177]. Por otra parte, se ha observado que estas tres enzimas podrían presentar variabilidades interindividuales en la actividad metabólica debido a la presencia de SNPs. En efecto, se ha reportado un polimorfismo en el CYP 1A2 en la posición 163 que corresponde a una modificación C por A (rs762551) que caracterizaría al alelo CYP1A2*1F, el cual a su vez estaría asociado con una mayor inducibilidad de la enzima [178]. Los polimorfismos del CYP2C19 pueden ser de dos tipos, los que caracterizan para dos alelos defectuosos CYP2C19*2

(rs4244285) y CYP2C19*3 (rs4986893) y estarían asociados con una supresión de la actividad enzimática, y por otra parte, el que caracteriza para el alelo CYP2C19*17 (rs12248560) que podría estar asociado a un aumento en la actividad enzimática [179]. Con respecto al CYP3A4 no se han encontrado ningún alelo funcionalmente importante en caucásicos.

De estos tres subtipos de CYP, algunos estudios han sugerido que en pacientes con AR, el alelo CYP1A2*1F, es el único que podría estar asociado a los efectos farmacológicos de la leflunomida, específicamente a la toxicidad producida por este fármaco, lo cual podría estar relacionado a un aumento en los niveles plasmáticos de metabolito activo del fármaco [180].

Debido a que el resto de FAME en la actualidad no se utilizan con gran frecuencia, no se detallaran los polimorfismos relacionados con estos fármacos.

I.10.1.1.3 Farmacogenética de los Agentes Biológicos

En la actualidad se conoce que la eficacia de los agentes biológicos en el tratamiento de la AR es variable. Los pacientes que no responden a la terapia puede ser divididos en dos grupos, los no respondedores primarios, que son aquellos que muestran una pérdida de eficacia al comienzo de un primer tratamiento con anti TNF- α ; y los no respondedores secundarios, que son aquellos que experimentan un beneficio inicial con la terapia, pero esta disminuye en el tiempo [181]. Estos dos tipos de pérdidas de eficacia de los tratamientos anti TNF- α que pueden presentarse en un número considerable de pacientes, la aparición de RAM y el alto costo del tratamiento con estos agentes, han llevado a la búsqueda de marcadores que pueda predecir el resultado terapéutico. Si bien, no existen marcadores clínicos (útiles y confiables) de la respuesta farmacológica, los niveles de varias de las citoquinas y otros mediadores de la inflamación podrían asociarse con la eficacia de las terapias utilizadas. Y por otra parte, la farmacogenética podría servir de herramienta para la individualización de dosis y medicamentos con estos agentes [182].

Algunos estudios han relacionado la respuesta a los agentes biológicos con alguno de los polimorfismos genéticos, descritos anteriormente. Se han descrito polimorfismos y haplotipos relacionados con la región HLA-DR1, como también las regiones asociadas al gen de TNF en la respuesta de las terapias biológicas en pacientes caucásicos [183]. Sin embargo, en la actualidad se conoce que pueden ser múltiples los polimorfismos relacionados con la respuesta de estos agentes, y todos localizados en diferentes dianas terapéuticas. A continuación analizaremos en profundidad para los principales agentes biológicos utilizados en este estudio, sus polimorfismos genéticos.

I.10.1.1.4 Farmacogenética del Etanercept y Adalimumab

Hasta la fecha, se han realizado un número importante de estudios farmacogenéticos de la efectividad de etanercept en pacientes con AR. Del mismo modo se han identificado una serie de genes candidatos, que podrían tener relación como marcadores de la respuesta del fármaco, y entre ellos podemos destacar: alelos de HLA-DRB1, TNF, Linfotóxina α (LTA), Interleuquina 10 (IL-10), Factor de Crecimiento Transformante β -1 (TGFB1), Antagonistas del Receptor de Interleuquina 1 (IL1RN), receptores de TNF (TNFRSB1A y TNFRS1B) y Receptores de Fijación del Complemento (FCGR2A, FCGR3A y FCGR3B) [184]. Algunos estudios han analizado la posible asociación entre los polimorfismos del TNF, IL-10, TGFB1 e IL1RN y la respuesta al tratamiento con etanercept, y han encontrado que podría existir una correlación entre los polimorfismos TNF- α G308A (rs1800629) y TNF- α C857T (rs1799724) y una buena respuesta al tratamiento con este agente biológico [185-186]. También se ha encontrado relación entre los SNPs IL10 G1082A (rs1800896) y el TNF- α G308A (rs1800629). En pacientes con una respuesta inflamatoria baja, aquellos que presentan el genotipo GG del TNF- α G308A y el genotipo GG de la IL10 G1082A, han mostrado una mejor eficacia clínica ante la utilización de etanercept [185].

Por otra parte, otros estudios han mostrado que la combinación de alelos en IL1RN, alelo A2 que corresponde a dos copias de 86 pares de bases en el intrón 2, y TGFB1 (un alelo C en el codón 25) podrían estar asociados con una disminución en el efecto

terapéutico de este medicamento[184] . Del mismo modo, estudios de polimorfismos microsatélites en la región promotora de la IL-10 han mostrado tener una posible asociación con una mejor respuesta al tratamiento a largo plazo con etanercept [187]. También se han analizado los receptores de TNF- α , y se ha encontrado que pudiese existir una asociación entre la respuesta farmacológica y ciertos polimorfismos. Se ha observado que aquellos pacientes que presentan el genotipo TT del TNFR1B T587G (rs1061622) pueden presentar un mayor grado de respuesta, en comparación a aquellos que presentan el alelo G [188].

Para el caso de Adalimumab, hasta la fecha no se han realizado un gran número de estudios farmacogenéticos que evalúen la posible asociación entre SNPs y la eficacia del uso de este fármaco en el tratamiento de la AR. Sin embargo, también se han encontrado algunas asociaciones entre la presencia de SNPs y la eficacia clínica del fármaco. Diversos estudios han asociado la presencia del genotipo GG del TNF- α G308A como un posible marcador de la respuesta al tratamiento con Adalimumab [189-190]. Por otra parte, algunos investigadores han evaluado la presencia de polimorfismos en los genes que codifican para el receptor Fc γ IIIA. Estos han observado que aquellos pacientes que presentan un genotipo FF presentarían una menor afinidad por el tratamiento con anti Tnf- α [191].

Como se observa, se han realizado diversos estudios de asociación de polimorfismos con la respuesta clínica a estos anti TNF- α , sin embargo su utilidad es controvertida, ya que muchos estudios han encontrado resultados contradictorios. Esto podría ser debido a que los estudios farmacogenéticos realizados hasta el momento, han investigado principalmente a grupos pequeños de pacientes (existen estudios con 30 pacientes), lo cual puede alterar la capacidad de detectar diferencias entre pacientes respondedores y no respondedores a la terapia biológica. Por otra parte, tamaños de muestras pequeños pueden guiar a una sobrestimación de la fuerza de la asociación. Además es conocido, que muchos de estos estudios son realizados en poblaciones muy diferentes, desde el punto de vista genético, a la que encontramos en nuestra población, y por lo tanto se requiere la realización de estudios de asociación entre SNPs y respuesta y/o toxicidad en nuestras poblaciones, para corroborar o discutir en

relación a la posibilidad del uso de estas pruebas como herramientas útiles en la práctica clínica habitual.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El tratamiento de la AR es complejo, y los pacientes que padecen esta patología, deben recibir un gran número de medicamentos para controlar su enfermedad y sus comorbilidades. Debido a esta polimedicación, este tipo de pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollo de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) y otros Problemas Relacionados con la Medicación (PRM,) que pueden desencadenar la aparición de Resultados Negativos a la Medicación (RNM).

El farmacéutico hospitalario, mediante la utilización del SFT podría tener un papel importante en la detección y control de estos PRM y de esta forma poder evitar el desarrollo de RNM.

Por otra parte, al ser la AR una enfermedad multifactorial, son muchos los factores involucrados tanto en el desarrollo de la patología, como en el éxito del tratamiento farmacológico. A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la enfermedad, se ha observado, que un importante número de pacientes no presenta una respuesta terapéutica adecuada al uso de los medicamentos, y por lo tanto pueden presentar una mayor probabilidad de desarrollo de complicaciones asociadas a la enfermedad y a la farmacoterapia. Por otra parte, un importante número de pacientes debe suspender su medicación debido a la aparición de RAM moderadas o severas. Por esta razón, en muchos casos, es necesaria la sustitución de la medicación que generó el problema, lo cual está asociado a una disminución en la calidad de vida del paciente y con un elevado coste económico, clínico y sanitario.

En la actualidad, se ha descrito que esta variabilidad interindividual de la respuesta puede ser debida en parte a factores genéticos asociados, específicamente por la presencia de polimorfismos (SNPs) en las enzimas de las vías de metabolización de estos fármacos y/o en sus respectivas dianas terapéuticas.

Por esta razón, es fundamental poder establecer una asociación entre los polimorfismos presentes en cada uno de los pacientes analizados, y la efectividad y/o seguridad de los agentes terapéuticos, para poder predecir la respuesta individual a estos medicamentos y para poder asegurar una terapia más segura y efectiva.

II.2 HIPÓTESIS

La realización de un estudio de SFT en pacientes con AR, complementado con un estudio de asociación entre los polimorfismos genéticos, la efectividad y seguridad de los agentes terapéuticos utilizados por ellos, servirá como una herramienta de apoyo para predecir la respuesta individual a los medicamentos, y de esta forma, poder asegurar una terapia más segura y efectiva.

II.3 OBJETIVOS

II.3.1 Objetivos Principales

1. Analizar el efecto del Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) en la detección de los Problemas Relacionados con la Medicación, prevenir y resolver los Resultados Negativos a la Medicación de pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con terapia biológica.
2. Evaluar la influencia de los polimorfismos en los genes involucrados en la respuesta y/o toxicidad de la terapia de los pacientes con Artritis Reumatoide, sometidos a un Seguimiento Farmacoterapéutico.

II.3.2. Objetivos Secundarios

1. Medir la prevalencia de los RNM por Inefectividad e Inseguridad de la terapia.
2. Valorar la adherencia al tratamiento recibido por los pacientes.
3. Evaluar el efecto del tratamiento con adalimumab, etanercept y metotrexato, en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.
4. Realizar un genotipado global y describir de la distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos los principales polimorfismos asociados a la terapia recibida, para generar una base de datos farmacogenética.

5. Evaluar la influencia de los polimorfismos TNF G308A, TNF C857T, IL-10 G1082A y TNFR1B T587G en la respuesta al tratamiento con adalimumab y etanercept.
6. Evaluar la influencia de los polimorfismos MTHFR C677T, MTHFR A1298C, RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T sobre la eficacia y/o toxicidad del tratamiento con MTX.

MATERIALES Y MÉTODOS

III.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con fármacos antagonistas del TNF- α (adalimumab y etanercept), procedentes del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (HUVN), que vinieron a recoger su medicación a la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia de este hospital. El periodo de estudio estuvo comprendido entre Diciembre del 2008 a Mayo del 2011.

Los pacientes fueron reclutados voluntariamente teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de AR por médico especialista en Reumatología.
- En tratamiento con etanercept y adalimumab (pacientes de inicio y con terapia instaurada).
- Mayores de 18 años.
- Pacientes que aceptaron participar de forma voluntaria en el estudio y firmaron el Consentimiento Informado de acuerdo a la ley biomédica del 4 de Julio de 2007 (**Anexo 1**).

Criterio de Exclusión:

- Falta de cooperación por parte del paciente en la asistencia a las visitas programadas.
- Pacientes con Insuficiencia Renal (IR) grado III o IV o con valores de creatinina sérica mayores a 1.5 mg/dl o valores de aclaramiento de creatinina menores a 75 ml/min.
- Pacientes con Insuficiencia Hepática o con valores de transaminasas tres veces mayores a los valores normales.

- Pacientes que fallecieron por motivos diferentes al tratamiento involucrado en el estudio.

Una vez reclutados los pacientes, el trabajo de investigación fue dividido en dos partes: un estudio de SFT y un estudio farmacogenético complementario. Ambos estudios fueron realizados durante el mismo periodo de tiempo.

III.2 ESTUDIO DE SFT EN PACIENTES CON AR

III.2.1 Diseño del Estudio

Se realizó un estudio cuasi-experimental prospectivo con diseño pre-post test.

III.2.2 Tamaño Muestral

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos para el estudio y que aceptaron participar del estudio por un periodo mínimo de 24 meses de seguimiento. Tras los primeros resultados se procedió al análisis estadístico para consolidar el tamaño de la muestra.

III.2.3 Metodología del Estudio

Para la realización del SFT se utilizó el Método Dáder, el cual está basado en la obtención de información sobre los problemas de salud del paciente y la terapia medicamentosa que recibe, para elaborar su historia farmacoterapéutica.

El Método Dáder consta de 7 fases que fueron enumeradas en la **Figura 5** del Capítulo de Introducción. De estas fases podemos destacar las siguientes [143]:

- a) **Oferta del Servicio:** identificar en la práctica diaria de la farmacia a aquellos pacientes que presentan necesidades relacionadas con los medicamentos y que por tanto podrían beneficiarse del servicio de SFT.
- b) **Análisis de la Situación:** analizar la situación del paciente con el fin de detectar PRMs e identificar los posibles RNMs presentes en el paciente, o en riesgo de su aparición.
- c) **Plan de Actuación:** intervenir con el paciente y, cuando sea necesario con el médico, para prevenir y resolver estos PRMs y RNMs.
- d) **Seguimiento y Evaluación:** realizar una evaluación de seguimiento para alcanzar resultados concretos en el paciente.

En este sentido el farmacéutico evaluó y estudió los datos obtenidos en la entrevista, generando el Estado de Situación (**Anexo 2**), para posteriormente elaborar un plan de actuación con el paciente, realizando las intervenciones que fuesen necesarias. Este proceso fue realizado para intentar asegurar una terapia más segura y eficaz en los pacientes.

Se recogieron los datos de la práctica clínica habitual en el tratamiento de la AR, por parte de los médicos especialistas en Reumatología. Para ello se utilizó la base de datos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves: Estación Clínica (**Anexo 3**) y Peticiones a Laboratorio (**Anexo 4**), y las informaciones obtenida en las entrevistas con los pacientes.

Los pacientes fueron citados bimensualmente para recoger los datos clínicos y analíticos desde el momento de su inclusión en el estudio hasta completar un mínimo de 6 visitas.

III.2.3.1 Datos Recogidos

Durante el proceso de SFT se recogieron los siguientes datos:

a) Primera visita

- **Parámetros antropométricos:** edad, sexo, peso y altura de los pacientes.
- **Parámetros clínicos:** transcurso de la patología.

b) Primera visita y visitas subsecuentes

- **Parámetros clínicos:** Número de Articulaciones Dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI), dolor evaluado por el paciente mediante Escala Visual Análoga (EVA: medida en mm., del 0 al 100), evaluación global de la enfermedad efectuada en forma independiente por el médico y el enfermo. Determinación del índice de actividad de la enfermedad mediante el DAS28. Mejoría de la patología según los criterios de respuesta de la EULAR. El objetivo terapéutico planteado fue el de alcanzar la remisión de la actividad, definida como un valor de $DAS28 < 2,6$. En ausencia de remisión, se consideró respuesta satisfactoria al tratamiento el lograr un $DAS28 < 3,2$ ó, una disminución del $DAS28 > 1,2$ desde el inicio del tratamiento siempre que el $DAS28$ actual fuera $< 5,1$ [66]. Todos estos valores fueron medidos por el médico especialista cada 6 meses.
- **Parámetros analíticos:** Velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), Factor Reumatoide (FR). Enzimas hepáticas: SGOT, SGPT, GGT, fosfatasas alcalinas y albúmina sérica. Creatinina Sérica. Estos parámetros fueron solicitados tanto por el médico especialista, como por el de cabecera.
- **Medicación concomitante:** nombre del principio activo, dosis y frecuencia de los medicamentos usados por el paciente.
- **Parámetros de seguridad:** Número, frecuencia, duración e intensidad de las RAM experimentadas.

III.2.3.2 Variables Medidas**a) Variables Dependientes**

Frecuencia de PRM y RNM durante la intervención farmacéutica. Variables cuantitativas discretas, medidas por número de PRM y RNM.

b) Variables Independientes**• Variables demográficas**

1. Sexo: variable cualitativa dicotómica.
2. Edad: variable cuantitativa discreta medida en años.
3. Índice de Masa Corporal (IMC): variable cuantitativa discreta medida en Kg/m².

• Variables Clínicas

1. Problemas de salud.
2. PRM detectados: variable cualitativa policotómica. Categorizada en: 0=ninguno; 1=no adherencia 2=desconocimiento; 3=probabilidad de RAM; 4=interacción entre medicamentos; 5=duplicidad; 6=administración errónea o dosis errónea.
3. RNM detectados: variable cualitativa policotómica. Categorizada según el Tercer Consenso de Granada (**Anexo 5**).
4. Número de medicamentos totales: variable cuantitativa discreta. Se recogió el número el número de medicamentos totales que el paciente estaba recibiendo.
5. Número de FAME: variable cuantitativa discreta. Se recogió el número, la dosis y el tipo de FAME utilizados en el paciente, durante el periodo de estudio.
6. Número de agentes biológicos para el tratamiento de la AR: variable cuantitativa discreta. Se recogió el número y la dosis de los agentes biológicos utilizados en el paciente, durante el periodo de estudio.
7. Adherencia al tratamiento farmacológico: variable cualitativa dicotómica. Categorizada en: NA=no adherente; A=adherente. La adherencia al tratamiento farmacológico fue evaluada antes y después de la intervención del farmacéutico. Para la medición de la adherencia se utilizó el cuestionario validado Simplified Medication Adherence Questionnaire (**Anexo 6**) [192].
8. Número de NAD y NAI: variable cuantitativa discreta. Se recolectó la información al inicio, a los 6, 12 y 24 meses del periodo de estudio.
9. Valoración del dolor el paciente: variable cuantitativa discreta. Se recolectó la información al inicio a los 6, 12 y 24 meses del periodo de estudio. Se utilizó como medida la EVA.

10. Valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico: variable cuantitativa discreta. Se recolectó los valores del DAS28 a los 6, 12 y 24 meses del periodo de estudio.
11. Mortalidad: variable cualitativa dicotómica. Categorizada en Sí y No. Esta información se recogió de la historia clínica del paciente en la base de datos del hospital (Estación Clínica).

III.2.3.3 Planificación del Estudio

- **Rutina para la recolección de los datos:**
 1. Invitación de pacientes para participar del estudio cuando se suministre la dispensación de Adalimumab y/o Etanercept en la unidad de pacientes externos del Servicio de Farmacia del HUVN. Lectura y entrega de la Hoja de Información al Paciente (**Anexo 7**).
 2. En caso de haber aceptado la participación en el estudio, el paciente debió firmar el Consentimiento Informado (**Anexo 1**).
 3. Primera entrevista: datos de la medicación, tratamiento y cumplimentación de la Historia Farmacoterapéutica (**Anexo 8**).
 4. Estado de situación (**Anexo 2**) y estudio de Casos Clínicos de los pacientes. Resolución de consultas generadas por los pacientes.
 5. Entrevistas a los pacientes en siguientes visitas para ver evolución de variables de estudio.

- **Rutina para el Estudio de los Casos Clínicos**
 1. Elaboración del Estado de Situación de cada paciente tras la primera entrevista.
 2. Fase de estudio sobre los medicamentos relacionado con el Estado de Situación.
 3. Planteamiento de sospechas de RNM, por la identificación de PRM.
 4. Verificación de información con el equipo de salud (Reumatología) para confirmar.

5. Planteamiento del RNM con sus causas y estrategias de solución.

III.2.3.4 Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual se calcularon las frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, las medias y sus respectivas desviaciones estándar para variables cuantitativas. Además se utilizaron el *Test t de Student* para comparar medias inter e intra grupos, el test de ANOVA de un factor para comparar medias y PRM/RNM, y test *Chi-cuadrado de Fisher* para análisis de las variables categóricas. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS 19.0 (Chicago, III, USA) para Windows®.

En todos los análisis se consideró un $p < 0.05$ como valor estadísticamente significativo.

III.2.3.5 Aspectos Éticos

Antes de la realización del estudio, el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética local del HUVN (Anexo 9).

III.3 ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA AR

III.3.1 Diseño del Estudio

Se realizó un estudio prospectivo observacional descriptivo.

III.3.2 Tamaño Muestral

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos para el estudio y que aceptaron participar del estudio firmando

el consentimiento informado. Tras los primeros resultados se procedió el análisis estadístico para consolidar el tamaño de la muestra.

III.3.3 Metodología del Estudio

El estudio fue realizado en la Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacia del HUVN, en la cual se realizó la extracción de ADN de las muestras de los pacientes y el genotipado de cada uno de los polimorfismos genéticos analizados.

III.3.3.1 Extracción de ADN y cuantificación

El ADN del paciente fue extraído desde una muestra de sangre (3ml), utilizando el kit de extracción QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen®, Dusseldorf, Alemania), de acuerdo a las instrucciones del fabricante para muestras de sangre:

1. Se añadieron 20 μ l de proteinasa K (Qiagen®, Dusseldorf, Alemania) y 200 μ l de tampón AL a 200 μ l de la muestra (capa leucocitaria y células rojas) y se mezclaron en un vortex.
2. Se incubaron los tubos por 10 min a 56°C.
3. Golpe de centrifuga.
4. Se añadieron 200 μ l de etanol y se mezclaron en un vortex.
5. Golpe de centrifuga.
6. Se transfirió la mezcla a columnas QIAamp.
7. Se centrifugaron por 1 min a 8000 rpm (revoluciones por minuto).
8. Se transfirió las columnas a nuevos tubos.
9. Se añadieron 500 μ l del tampón AW1 a las columnas, y se centrifugaron por 1 min a 8000 rpm.
10. Se transfirió las columnas a nuevos tubos.
11. Se añadieron 500 μ l del tampón AW2 a las columnas, y se centrifugaron por 3 min a 13000 rpm.

12. Se transfirió las columnas a nuevos tubos.
13. Se añadieron 200 µl del tampón AE (Qiagen®, Dusseldorf, Alemania) a las columnas, y se centrifugaron por 2 min a 10000 rpm.
14. Se guardaron los tubos con el filtrado (primera elusión).
15. Se añadieron 100 µl del tampón AE a las columnas, y se centrifugaron por 2 min a 13000 rpm.
16. Se guardaron los tubos con el filtrado (segunda elusión).
17. Se almacenaron las muestras a 4°C por 24 hrs, para luego almacenarlas a -20°C.

La cuantificación del ADN fue llevada a cabo mediante metodología de absorbancia UV utilizando el Fluorímetro Versafluor® Bio-Rad, donde las muestras expuestas a 480 nm y la intensidad de emisión de fluorescencia se midió a 520 nm utilizando el espectrofluorímetro.

III.3.3.2 Método de Genotipado

De acuerdo al tratamiento recibido por los pacientes con AR incluidos en el estudio, se analizaron los siguientes polimorfismos:

- Metotrexato
 - a) MTHFR C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131).
 - b) RFC-1 G80A (rs1051266).
 - c) ABCB1 C3435T (rs1045642).
- Leflunomida
 - a) CYP 1A2 A163C (rs762551).
- Etanercept y Adalimumab
 - a) TNF-α G308A (rs1800629).
 - b) TNF-α C857T (rs1799724).
 - c) IL10 G1082A (rs1800896).
 - d) TNFR1B T587G (rs1061622).

La determinación de estos polimorfismos se realizó de dos maneras diferentes:

1. A nivel de un Laboratorio de Farmacogenética interno (HUVN).
2. A nivel de un Laboratorio externo.

III.3.3.2.1 Genotipado en el Laboratorio de Farmacogenética del HUVN

Los polimorfismos específicos MTHFR C677T, MTHFR A1298C, RFC-1 G80A, ABCB1 C3435T, TNF- α C857T y TNFR1B T587G fueron analizados en el Laboratorio de Farmacogenética del Servicio de Farmacia del HUVN. Los genes fueron amplificados mediante la técnica de Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR), seguida de un análisis de Polimorfismos de Tamaño de Fragmentos de Restricción (RFLP) o de secuenciación directa de acuerdo a la estrategia diseñada para cada uno de ellos.

La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen final de 25 μ L, utilizando una mezcla que incluyó entre 50-100 ng de ADN del paciente, PCR Gold Buffer 1X y los componentes necesarios para la reacción detallados para cada uno de los SNPs en la

Tabla 9.

Tabla 9. Mezclas de PCR utilizadas para cada uno de los polimorfismos analizados.

Gen	SNP	dNTP (μ M)	Primer (nM)	MgCl ₂ (mM)	DMSO (%)	AmpliTaQ Gold DNA (U)
MTHFR C677T	rs1801133	50	400	3	8	1.0
MTHFR A1298C	rs1801131	50	400	3	8	1.0
RFC-1 G80A	rs1051266	50	400	4	8	0.75
ABCB1 C3435T	rs1045642	50	400	4	8	0.75
TNF-α C857T	rs1799724	50	800	1.5	0	0.75
TNFR1B T587G	rs1061622	50	320	2	4	1.25

dNTP: desoxinucleotri-fosfato; DMSO: Dimetil Sulfoxido, Amplitaq Gold DNA: Enzima de reacción.

Para la amplificación por PCR de MTHFR C677T, MTHFR A1298C, RFC-1 G80A, ABCB1 C3435T y TNF- α C857T se utilizó un programa *TouchDown*; para la amplificación por

PCR de TNFR1B T587G se utilizó un programa *StepDown*, los cuales son descritos detalladamente en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Programas utilizados para realizar la amplificación por PCR.

	<i>TouchDown</i>	<i>StepDown</i>
Desnaturalización inicial	10 min a 94°C	10 min a 94°C
Amplificación		2 ciclos 30 seg 95°C 30 seg 62°C 30 seg 72°C
	30 ciclos 45 seg a 94°C 40 seg a 55-65°C (-0.5°C/step) 40 seg a 72°C	4 ciclos 30 seg 95°C 30 seg 61-56°C (-1°C/step) 30 seg 72°C
		35 ciclos 30 seg 95°C 30 seg 57°C 30 seg 72°C
Elongación final	7 min a 72°C	7 min a 72°C

Una vez realizada la amplificación, los productos de PCR se verificaron visualizándolos en un gel de agarosa al 2% con bromuro de etidio al 0.3%.

Los productos de PCR fueron digeridos con las correspondientes enzimas de restricción (**Tabla 11**) a 37°C toda la noche, según las especificaciones del fabricante (New England Biolabs® Inc, Massachusetts, USA).

Los fragmentos de digestión fueron analizados en un gel de agarosa con bromuro de etidio al 0.6% y visualizados bajo luz ultravioleta en el Molecular Imager® Gel Doc XR System ChemiDoc XRS System Universal Hood II con TLUM 100/240V (Bio-Rad® Life Science, Hercules, CA, USA). El patrón de banda se comparó con los fragmentos obtenidos de muestras control para cada uno de los genotipos.

Tabla 11. Genes, primers, enzimas y patrones de fragmentos utilizados en la digestión de los productos de PCR.

Gen	Primers (F/R)	Tamaño	Enzima	Patrón de Fragmento
MTHFR C677T rs1801133	F:5'TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA3' R:5'GGGAGGAGCTGACCAGTGCAG3'	198	Hinfl [193]	CC:198 CT:173+25 TT:173
MTHFR A1298C rs1801131	F:5'GGGAGGAGCTGACCAGTGCAG3' R:5'GGGGTCAGGCCAGGGGCAG3'	138	Fnu4HI [194]	CC:118+19 AC:138+118+19 AA:138
RFC-1 G80A rs1051266	F:5'CTGCAGACCATCTTCCAAGGTG3' R:5'GTAGGGGGTGATGAAGCTCTC3'	248	Hhal [195]	GG:174 + 74 AG:248+174+74 AA:248
ABCB1 C3435T rs1045642	F: 5'TGTTTTTCAGCTGCTTGATGGCAA3' R: 5'GGTAACAACCTAACCCAAACAGGA3'	387	Mbol [196]	CC: 162 + 225 CT: 387 + 162 + 225 TT: 387
TNF-α C857T rs1799724	F: 5'ACCACAGCAATGGGTAGGAG3' R: 5'TTTCATTCTGACCCGGAGAC3'	268	*	*
TNFR1B T587G rs1061622	F:5' ACTCTCCTATCCTGCCTGCT3' R: 5' TTCTGGAGTTGGCTGCGTGT3'	242	NlaIII [197]	TT: 134 + 108 GT: 242 + 134 +108 GG: 242

*: Realizado mediante secuenciación directa.

Además, para confirmar los resultados obtenidos mediante PCR-RFLP, a un 10% de las muestras se les realizó un análisis de control o validación, a través de secuenciación, siguiendo la siguiente metodología.

Una vez obtenidos los productos de PCR, se purificaron utilizando el QIAquick® PCR Purification Kit, según el protocolo especificado por el fabricante:

1. Añadir 5 volúmenes de tampón PBI a un volumen de la reacción de PCR y mezclar.
2. Colocar una columna QIAquick en un tubo colector de 2ml y trasvasar la mezcla de la muestra a la columna para unir el ADN.
3. Centrifugar 60 seg a 17900 g y descartar el eluido.
4. Lavar con 0.75 ml de tampón PE.
5. Centrifugar 60 seg a 17900 g y descartar el eluido.

6. Repetir el paso 5.
7. Colocar cada columna QIAquick en un tubo de microcentrífuga de 1.5ml.
8. Eluir el ADN aplicando 30µl de tampón EB en el centro de la columna y dejando reposar durante 1 min.
9. Centrifugar 60 seg a 17900g. El eluido contiene el producto de PCR purificado.

La reacción de secuenciación se llevó a cabo usando uno de los mismos primers que en la amplificación por PCR (forward o reverse dependiendo del SNP: TNFR1B T587G, RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T forward; MTHFR C677T, MTHFR A1298C y TNF C857T reverse), con los reactivos Big Dye terminator V 3.0 (Applied Biosystems, Estados Unidos) y las condiciones de reacción sugeridas por el fabricante; el programa de amplificación fue el siguiente: 94°C durante 3 min x 1 ciclo; 96°C durante 10 seg, 58°C durante 5 seg y 60°C durante 4 min x 25 ciclos.

Tras la reacción de secuenciación, los productos de la secuenciación fueron purificados para retirar el exceso de nucleótidos marcados, usando el DyeEx[®] 2.0 Spin Protocol for Dye-Terminator Renoval (Qiagen, Estados Unidos), según el protocolo descrito por el fabricante:

1. Vortex suave para resuspender la resina de la columna.
2. Aflojar el tapón de la columna ¼ de vuelta para permitir el vacío dentro.
3. Romper el cierre inferior de la columna y colocarla en un tubo colector de 2ml.
4. Centrifugar 3 min a 750 g y descartar el tubo colector junto con el eluido.
5. Transferir la columna a un tubo de microcentrífuga de 1.5ml.
6. Aplicar la reacción de secuenciación directamente en el centro del lecho de la columna.
7. Centrifugar 3 min a 750 g. Descartar la columna. El eluido contiene el producto de secuenciación purificado.

A continuación, las muestras se secaron en una centrifuga de vacío durante 20 min. La lectura de la secuencia se realizó en un ABI PRISM 3130xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, Estados Unidos), para lo cual antes fueron desnaturalizadas durante 2 min a 95°C en 25 µl de Hi-Di Formamide (Applied Biosystems, Estados Unidos) para cada muestra.

Para la visualización de los electroferogramas proporcionados por el secuenciador se utilizó el software de libre distribución Chromas Lite versión 2.01. Para el alineamiento de las secuencias de ADN así obtenidas con la secuencia original de cada uno de los polimorfismos, se utilizó la herramienta bioinformática LALIGN, proporcionada libremente por el servidor Genestream, del Instituto de Genética Humana (Montpellier, Francia).

Una vez realizado el genotipado, se procedió al análisis de los resultados obtenidos. Para verificar que los genotipados obtenidos se regían por la genética de poblaciones, se les realizó la prueba de Hardy-Weinberg, la cual establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actué la selección natural, ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Los resultados se entregan en un valor de p, que cuando no es significativo ($p < 0.05$), se produce una violación a dicha ley [198].

Además, para comparar las frecuencias de los genotipos encontrados en los pacientes que participaron en este estudio, se realizaron los genotipados de los siguientes polimorfismos:

- a) MTHFR C677T
- b) MTHFR A1298C
- c) RFC-1 G80A
- d) ABCB1 C3435T

Este genotipado se realizó a una población de igual número y características que la población estudiada, pero cuya principal característica es que no presentaba AR o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias (grupo control).

En aquellos pacientes a los cuales, por diversos motivos no se les pudo realizar el genotipado, los datos de frecuencias poblacionales se obtuvieron a partir de estudios similares, realizados en España o el Sur de Europa (para obtener datos de frecuencias genotípicas en poblaciones similares a la de nuestro estudio). Además, se obtuvieron los datos poblacionales, a través de la base de datos HapMap.

III.3.3.2.2 Genotipado realizado en el Laboratorio externo

Como se mencionó anteriormente, además del genotipado realizado en el Laboratorio de Farmacogenética del HUVN, se realizó un análisis de SNPs adicionales y complementarios de las muestras, a través de un Laboratorio externo (Progenika®), el cual utiliza para la determinación de los genotipos el PHARMACHip™ (Progenika® Biopharma S.A., Vizcaya, España), que corresponde a un DNACHip que realiza en un solo análisis, un cribado específico de los principales polimorfismos implicados en la respuesta a fármacos (34 genes y 85 polimorfismos). La metodología utilizada para la realización del genotipado mediante esta técnica ha sido descrita por Cuyàs y Almuquera [199-200]. En la **Tabla 12** se describen los genes, los polimorfismos y las variables alélicas analizados mediante el PHARMACHip™.

Es importante destacar que Progenika®, una vez realizado el análisis, elabora un informe (**Anexo 10**) el cual incluye además de la información anteriormente señalada, la presencia de cambios en aminoácidos, la inserción/delección y/o la presencia/ausencia de la mutación.

Además, para comparar las frecuencias de los genotipos encontrados en los pacientes que participaron en este estudio, se obtuvieron los datos poblacionales a través de la base de datos HapMap.

Tabla 12. Genes, polimorfismos, variables alélicas y genotipo Wild Type (WT) de las enzimas de metabolización de Fase I (Citocromo 450), enzimas de metabolización de Fase II, transportadores, receptores de fármacos y otros SNPs analizados por el Laboratorio externo.

Estructura molecular	Gen	SNP	Variante Alélica	WT	Referencia	
ENZIMAS DE METABOLIZACIÓN	CITOCROMO P450	CYP1A1	Ile462Val	Ile/Ile	[201]	
		CYP1A2	rs1048943	*1/*1	[202]	
		CYP2B6	rs762551	C163A (*1F)	GG	[203]
		CYP2C19	rs3745274	G516T	*1/*1	[204]
		CYP2C8	rs4244285	*2	*1/*1	[205-206]
		CYP2C9	rs11572103	*2	*1/*1	[207-208-209]
			rs10509681/11572080	*3		
			rs1058930	*4		
			rs1799853	*2		
			rs1057910	*3		
ENZIMAS DE METABOLIZACIÓN	FASE II	CYP3A4	rs1135840/16947	*1/*1	[211-212]	
		CYP3A5	rs3892097	*1/*1	[213-214]	
		GSTM1	rs5030867	Presente		
		GSTM3	rs5030656	*A/*A	[215]	
		GSTP1	rs769258	*A/*A	[216]	
		GSTT1	rs28371725	Presente	[215]	
		NAT2	rs18012890	Val169Ile	[216]	
		TPMT	rs1041983	*5B		
			rs1799930	*6A	*4/*4	[217]
			rs1799931	*6B		

CYP-Citocromo P450; GSTM1: Glutacion Transferasa M1; GSTM3: Glutacion Transferasa M3; GSTP1: Glutacion Transferasa-pi; GSTT1: Glutacion Transferasa-n1; NAT2: N-Acetiltransferasa 2; TPMT: Tiopurina Metiltransferasa.

Continuación de la Tabla 12.

Estructura molecular	Gen	SNP	Variante Alélica	WT	Referencias
TRANSPORTADORES	ABCBI (MDR1)	rs1045642	C3435T	CC	[221]
	ADRB1	rs1801253	Arg389Gly	Arg/Arg	[222]
	ADRB2	rs1042713	Gly16Arg	Gly/Gly	[223]
	AGTR1	rs5186	A1166C	AA	[224]
	BDKRB2	rs1799722	C58T	CC	[225]
	DRD3	rs6280	Gly9Ser	Gly/Gly	[226]
	GRIN2B	rs7313149	C2664T	CC	[227]
	HTR2A	rs6314 rs631	His452Tyr C102T	His/His	[228-229]
	ADD1	rs4961	Gly460Trp	CC	[230]
	AGT	rs699	Met235Thr	Thr/Thr	[231]
MISCELÁNEOS	BCHE	rs1799807	Asp70Gly Ala539Thr	Asp/Asp Ala/Ala	[232]
	COMT	rs4680	Val158/108Met	Val/Val	[233-234]
	DPYD	rs3918290	IVS14+1 G>A	GG	[235]
	ERCC2	rs13181	Lys751Gln	Lys/Lys	[236]
	IL10	rs1800896	G1082A	GG	[237]
	MTHFR	rs1801133	C677T	CC	[162]
	TNF	rs1800629	G308A	GG	[238]
	TYMS	rs34489327	Deletion 3'-UTR 6 pb	-	[239]
	VKORC1	rs9923231	G1639A	GG	[207]

ABCBI (MDR1): Glicoproteína P1; ADRB1: Receptor Adrenérgico beta 1; ADRB2: Receptor Adrenérgico beta 2; AGTR1: Receptor Angiotensinógeno; BDKRB2: Receptor Bradiquinina B2; DRD3: Receptor Dopaminérgico D3; GRIN2B: Receptor Glutamatérgico NMDA 2B; HTR2A: Receptor Serotonérgico 5HT2A; ADD1: Aducina 1 (alfa); AGT: Angiotensinógeno; BCHE: Butirilcolinesterasa; COMT: Catecol O metiltransferasa; DPYD: Dihidropirimidina Deshidrogenasa; ERCC2: Proteína Reparadora de DNA; IL-10: Interleuquina 10; MTHFR: 5,10-Metilentetrahidrofolato Reductasa; TNF: Factor de Necrosis Tumoral; TYMS: Timidilato Sintetasa; VKORC1: Vitamina K Epóxido Reductasa Complejo 1

III.3.4 Estudio de Asociación de los polimorfismos con la Eficacia Clínica y la Toxicidad de los medicamentos

III.3.4.1 Evaluación de la Eficacia Clínica

Para la evaluación de la eficacia clínica del tratamiento de la AR, se decidió evaluar el tratamiento con terapias anti TNF- α (etanercept y adalimumab) y con FAME (MTX y leflunomida). Para esto, se decidió separar a los pacientes en dos grupos:

1. Pacientes respondedores:

- Se definió como respondedor a todos aquellos pacientes que alcanzaron los criterios de respuesta de la EULAR [66].
- Según los criterios de la EULAR la respuesta al tratamiento puede ser calificada como buena, moderada o no respuesta al tratamiento, como se mostró en la **Tabla 4** [65].
- Por lo tanto, la eficacia clínica fue analizada mediante las modificaciones en las puntuaciones del DAS28, en dos visitas consecutivas durante el periodo de estudio.
- Para esto, el DAS 28 se calculó para cada paciente mediante una fórmula bien conocida [65] que incluyó el NAD, el NAI, la VSG y el EVA.

2. Pacientes no respondedores

- Se definió como no respondedor, a todos aquellos pacientes que no obtuvieron un buen manejo de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento con cada uno de los fármacos anteriormente señalados.

La eficacia de los medicamentos fue evaluada a los 6 y 12 meses de tratamiento para comparar la distribución del genotipo con la respuesta clínica

III.3.4.2 Evaluación de la Toxicidad

Se consideró como toxicidad a los medicamentos, cuando durante el tratamiento del paciente experimentó algún tipo de RAM, entre las que podemos destacar para:

1. Metotrexato [240-242]:

- Toxicidad hepática definida como el incremento de tres veces los valores normales de las enzimas hepáticas: Aspartato Aminotransferasa (AST) y Alanino Aminotransferasa (ALT), en ausencia de una elevación previa de las enzimas, marcadores positivos de hepatitis viral o consumo de alcohol de forma crónica y/o aguda.
- RAM gastrointestinales (diarreas, mucositis).
- RAM dermatológicas (rash).
- RAM pulmonares (fibrosis).
- RAM hematológicas (neutropenia, trombocitopenia).

2. Leflunomida [243]:

- RAM gastrointestinales (diarreas, náuseas y vómitos).
- Desarrollo de Hipertensión Arterial (HTA), definida como un aumento en los valores de tensión arterial por sobre 140/90 mm Hg.
- Toxicidad hepática definida como el incremento de tres veces los valores normales de las enzimas hepáticas: Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanino aminotransferasa (ALT), en ausencia de una elevación previa de las enzimas, marcadores positivos de hepatitis viral o consumo de alcohol de forma crónica y/o aguda.

3. Etanercept [244]:

- Infecciones al tracto respiratorio alto.
- Infecciones y dolor en el sitio de inyección.

- RAM hematológicas (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica).
- RAM dermatológicas (rash).
- Dolor de cabeza.

4. Adalimumab

- Infecciones al tracto respiratorio alto.
- Infecciones y dolor en el sitio de inyección.
- RAM hematológicas (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica).
- Hiperlipidemia.
- Sinusitis.
- Dolor de cabeza.

Para cada una de estas RAM fueron descritas su duración, frecuencia y severidad. Se realizó una evaluación de su causa y su relación con la medicación en estudio. En los casos en los cuales fuese necesario se describió si requería tratamiento específico.

Todos aquellos pacientes que no experimentaron una RAM durante el periodo de estudio se consideraron sin toxicidad.

La toxicidad a los medicamentos fue evaluada a los 6 y 12 meses de tratamiento.

III.3.4.3 Análisis Estadístico

Las diferencias encontradas fueron analizadas utilizando el test de Chi-cuadrado o de Fisher. La diferencia entre la distribución de genotipos para la eficacia y toxicidad fueron analizadas utilizando tablas 3 x 2 para cada genotipo. Se consideró como estadísticamente significativo valores de $p < 0.05$. La fuerza de la asociación entre los pacientes con AR y los genotipos fueron estimados usando el Odds Ratio (OR) con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%. Se utilizó el programa estadístico IBM SSPS 19.0 (Chicago, III, USA) para Windows®.

RESULTADOS

IV.1 RESULTADOS SFT DE PACIENTES CON AR

IV.1.1 Características de la población en estudio

En este estudio se incluyó un total de 67 pacientes con diagnóstico de AR, a los cuales se les administró un agente biológico, de acuerdo a la respuesta terapéutica que presentaron cada uno de ellos. Por esta razón, en el análisis de los datos se encontró que 36 pacientes recibieron adalimumab (Humira®) y 44 etanercept (Enbrel®) durante el periodo del estudio.

A todos ellos se les realizó un SFT utilizando la metodología Dader, por un periodo de 24 meses, en el cual los pacientes asistieron a un mínimo de 10 evaluaciones con el fármaco.

Las características generales de la población que participó en el estudio se detallan en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Características generales de la población en tratamiento con anti TNF- α .

Características	Valores (n=67)
Demográficas	
Edad (años)	52.7 \pm 13.706
Sexo (femenino/masculino) (%)	80.6/19.4
Estado de la enfermedad	
Duración de la Enfermedad (años)	7.2 \pm 6.044
Enfermedades concomitantes	1.9 \pm 1.510
Tratamiento	
Medicamentos Totales	6.7 \pm 1.698
Medicamentos Artritis	3.7 \pm 0.884
FAME Totales	1.5 \pm 0.659
FAME Actuales	0.82 \pm 0.601
Humira /Enbrel (meses)	22.6 \pm 6.478/25.7 \pm 9.11
DAS 28 Inicio	4.9 \pm 1.22
DAS 28 Actual	3.6 \pm 0.472
Δ DAS 28	1.3 \pm 1.394

Valores presentados como Promedio \pm DS.

Es importante destacar que este tipo de pacientes, debido tanto a su enfermedad, como a las patologías asociadas, recibe un elevado número de medicamentos (6.7 \pm

1.698) y por lo tanto, existe un alto riesgo de que hayan presentado Resultados Negativos a la Medicación (RNM).

Cuando analizamos los medicamentos que se le administraron a los pacientes, encontramos que el 91.0% de ellos recibió algún tipo de FAME. De éstos, el más utilizado durante el periodo de estudio fue el MTX (56%), seguido por la administración de leflunomida (35%) y los demás FAMEs sintéticos (**Gráfico 1**).

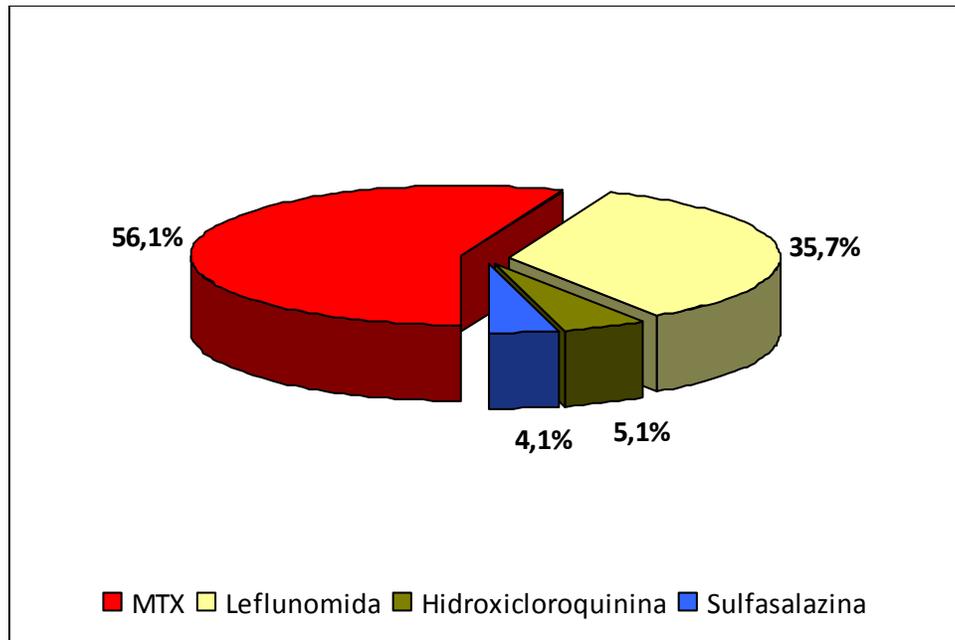


Gráfico 1. Porcentaje FAMEs más utilizados por los pacientes de AR que participaron en el estudio.

Por otra parte, al analizar los medicamentos concomitantes utilizados por los pacientes, encontramos que todos ellos recibieron algún tipo de Inhibidor de la Bomba de Protones (omeprazol o lansoprazol), el 85.1% recibió algún tipo de corticoides (principalmente prednisona) y el 71.6% recibió algún tipo de AINEs (principalmente paracetamol). Los medicamentos más utilizados por éstos pacientes se muestran en el **Gráfico 2**.

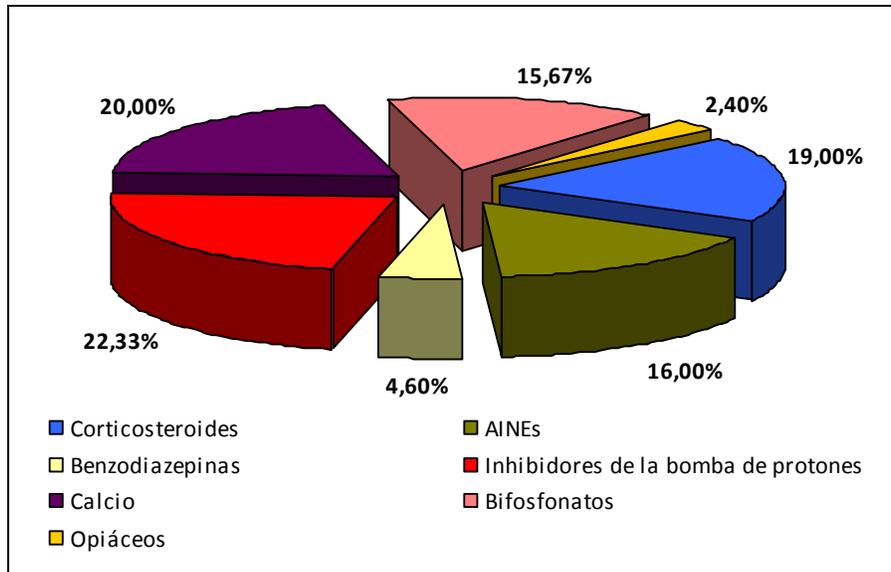


Gráfico 2. Porcentaje de medicamentos más utilizados por los pacientes.

IV.1.2 Resultados Negativos a la Medicación (RNM)

Durante la realización de las entrevistas, se detectaron un total de 123 RNM en los 67 pacientes, con un promedio de 1.9 ± 0.958 RNM por cada uno de ellos.

Cuando analizamos los RNM detectados, observamos que para los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab y etanercept se encontraron 58 (1.5 ± 0.862 por paciente) y 65 (1.5 ± 0.927 por paciente) RNM respectivamente; siendo las RNM de seguridad las que se encontraron en mayor número, seguidas de las de eficacia y las de necesidad (para el caso de los dos grupos).

En el **Gráfico 3** se describe la frecuencia de aparición de los RNM en los pacientes de éste grupo.

Es importante destacar, que la mayoría de los RNM de inseguridad que se desarrollaron en los pacientes del grupo que recibió adalimumab, fueron debidas a las terapias concomitantes (en particular a la utilización de algún tipo de FAME) y no a la utilización del agente biológico. En efecto, sólo el 23.3% de los pacientes que presentaron un RNM de inseguridad fue debido a la terapia biológica. Por otra parte, los RNM de ineffectividad fueron relacionados con la pérdida de eficacia del agente biológico.

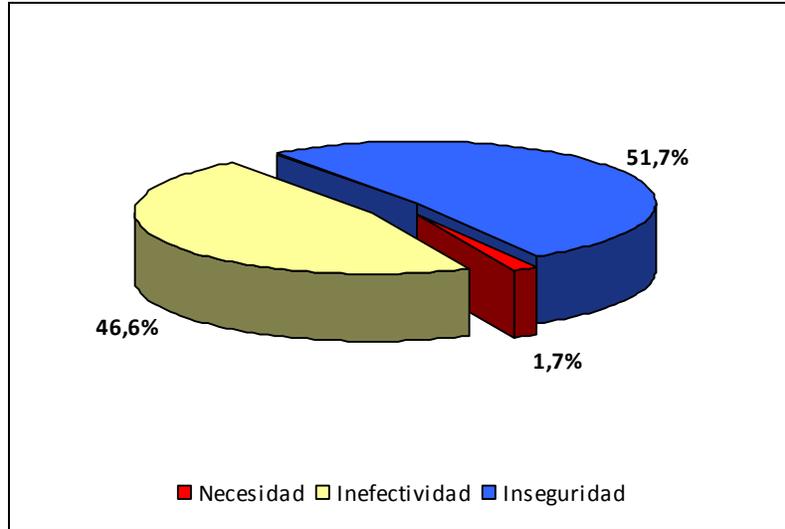


Gráfico 3. Distribución de frecuencias de RNM observados en los pacientes con adalimumab.

Además, cabe destacar que durante el periodo del estudio, se produjeron un total de 17 cambios de tratamiento del agente biológico (a etanercept ó rituximab dependiendo del caso), debido a la pérdida de la efectividad asociada a este tipo de medicamento.

Para el caso del grupo que recibió terapia biológica con etanercept, al igual que en el caso anterior, los RNM de inseguridad que presentaron los pacientes, fueron asociados principalmente a la utilización de los FAME. Sólo el 5% de éstos RNM fueron relacionados a la administración del agente biológico, en cuyo caso fue necesario el reemplazo por otra terapia biológica. Por otra parte, los RNM de inefectividad estuvieron asociados tanto a la utilización del agente biológico (12.5% del total de pacientes recibiendo este fármaco), como a la utilización de los FAME (MTX y leflunomida).

En el **Gráfico 4** se describe la distribución de frecuencias de aparición de los RNM en los pacientes de éste grupo.

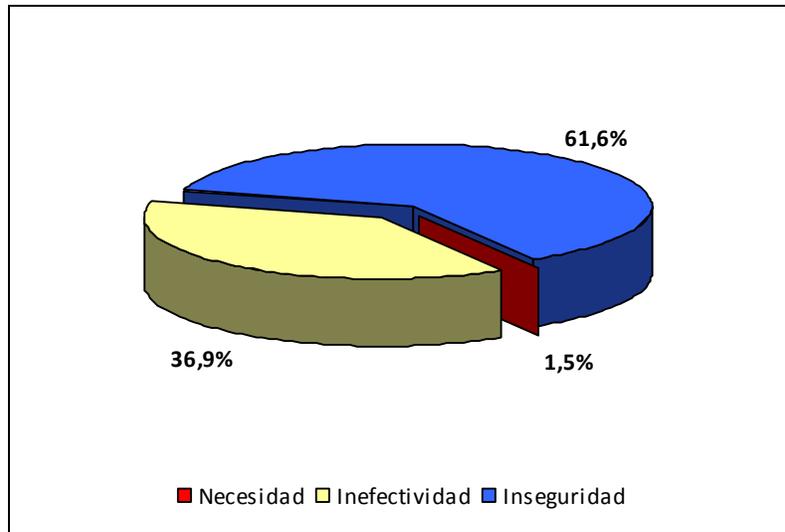


Gráfico 4. Distribución de frecuencia de RNM observados en los pacientes con etanercept.

En el caso de este grupo, se observaron 8 cambios de tratamientos (a rituximab ó tocilizumab) debido a la pérdida de efectividad asociada a este anti TNF- α .

Al comparar el número total de RNM entre ambos grupos, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p > 0.05$).

IV.1.3 Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

Cuando se analizaron las causas de los RNM que experimentaron los pacientes ($n=67$), se encontró que ellos experimentaron un total de 124 PRM, con un promedio de 2.0 ± 1.115 PRM por cada uno de ellos.

Al igual como en el caso de los RNM, se separó el total de pacientes en dos grupos, y se encontró que los pacientes que recibieron adalimumab presentaron 69 PRM (1.8 ± 0.955 por cada paciente), mientras que en el grupo de etanercept se observaron 70 PRM (1.6 ± 1.087 por cada paciente). Es importante destacar, que existió el caso de pacientes que recibieron los dos anti TNF- α durante el periodo de estudios, presentando diferentes PRM mientras recibían esa terapia.

Para ambos grupos, la frecuencia de PRM presentados se detalla en el **Gráfico 5 y 6**.

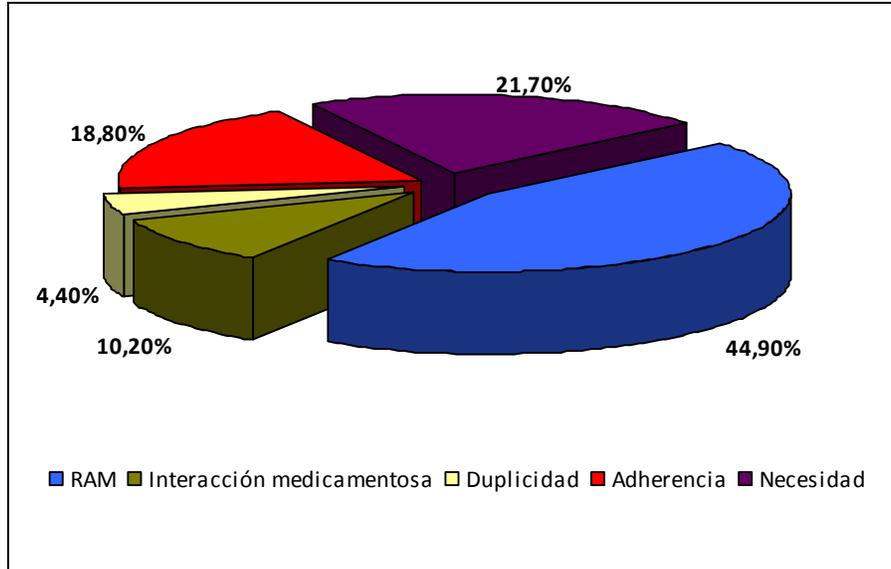


Gráfico 5. Distribución de frecuencias de PRM presentados por pacientes con adalimumab.

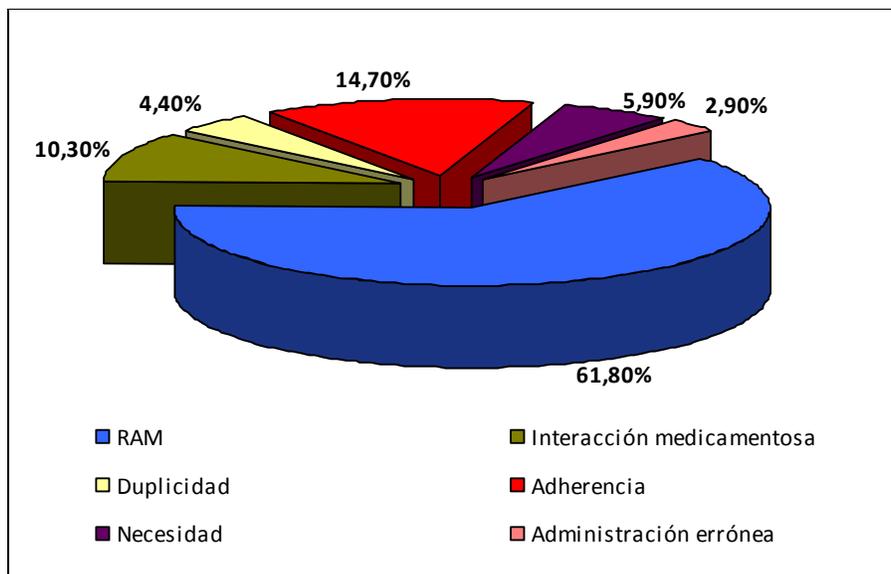


Gráfico 6. Distribución de frecuencias de PRM presentados por pacientes con etanercept.

Al observar ambos gráficos llama la atención el alto porcentaje de aparición de RAM (44.9% y 61.8% en cada grupo), y en éste punto es importante destacar, que este PRM fue la principal causa de aparición de RNM de seguridad en ambos grupos de pacientes.

Cuando analizamos el total de RAM experimentadas por nuestros pacientes (independientemente de cada uno de los grupos), observamos que el mayor porcentaje de ellas estaban asociadas a la terapia concomitante con un FAME (MTX y leflunomida), encontrándose para el total de pacientes un promedio de 1.0 ± 0.869 RAM por cada uno de ellos. Por esta razón se decidió analizar los factores que pudiesen haber influenciado en la aparición de las RAM.

Cuando se estudió la influencia de la edad (adulto joven y paciente geriátrico), el sexo y el número de medicamentos concomitantes (presencia de polimedicación), no se encontró ninguna influencia significativa en la aparición de RAM. Por lo que pueden ser otros los factores que la desencadenan.

Tabla 14. Análisis de la influencia de la edad, sexo y polimedicación sobre la presencia de RAM en los pacientes.

Características	% RAM	% Sin RAM	p
Edad			
< 65 años	62.7 (32)	37.3 (19)	0.451
> 65 años	68.8 (11)	31.2 (5)	
Sexo			
Femenino	63.0 (34)	37.0 (20)	0.468
Masculino	69.2 (9)	30.8 (24)	
Medicamentos Totales			
1-5	61.1 (11)	38.9 (7)	0.483
6-15	65.3 (32)	34.7 (17)	

Por otra parte, al analizar los **Gráficos 5 y 6**, observamos que los pacientes de ambos grupos presentan una porcentaje importante de incumplimiento de la terapia administrada (18.8% y 14.7% en cada grupo). Sin embargo, es importante destacar, que la adherencia a la terapia biológica es de un 100.0% por parte de los pacientes, y por lo tanto, este incumplimiento en el tratamiento, se observó en el consumo de medicamentos concomitantes a la terapia con anti TNF- α (principalmente corticoides y preparados de calcio).

IV.2 ESTUDIO FARMACOGENÉTICO Y ANÁLISIS DE LA RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA AR.

Este estudio incluyó a los 67 pacientes que participaron en el SFT. Para realizar un completo análisis de los polimorfismos que ellos presentaban, y poder asociarlos a sus respectivos efectos farmacológicos y/o toxicidades, se separaron en distintos grupos de acuerdo a la medicación que estaban recibiendo en el momento de la realización del genotipado. De esta forma se clasificaron en los siguientes grupos como se muestra en la **Figura 7**:

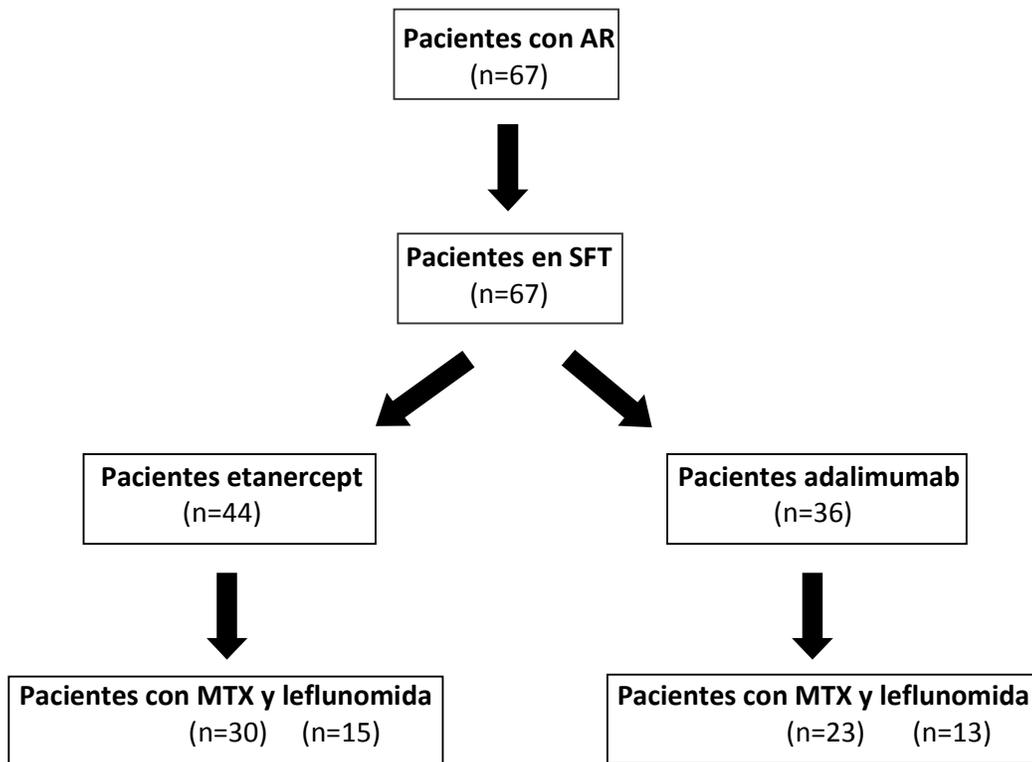


Figura 7. Clasificación de los pacientes para el estudio farmacogenético, según la medicación que estaban recibiendo.

Es importante destacar que a los pacientes que recibieron adalimumab o etanercept y no respondieron a la terapia como se esperaba, se les sustituyó el medicamento por otro anti TNF- α , de acuerdo a los protocolos establecidos por Comisión Asesora Local (CAL) para el uso de terapias biológicas del HUVN. Por esta razón a los pacientes que

estaban recibiendo adalimumab y no respondieron al tratamiento, se les cambió su medicación a etanercept. Sin embargo, el genotipado se realizó en el momento en que el paciente fue reclutado para formar parte del estudio, según los criterios de inclusión y exclusión propuestos en la metodología, independiente del cambio y/o sustitución de la terapia biológica.

A los pacientes que recibieron etanercept o adalimumab durante el periodo de estudio se les realizó el genotipado de los siguientes polimorfismos:

- a. TNF- α G308A (n=64)
- b. TNF- α C857T (n=65)
- c. IL10 G1082A (n=64)
- d. TNFR1B T587G (n=67)

Como se observa en el listado anterior, debido a diversos factores (diferencias en la calidad y/o cantidad del ADN) no se pudo obtener el genotipado de todos los pacientes.

Por otra parte, como se observa en la **Figura 7**, la mayoría de los pacientes a los cuales se les realizó el SFT estaban recibiendo algún FAME concomitante, por lo tanto, se realizó un análisis desde el punto de vista farmacogenético, por separado, de aquellos pacientes que estaban recibiendo MTX (n=53) y leflunomida (n=28). Muchos de éstos pacientes recibieron más de 1 FAME durante el periodo de estudio. A todos ellos se les realizaron los siguientes genotipados:

- Metotrexato
 - a) MTHFR C677T (n=67) y A1298C (n=67)
 - b) RFC-1 G80A (n=67)
 - c) ABCB1 C3435T (n=64)
- Leflunomida
 - a) CYP 1A2 A163C (n=64)

IV.2.1 Distribución de Frecuencias de Polimorfismos Relacionados con la Administración de Anti TNF- α

Cuando se realizó el genotipado de los pacientes con AR (n=67), se encontró que para el polimorfismo TNF G308A, el 90.6% de ellos presentaron el genotipo GG (wild type), el 9.4% el genotipo heterocigoto AG y ninguno de ellos presentó el genotipo homocigoto AA. Del mismo modo, para el SNP TNF C857T el 77.0% de los pacientes presentaron el genotipo CC (wild type), el 21.5% el genotipo heterocigoto CT y sólo el 1.5% el genotipo homocigoto TT. Además, se realizó una comparación con los datos obtenidos por nuestro estudio y frecuencias de genotipos detallados por otros investigadores [245-246] y los publicados en la base de datos HapMap. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre las distribuciones de frecuencias genotípicas encontradas. (**Gráfico7**).

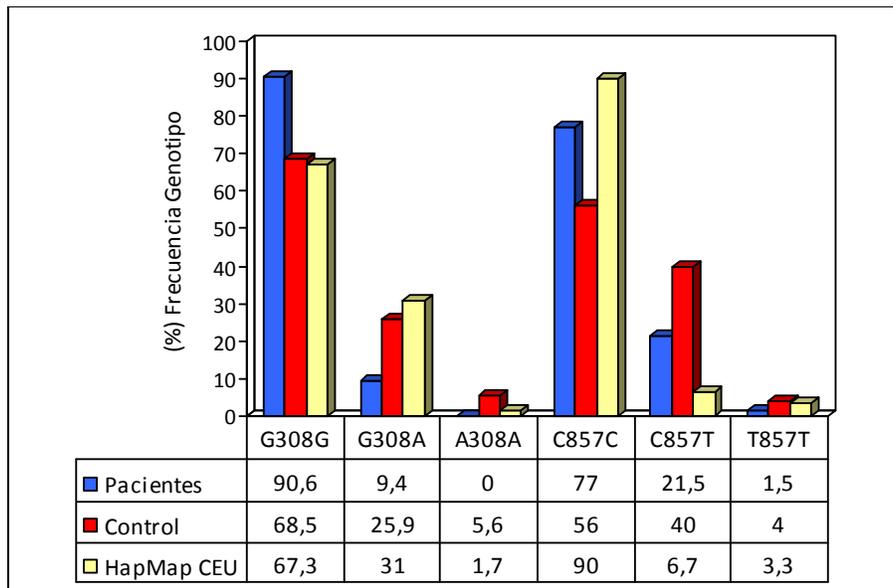


Gráfico 7. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de TNF G308A y C857T de la población en estudio, población control y HapMap.

Por otra parte, se analizaron los polimorfismos de IL-10 G1082A y TNFR1B T587G, y se encontró que para el primer SNP el 17.2% de los pacientes presentaba el genotipo GG (wild type), el 53.1% el genotipo heterocigoto GA y el 29.7% el genotipo homocigoto

AA. Para el segundo SNP se encontró que el 55.2% de los pacientes presentaba el genotipo TT (wild type), el 41.8% el genotipo heterocigoto GT y sólo el 3% de ellos presentó el genotipo homocigoto GG. Al realizar las mismas comparaciones con los datos obtenidos por otros investigadores [247-248] y HapMap, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre las distribuciones de frecuencias genotípicas encontradas. (**Gráfico8**).

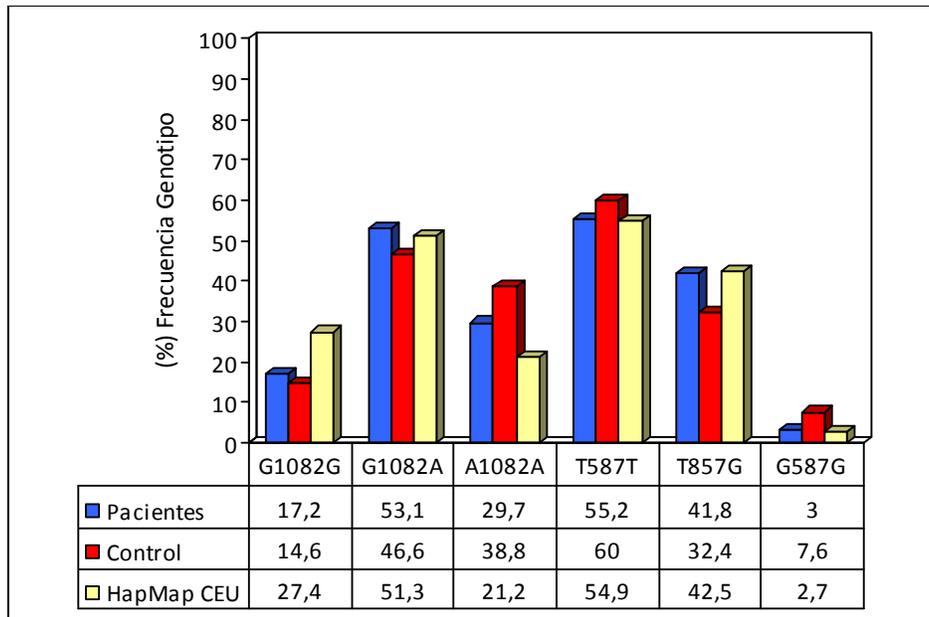


Gráfico 8. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de IL-10 G1082A y TNFR1B T587G de la población en estudio, población control y HapMap.

Para saber si los genotipos de estos SNPs se regían por las leyes de la genética de poblaciones, se les realizó la prueba de Hardy-Weinberg (**Tabla 15**). Como en todos los polimorfismos los $p>0.05$, todos os genotipos cumplen esta ley.

Tabla 15. Valores de la prueba de Hardy-Weinberg para los genotipos obtenidos de los SNPs relacionados con el tratamiento anti TNF- α .

Polimorfismo	P^2	q^2	$2pq$	χ^2	p
TNF G308A	0.972	1.96×10^{-4}	0.027	0.014	0.986
TNFC857T	0.694	0.028	0.278	0.167	0.833
IL-10 G1082A	0.186	0.323	0.490	0.569	0.431
TNFR1B T587G	0.524	0.076	0.390	0.276	0.724

P^2 : aa (wild type); q^2 : AA (homocigoto); $2pq$: aA (heterocigoto); χ^2 : chi cuadrado.

IV.2.2 Estudio Farmacogenético de Respuesta a Adalimumab

En este estudio se incluyeron 38 pacientes, lo cuales recibieron una dosis de 40 mg de adalimumab cada 14 días como terapia biológica para el tratamiento de la AR. De éstos, el 78.9% de ellos presentó una buena respuesta al tratamiento (según los criterios de la EULAR) tras 12 meses de administración. A todos los pacientes que no respondieron adecuadamente al uso de esta medicación durante este periodo, se les sustituyó la terapia por otro anti TNF- α . De los 30 pacientes que continuaron con adalimumab, a los 24 meses de tratamiento el 63.3% de ellos continuaban presentando una buena respuesta.

Además se encontró que el 26.7% y el 63.6% de los pacientes que no respondieron al tratamiento a los 12 y 24 meses respectivamente, no estaban recibiendo algún FAME concomitantemente (MTX, leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina). Además, se encontró que a los 24 meses de tratamiento, los pacientes que no recibieron un FAME concomitantemente, tenían una mayor probabilidad de no responder adecuadamente al tratamiento con adalimumab (OR: 0.1523; IC: [0.030-0.755]). Los datos correspondientes se detallan en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Asociación entre el uso de un FAME concomitante y la respuesta al tratamiento con adalimumab a los 12 y 24 meses de tratamiento.

FAME	% Respondedores (n)	% No respondedores (n)	p	% Respondedores (n)	% No respondedores (n)	p
	12 Meses	12 Meses		24 Meses	24Meses	
SI	82.6 (19)	17.4 (4)	0.385	78.9 (15)	21.1 (4)	0.047*
NO	73.3 (11)	26.7 (4)		36.4 (4)	63.6 (7)	

*: p<0.05.

Por otra parte, del total de pacientes que recibieron esta medicación, el 18.4% de ellos experimentó algún tipo de RAM durante el periodo de estudio. De éstos pacientes, el 57.1% no pudo continuar utilizando el mismo medicamento (RAM moderada a severa) y se les tuvo que sustituir el tratamiento por otro anti TNF- α (en el 71.4% de los casos observados, se cambio por etanercept)

Cuando analizamos las frecuencias genotípicas de los pacientes con AR que recibieron adalimumab (n=38), encontramos que la frecuencia genotípica de los polimorfismos anteriormente analizados varía con respecto a las frecuencias obtenidas para la totalidad de los pacientes de AR que participaron en el estudio, como se observa en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Frecuencia de genotipos de los pacientes que recibieron adalimumab.

Polimorfismo	Genotipo	% (n)	% Control
TNF-G308A (rs1800629)			
	GG	97.2 (35)	68.5
	GA	2.8 (1)	25.9
	AA	0.0 (0)	5.6
TNF-C857T (rs1799724)			
	CC	69.4 (25)	56.0
	CT	27.8 (10)	40.0
	TT	2.8 (1)	4.0
IL 10 G1082A (rs1800896)			
	GG	16.7 (6)	14.6
	GA	52.8 (19)	46.6
	AA	30.5 (11)	38.8
TNFR1B T587G (rs1061622)			
	TT	50.0 (19)	60.0
	TG	44.7 (17)	32.4
	GG	5.3 (2)	7.6

TNF G308A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNF C857T CC: wild type; CT: heterocigoto; TT: homocigoto; IL-10 G1082A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNFR1B TT: wild type; GT: heterocigoto; TT: homocigoto.

Por otra parte, cuando se analizó la posible asociación entre los polimorfismos encontrados y la respuesta al tratamiento con adalimumab a los 12 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos ni para los diferentes genotipos, ni para los alelos.

En la **Tabla 18** se detallan las frecuencias de genotipos y alelos encontrados para cada uno de los polimorfismos estudiados.

Tabla 18. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con adalimumab a los 12 meses de tratamiento.

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Respondedores (n)	% No Respondedores (n)	p
TNF G308A (rs1800629)				NC
	GG	77.1 (27)	22.9 (8)	
	GA	100.0 (1)	0.0 (0)	
	AA	0.0 (0)	0.0 (0)	
	G	77.5 (55)	22.5 (16)	0.414
	A	100.0 (1)	0.0 (0)	0.414
TNF C857T (rs1799724)				NC
	CC	76.0 (19)	24.0 (6)	
	CT	80.0 (8)	20.0 (2)	
	TT	100.0 (1)	0.0 (0)	
	C	80.0 (46)	20.0 (14)	1.00
	T	83.3 (10)	16.7 (2)	1.00
IL-10 G1082A (rs1800896)				0.761
	GG	66.7 (4)	33.3 (2)	
	GA	78.9 (15)	21.2 (4)	
	AA	81.8 (9)	18.2 (2)	
	G	74.2 (23)	25.8 (8)	0.575
	A	80.5 (33)	19.5 (8)	0.575
TNFR1B T587G (rs1061622)				NC
	TT	78.9 (15)	21.2 (4)	
	GT	76.5 (13)	23.5 (4)	
	GG	100.0 (2)	0.0 (0)	
	T	78.2 (43)	21.8 (12)	0.960
	G	80.9 (17)	19.1 (4)	0.960

TNF G308A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNF C857T CC: wild type; CT: heterocigoto; TT: homocigoto; IL-10 G1082A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNFR1B TT: wild type; GT: heterocigoto; TT: homocigoto. NC: No se puede calcular.

Se realizó el mismo análisis a los 24 meses de tratamiento con adalimumab, sin embargo, tampoco se encontró ninguna asociación, ni para los diferentes genotipos, ni para los alelos correspondientes ($p > 0.05$). En la **Tabla 19** se detallan estos resultados.

Tabla 19. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta Al tratamiento con adalimumab a los 24 meses de tratamiento.

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Respondedores (n)	% No Respondedores (n)	p
TNF G308A (rs1800629)				NC
	GG	67.9 (18)	33.3 (9)	
	GA	100.0 (1)	0.0 (0)	
	AA	0.0 (0)	0.0 (0)	
	G	67.3 (37)	32.7 (18)	NC
	A	0.0 (0)	0.0 (0)	NC
TNF C857T (rs1799724)				0.379
	CC	73.7 (14)	26.3 (5)	
	CT	50.0 (4)	50.0 (4)	
	TT	100.0 (1)	0.0 (0)	
	C	69.5 (32)	30.5 (14)	0.557
	T	60.0 (6)	40.0 (4)	0.557
IL-10 G1082A (rs1800896)				
	GG	75.0 (3)	25.0 (1)	
	GA	73.3 (11)	26.7 (4)	
	AA	55.6 (5)	44.4 (4)	
	G	73.9 (17)	26.1 (6)	0.303
	A	63.6 (21)	36.4 (12)	0.303
TNFR1B T587G (rs1061622)				0.116
	TT	50.0 (7)	50.0 (7)	
	GT	83.3 (10)	16.7 (2)	
	GG	100.0 (2)	0.0 (0)	
	T	52.9 (24)	47.1 (16)	0.094
	G	33.3 (14)	66.7 (2)	0.094

TNF G308A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNF C857T CC: wild type; CT: heterocigoto; TT: homocigoto; IL-10 G1082A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNFR1B TT: wild type; GT: heterocigoto; TT: homocigoto; NC: No se puede calcular.

IV.2.3 Estudio Farmacogenético y Análisis de la Respuesta a Etanercept

En este estudio se incluyeron 44 pacientes, lo cuales recibieron una dosis de 50 mg de etanercept a la semana como terapia biológica para el tratamiento de la AR. De éstos, el 90.9% de ellos presentó una buena respuesta al tratamiento (según los criterios de la EULAR) tras 12 meses de su administración. A todos los pacientes que no respondieron adecuadamente al uso de esta medicación durante este periodo se les sustituyó la terapia por otro anti TNF- α . De los 40 pacientes que continuaron recibiendo etanercept después de 24 meses de tratamiento, el 87.5% de ellos presentaron una buena respuesta al medicamento.

Además se encontró, que de los pacientes que no obtuvieron una buena respuesta a adalimumab tras 12 y 24 de meses de tratamiento, el 25.0% y el 33.3% de ellos no estaban recibiendo concomitantemente algún tipo de FAME (**Tabla 20**). Además se observa que los pacientes que recibieron esta medicación concomitantemente, podrían presentar una mejor respuesta al tratamiento con etanercept tras 24 meses de tratamiento (OR=0.061 IC= [0.004-0.828]).

Tabla 20. Asociación entre el uso de un FAME concomitante y la respuesta al tratamiento con etanercept a los 12 y 24 meses de tratamiento.

FAME	% Respondedores (n) 12 Meses	% No Respondedores (n) 12 Meses	p	% Respondedores (n) 24 Meses	% No Respondedores (n) 24Meses	p
SI	94.4 (34)	5.6 (2)	0.145	97.1 (33)	2.9 (1)	0.054
NO	75.0 (6)	25.0 (2)		66.7 (4)	33.3 (2)	

Por otra parte, del total de pacientes que recibieron esta medicación, solo el 4.5% de ellos experimentó alguna RAM durante el periodo en el cual estuvieron recibéndolo, y se les tuvo que sustituir la medicación por otro anti TNF- α .

Cuando se realizó el genotipado de los polimorfismos implicados en la eficacia de etanercept, encontramos que los pacientes que recibieron esta medicación presentaron las siguientes frecuencias de genotipos (**Tabla 21**):

Tabla 21. Frecuencia de genotipos de los pacientes que recibieron etanercept.

Polimorfismo	Genotipo	% (n)	% Control
TNF-G308A (rs1800629)			
	GG	88.1 (37)	68.5
	GA	11.9 (5)	25.9
	AA	0.0 (0)	5.6
TNF-C857T (rs1799724)			
	CC	80.9 (34)	56.0
	CT	19.1 (8)	40.0
	TT	0.0 (0)	4.0
IL 10 G1082A (rs1800896)			
	GG	19.1 (8)	14.6
	GA	52.4 (22)	46.6
	AA	28.5 (12)	38.8
TNFR1B T587G (rs1061622)			
	TT	59.1 (26)	60.0
	TG	38.6 (17)	32.4
	GG	2.3 (1)	7.6

TNF G308A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNF C857T CC: wild type; CT: heterocigoto; TT: homocigoto; IL-10 G1082A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNFR1B TT: wild type; GT: heterocigoto; TT: homocigoto.

Por otra parte, cuando se analizó la posible asociación entre los polimorfismos encontrados y la respuesta al tratamiento por parte de los pacientes que lo recibieron, a los 12 de tratamiento, no encontramos la existencia de diferencias estadísticamente significativas ni para los genotipos, ni para los alelos ($p > 0.05$) entre ambos grupos. Esto implicaría que no existiría una relación entre estos dos factores, para este medicamento.

En la **Tabla 22** se detallan las frecuencias de genotipos y alelos encontrados para cada uno de los polimorfismos estudiados.

Tabla 22. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con etanercept a los 12 meses de tratamiento.

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Respondedores (n)	% No Respondedores (n)	p
TNF G308A (rs1800629)				NC
	GG	91.9 (34)	8.1 (3)	
	GA	80.0 (4)	20.0 (1)	
	AA	0.0 (0)	0.0 (0)	
	G	91.1 (72)	8.9 (7)	0.402
	A	80.0 (4)	20.0 (1)	0.402
TNF C857T (rs1799724)				NC
	CC	88.2 (30)	11.8 (4)	
	CT	100 (8)	0 (0)	
	TT	0.0 (0)	0.0 (0)	
	C	89.5 (68)	10.5 (8)	0.875
	T	100.0 (8)	0.0 (0)	0.875
IL-10 G1082A (rs1800896)				0.524
	GG	100.0 (8)	0.0 (0)	
	GA	86.4 (19)	13.6 (3)	
	AA	91.7 (11)	8.3 (1)	
	G	92.1 (35)	7.9 (3)	0.469
	A	89.1 (41)	10.9 (5)	0.469
TNFR1B T587G (rs1061622)				0.398
	TT	92.3 (24)	7.7 (2)	
	GT	94.1 (16)	5.9 (1)	
	GG	0.0 (0)	100.0 (1)	
	T	92.8 (64)	7.2 (5)	0.362
	G	84.2 (16)	15.8 (3)	0.362

TNF G308A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNF C857T CC: wild type; CT: heterocigoto; TT: homocigoto; IL-10 G1082A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNFR1B TT: wild type; GT: heterocigoto; TT: homocigoto. NC: No se puede calcular.

Realizando el mismo análisis a los 24 meses de tratamiento, tampoco se encontró ningún tipo de asociación, tanto a nivel de los genotipos, como de los alelos ($p > 0.05$).

En la **Tabla 23** se detallan estos resultados.

Tabla 23. Asociación entre los diferentes genotipos de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento con etanercept a los 24 meses de tratamiento.

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Respondedores (n)	% No Respondedores (n)	p
TNF G308A (rs1800629)				NC
	GG	88.2 (30)	11.8 (4)	
	GA	100.0 (4)	0.0 (0)	
	AA	0.0 (0)	0.0 (0)	
	G	88.9 (64)	11.1 (8)	
	A	100.0 (4)	0.0 (0)	
TNF C857T (rs1799724)				NC
	CC	90.6 (29)	9.4 (3)	
	CT	83.3 (5)	16.7 (1)	
	TT	0.0 (0)	0.0 (0)	
	C	90.0 (63)	10.0 (7)	0.855
	T	83.3 (5)	16.7 (1)	0.855
IL-10 G1082A (rs1800896)				0.450
	GG	85.7 (6)	14.3 (1)	
	GA	85.7 (18)	14.3 (3)	
	AA	100.0 (10)	0.0 (0)	
	G	85.7 (30)	14.3 (5)	0.541
	A	92.7 (38)	7.3 (3)	0.541
TNFR1B T587G (rs1061622)				0.528
	TT	88.7 (21)	11.3 (3)	
	GT	92.9 (13)	7.1 (1)	
	GG	0.0 (0)	0.0 (0)	
	T	87.1 (55)	12.9 (7)	0.979
	G	92.9 (13)	7.1 (1)	0.979

TNF G308A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNF C857T CC: wild type; CT: heterocigoto; TT: homocigoto; IL-10 G1082A GG: wild type; GA: heterocigoto; AA: homocigoto; TNFR1B TT: wild type; GT: heterocigoto; TT: homocigoto. NC: No se puede calcular.

IV.2.4 Distribución de Frecuencias de Polimorfismos Relacionados con Metotrexato

De la misma manera en que se realizó el genotipado de los polimorfismos asociados a los anti TNF- α a todos los pacientes que participaron en el estudio (n=67), para poder obtener la frecuencia de los genotipos y alelos de nuestra población, se realizó un genotipado para los polimorfismos asociados al tratamiento con MTX: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T. Los resultados obtenidos se compararon con una población de igual número que no presentaba la enfermedad (grupo control). Para el caso de los polimorfismos del MTHFR, se encontró que para el MTHFR C677T, existiría una mayor frecuencia del genotipo TT en nuestra población (38.8%) en comparación a nuestra población control (14.9%). Del mismo modo, se encontró que la frecuencia de aparición del alelo T en nuestra población con AR, era superior a la encontrada en los pacientes que no presentaba la enfermedad (OR: 1.677 [1.031-0.726]). Por otro lado, para el SNP MTHFR A1298C no se encontraron diferencias entre los dos grupos analizados (**Tabla 24**).

Tabla 24. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes con AR y controles (prueba de χ^2 ; corrección de Yates).

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Pacientes con AR (n)	% Pacientes sin AR (n)	p
MTHFR C677T (rs1801133)				0.077
	CC	29.9 (20)	38.8 (26)	
	CT	38.8 (26)	46.3 (31)	
	TT	31.3 (21)	14.9 (10)	
	C	49.3 (66)	61.9 (83)	0.049*
	T	50.7 (68)	38.1 (51)	0.049*
MTHFR A1298C (rs1801131)				0.253
	AA	59.7 (40)	47.8 (32)	
	AC	32.8 (22)	37.3 (25)	
	CC	7.5 (5)	14.9 (10)	
	A	76.1 (102)	66.4 (89)	0.105
	C	23.9 (32)	33.6 (45)	0.105

MTHFR C677T CC: wild type, CT: heterocigoto; TT: homocigoto; MTHFR 1298 AA: wild type, AC: heterocigoto, CC: homocigoto; *: p<0.05.

Al comparar los resultados obtenidos en el presente estudio, con los reportados por la base de datos HapMap, observamos que la frecuencia del genotipo TT para el polimorfismo MTHFR C677T encontrada en nuestros pacientes, es muy superior a las informadas por ellos. Sin embargo, al analizar la frecuencia de genotipos del SNP MTHFR A1298C documentadas por esa base de datos, observamos que son muy similares a las encontradas en nuestro estudio (**Gráfico 9**).

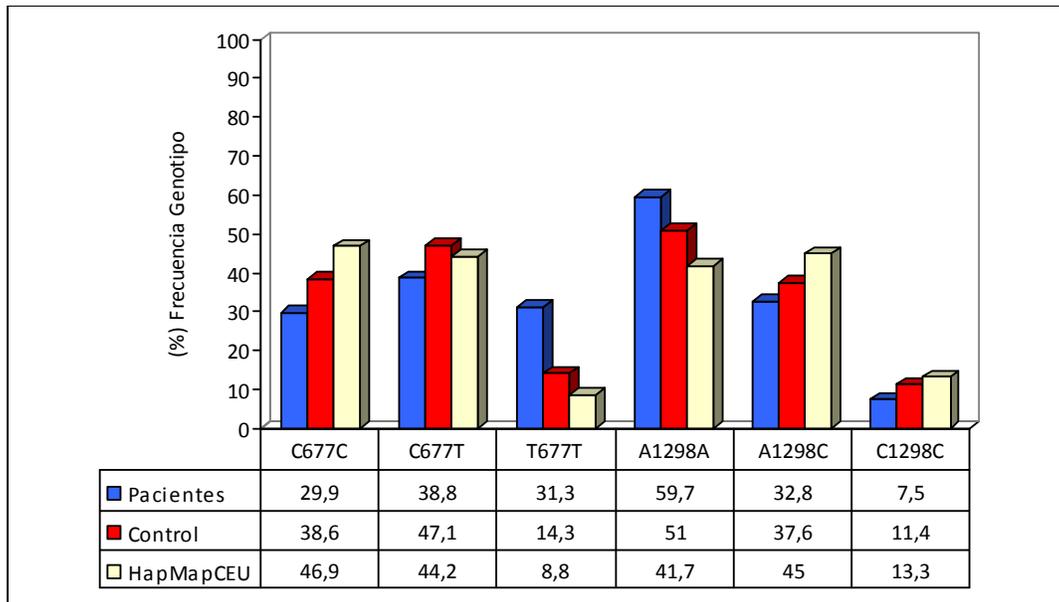


Gráfico 9. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de MTHFR C677T y A1298C de la población en estudio, población control y HapMap.

Para saber si los genotipos de estos SNPs se regían por las leyes de la genética de poblaciones, se les realizó la prueba de Hardy-Weinberg (**Tabla 25**). Encontramos que para el caso del polimorfismo MTHFR C677T, no se cumple la ley de genética de poblaciones ($p < 0.05$), y por lo tanto, las frecuencias encontradas pueden ser debidas a mutaciones relacionadas con la enfermedad o a factores ambientales.

Tabla 25. Valores de la prueba de Hardy-Weinberg para los genotipos obtenidos de los SNPs del MTHFR.

Polimorfismo	P^2	q^2	$2pq$	χ^2	p
MTHFR C677T	0.243	0.257	0.499	5.01	< 0.02*
MTHFR A1298C	0.579	0.057	0.363	0.97	> 0.05

P^2 : aa (wild type); q^2 : AA (homocigoto); $2pq$: aA (heterocigoto); χ^2 : chi cuadrado; *: $p < 0.05$.

Por otra parte, cuando analizamos los polimorfismos a nivel de los receptores que participan en la vía de los folatos, RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la población estudiada y el grupo control (**Tabla 26**).

Tabla 26. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes con AR y controles (prueba de χ^2 ; corrección de Yates).

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Pacientes con AR (n)	% Pacientes sin AR (n)	p
RFC-1 G80A (rs1051266)				0.780
	GG	29.9 (20)	33.8 (23)	
	GA	50.7 (34)	43.8 (30)	
	AA	19.4 (13)	22.4 (14)	
	G	56.0 (74)	56.7 (76)	0.902
	A	44.0 (60)	43.3 (58)	0.902
ABCB1 C3435T (rs1045642)				0.363
	CC	26.6 (17)	17.2 (11)	
	CT	48.4 (31)	59.4 (38)	
	TT	25.0 (16)	23.4 (15)	
	C	50.8 (65)	50.7 (60)	0.617
	T	49.2 (63)	49.3 (68)	0.617

RFC-1 G80A GG: wild type, GA: heterocigoto; AA: homocigoto; ABCB1 C3435T CC: wild type, CT: heterocigoto, TT: homocigoto.

Cuando se realizó la misma comparación, con los datos obtenidos por HapMap, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Los resultados se muestran en el **Gráfico 10**.

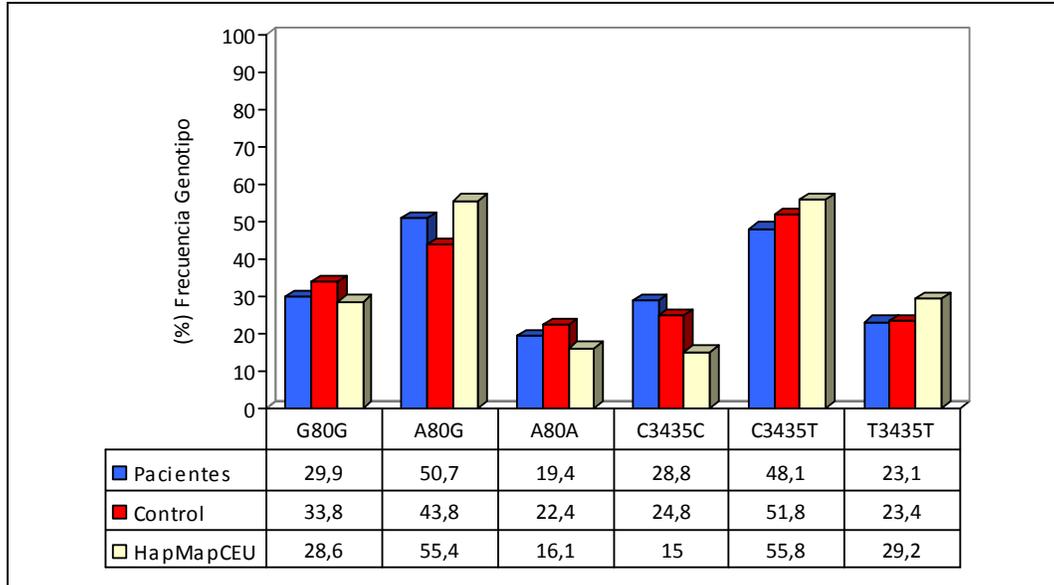


Gráfico 10. Distribución de frecuencias genotípicas de los polimorfismos de RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T de la población en estudio, población control y HapMap.

Para saber si los genotipos de estos SNPs se regían por las leyes de la genética de poblaciones, se les realizó la prueba de Hardy-Weinberg (**Tabla 27**).

Tabla 27. Valores de la prueba de Hardy-Weinberg para los genotipos obtenidos de los SNPs de los receptores involucrados en la vía de los folatos.

Polimorfismo	p^2	q^2	$2pq$	χ^2	p
RFC-1 G80A	0.310	0.196	0.493	1.26	> 0.05
ABCB1 C3435T	0.258	0.242	0.499	0.492	0.508

p^2 : aa (wild type); q^2 : AA (homocigoto); $2pq$: aA (heterocigoto); χ^2 : chi cuadrado.

Para el caso de los genotipos de los dos SNPs, se observa que ambos se rigen por las leyes de la genética de poblaciones.

IV.2.5 Estudio Farmacogenético y Análisis de la Respuesta y Toxicidad a Metotrexato

En este estudio se incluyeron a los 53 pacientes que recibieron MTX en combinación con dosis equivalentes de ácido fólico durante el periodo de estudio. Las características generales de esta población se detallan en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Características generales de la población con tratamiento con MTX.

Características	Valores (n=53)
Demográficas	
Edad (años)	51.7 ± 14.369
Sexo (femenino/masculino)	43.0/10.0
Estado de la enfermedad	
Inicio de la Enfermedad (rango) (años)	6.9 ± 3.916 (22-2)
Enfermedades concomitantes	1.9 ± 1.510
Tratamiento	
Medicamentos Totales	6.8 ± 1.819
FAME Totales	1.9 ± 0.791
FAME Actuales	1.0 ± 0.741
Dosis MTX (rango) (mg/semana)	10 ± 2.102 (7.5-15)
Duración del tratamiento con MTX (meses)	21.6 ± 15.425
DAS 28 Inicio	4.87 ± 1.259
DAS 28 Final	3.60 ± 0.491

Valores presentados como Promedio ± DS.

Cuando se analizó la respuesta al tratamiento con MTX, se observó que a los 6 meses de tratamiento el 81.1% (n=43) de los pacientes fueron buenos respondedores (según los criterios de la EULAR). Al analizar a los pacientes no respondedores (n=10), se encontró que el 30% de ellos estaban recibiendo una dosis de 7.5 mg de MTX a la semana y el 70% de ellos habían recibido una dosis de 10 mg a la semana.

Al realizar el mismo análisis a los 12 meses de tratamiento con MTX, se observó que el porcentaje de buenos respondedores disminuyó a un 54.7% (n=29). De los pacientes no respondedores al tratamiento (n=24), se encontró que el 37.5%, 54.2% y el 8.3% de ellos estaban recibiendo una dosis de 7.5, 10 y 15 mg a la semana respectivamente.

Por otra parte, cuando se analizó la presencia de toxicidad en los pacientes que recibieron MTX, se observó que el 9.4% y el 49.1% de ellos, experimentó al menos una RAM a los 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente. Del total de pacientes que

experimentaron algún tipo de RAM con MTX, el 92.3% de ellos tuvo que discontinuar su tratamiento con MTX permanentemente debido a las siguientes razones:

- a) El 87.5% de ellos presentó una elevación de las enzimas hepáticas por sobre los valores normales.
- b) El 8.3% de ellos experimentaron RAM gastrointestinales moderadas a severa.
- c) El 4.2% de ellos presentó leucopenia.

Por otra parte, cuando analizamos las frecuencias genotípicas de los pacientes con AR que recibieron MTX (n=53), encontramos que la frecuencia genotípica de los polimorfismos anteriormente analizados no varía significativamente con respecto a las frecuencias obtenidas para la totalidad de los pacientes de AR que participaron en el estudio, como se observa en la **Tabla 29**.

Tabla 29. Frecuencia de genotipos de los pacientes que recibieron MTX.

Polimorfismo	Genotipo	% (n)
MTHFR C677T (rs1801133)		
	CC	24.5 (13)
	CT	45.3 (24)
	TT	30.2 (16)
MTHFR A1298C (rs1801131)		
	AA	58.5 (31)
	AC	35.9 (19)
	CC	5.6 (3)
RFC-1 G80A (rs1051266)		
	GG	33.9 (18)
	GA	49.1 (26)
	AA	17.0 (9)
ABCB1 C3435T (rs1045642)		
	CC	28.9 (15)
	CT	48.1 (25)
	TT	23.0 (12)

MTHFR C677T CC: wild type, CT: heterocigoto; TT: homocigoto; MTHFR 1298 AA: wild type, AC: heterocigoto, CC: homocigoto; RFC-1 G80A GG: wild type, GA: heterocigoto; AA: homocigoto; ABCB1 C3435T CC: wild type, CT: heterocigoto, TT: homocigoto.

IV.2.5.1 Asociación de los Polimorfismos MTHFR C677T y A1298C con la Respuesta y Toxicidad de Metotrexato

En primer lugar, para poder encontrar alguna asociación entre la presencia de los polimorfismos de la MTHFR y la respuesta de MTX, se realizó una comparación entre los pacientes que experimentaron una buena respuesta al fármaco y aquellos que no respondieron adecuadamente, a los 6 y 12 meses del tratamiento.

Este estudio no encontró una asociación entre la presencia de los polimorfismos de la MTHFR C677T ó A1298C y la respuesta a MTX ni a los 6, ni a los 12 meses de tratamiento ($p>0.05$).

Por otra parte, se realizó el mismo análisis para buscar una asociación con la toxicidad del MTX, y se encontró que a los 6 meses de tratamiento, no existe ningún tipo de asociación ($p>0.05$) entre ambos polimorfismos y la toxicidad. Sin embargo, al realizar el análisis a los 12 meses de tratamiento, se encontró que el polimorfismo MTHFR C677T tiene una asociación con la presencia de toxicidad al fármaco ($p=0.005$). En efecto, se observa que la presencia del genotipo homocigoto TT podría estar asociada con el desarrollo de dicha toxicidad. Además, se encontró que aquellos pacientes que presentaron el alelo T, presentaron una mayor frecuencia de toxicidad a éste medicamento (OR: 3.211 y un IC: [1.451-7.108]).

Para el polimorfismo MTHFR A1298C no se encontró ninguna asociación con la respuesta a los 12 meses de tratamiento.

El análisis completo de la asociación entre estos dos polimorfismos y la eficacia y toxicidad de MTX a los 6 y 12 meses de tratamiento, se detallan en las **Tablas 30 y 31**.

Como estos dos polimorfismos se encuentran dentro del mismo gen, se analizó también la posible asociación entre la presencia de los haplotipos y la respuesta al tratamiento con MTX. Este estudio, encontró la existencia de una asociación entre la presencia de los haplotipos E-W y O-W del MTHFR C677T y A1298C con la respuesta a los 12 meses de tratamiento. Los resultados se encuentran detallados en la **Tabla 32**.

Tabla 30. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes respondedores y no respondedores a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX (prueba de χ^2 ; corrección de Yates).

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Respondedores		% No Respondedores		p
		6 Meses (n)	6 Meses (%)	12 Meses (n)	12 Meses (%)	
MTHFR C677T (rs1801133)						
	CC	86.7 (13)	13.3 (2)	53.3 (8)	46.7 (7)	0.419
	CT	72.7 (16)	27.3 (6)	40.9 (9)	59.1 (13)	
	TT	87.5 (14)	12.5 (2)	75.0 (12)	25.0 (4)	
	C	80.8 (42)	19.2 (10)	48.1 (25)	51.9 (27)	
	T	81.5 (44)	18.5 (10)	61.1 (33)	38.9 (21)	
MTHFR A1298C (rs1801131)						
	AA	74.2 (23)	25.8 (8)	51.6 (16)	48.4 (15)	0.281
	AC	89.5 (17)	10.5 (2)	57.9 (11)	42.1 (8)	
	CC	100.0 (3)	0.0 (0)	66.7 (2)	33.3 (1)	
	A	77.8 (63)	22.2 (18)	53.1 (43)	46.9 (38)	
	C	92.0 (23)	8.0 (2)	60.0 (15)	40.0 (10)	
MTHFR C677T						
	CC: wild-type, CT: heterocigoto; TT: homocigoto; MTHFR 1298AA: Wild-type, AC: heterocigoto, CC: homocigoto.					0.113

Tabla 31. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes que presentaron toxicidad y sin toxicidad a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX (prueba de χ^2 ; corrección de Yates).

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Toxicidad (n)		p	% Sin Toxicidad (n)		p		
		6 Meses	6 Meses		12 Meses	12 Meses			
MTHFR C677T (rs1801133)									
	CC	6.7 (1)	93.3 (14)	0.855	13.3 (2)	86.7 (13)	0.005*		
	CT	9.1 (2)	90.9 (20)		63.6 (14)	36.4 (8)			
	TT	12.5 (2)	87.5 (14)		62.5 (10)	37.5 (6)			
	C	7.7 (4)	92.3 (48)		0.800	34.6 (18)		65.4 (34)	0.006*
	T	11.1 (6)	88.9 (48)		0.800	62.9 (34)		37.1 (20)	0.006*
MTHFR A1298C (rs1801131)									
	AA	16.1 (5)	83.9 (26)	0.141	58.1 (18)	41.9 (13)	0.296		
	AC	0.0 (0)	100.0 (19)		36.8 (7)	63.2 (12)			
	CC	0.0 (0)	100.0 (3)		33.3 (1)	66.7 (2)			
	A	12.3 (10)	87.7 (71)		0.146	53.1 (43)		46.9 (38)	0.206
	C	0.0 (0)	100.0 (25)		0.146	36.0 (9)		64.0 (16)	0.206
MTHFR C677T CC: wild-type, CT: heterocigoto; TT: homocigoto; MTHFR 1298 AA: Wild-type, AC: heterocigoto, CC: homocigoto; *: p<0.05.									

Tabla 32. Relación entre los haplotipos del MTHFR C677T y A1298C y efectividad de la terapia con MTX.

MTHFR677-1298	% Respondedores 12 meses	% No Respondedores 12 meses	P
W-W	25.0 (1)	75.0 (3)	0.237
W-E	57.1 (4)	42.9 (3)	0.609
W-O	100.0 (2)	0.0 (0)	NC
E-W	30.8 (4)	69.2 (9)	0.047*
E-E	60.0 (6)	40.0 (4)	0.495
E-O	0.0 (0)	100.0 (0)	NC
O-W	78.6 (11)	21.4 (3)	0.036*
O-E	50.0 (1)	50.0 (1)	0.705
O-O	0.0 (0)	0.0 (0)	NC

W: wild type, E: heterocigoto; O: homocigoto; NC: No se puede calcular; *: $p < 0.05$.

Se realizó el mismo análisis para la toxicidad, sin embargo no se encontró ninguna asociación entre los haplotipos y la toxicidad a los 12 meses ($p > 0.05$). Éstos resultados se detallan en la **Tabla 33**.

Tabla 33. Relación entre combinaciones del MTHFR C677T y A1298C y toxicidad de la terapia con MTX.

MTHFR677-1298	% Toxicidad 12 meses	% Sin Toxicidad 12 meses	p
W-W	50.0 (2)	50.0 (2)	0.680
W-E	0.0 (0)	100.0 (7)	NC
W-O	0.0 (0)	100.0 (2)	NC
E-W	61.5 (8)	38.5 (5)	0.237
E-E	50.0 (5)	50.0 (5)	0.611
E-O	100.0 (1)	0.0 (0)	NC
O-W	51.7 (8)	42.9 (6)	0.347
O-E	100.0 (2)	0.0 (0)	NC
O-O	0.0 (0)	0.0 (0)	NC

W: wild type, E: heterocigoto; O: homocigoto; NC: No se puede calcular.

IV.2.5.2 Asociación de los Polimorfismos RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T con la Respuesta y Toxicidad de Metotrexato

Al igual que en el punto anterior, se analizaron las posibles asociaciones de los polimorfismos en los receptores involucrados en las vías de transporte del MTX a las células: el RFC-1 G80A y el ABCB1 C3435T.

Este estudio no encontró una asociación entre la presencia de estos dos polimorfismos y la respuesta al tratamiento con MTX ni a los 6, ni a los 12 meses de utilización de este medicamento ($p>0.05$).

Por otra parte, se realizó el mismo análisis para evaluar la posible asociación con la toxicidad del MTX, y se encontró que a los 6 meses de tratamiento ninguno de los dos polimorfismos tiene una asociación con la toxicidad del tratamiento. Sin embargo, cuando se analizó la posible asociación a los 12 meses de tratamiento, se encontró una asociación entre el polimorfismo ABCB1 C3435T. En efecto la presencia del genotipo TT en este polimorfismo, estaría relacionado con un aumento en el desarrollo de toxicidad por MTX ($p=0.012$). Además, se encontró que aquellos pacientes que presentaron el alelo T en este polimorfismo, presentaron una mayor frecuencia de toxicidad a este medicamento (OR: 0.417 y un IC: [0.189-0.919]).

Para el polimorfismo RFC-1 G80A no se encontró ninguna asociación con la toxicidad a los 12 meses de tratamiento ($p>0.05$)

El análisis completo de la asociación entre estos dos polimorfismos y la eficacia y toxicidad de MTX a los 6 y 12 meses de tratamiento, se detallan en las **Tablas 34 y 35**.

Como estos dos polimorfismos participarían en la expresión de receptores relacionados con el ingreso del MTX a las células, se analizó la posible asociación entre la presencia de las combinaciones entre los genotipos de los dos SNPs y la respuesta al tratamiento con MTX. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre todas las combinaciones posibles entre ambos polimorfismos y la respuesta al tratamiento con MTX ($p>0.05$). Los resultados se encuentran detallados en la **Tabla 36**.

Tabla 34. Comparación de frecuencia de genotipos y alelos entre pacientes respondedores y no respondedores a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX (prueba de χ^2 ; corrección de Yates).

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Respondedores		p	% No Respondedores		p
		6 Meses (n)	% 6 Meses		12 Meses (n)	% 12 Meses	
RFC-1 G80A (rs1051266)							
	GG	72.2 (13)	27.8 (5)	0.117	50.0 (9)	50.0 (9)	0.879
	GA	92.3 (24)	7.7 (2)		57.7 (15)	42.3 (11)	
	AA	66.7 (6)	33.3 (3)		55.6 (5)	44.4 (4)	
	G	80.6 (50)	19.4 (12)		53.2 (33)	46.8 (29)	
	A	81.8 (36)	18.8 (8)		56.8 (25)	43.2 (19)	
ABCB1 C3435T (rs10455642)							
	CC	73.3 (11)	26.7 (4)	0.442	53.3 (8)	46.7 (7)	0.135
	CT	88.0 (22)	12.0 (3)		68.0 (17)	32.0 (8)	
	TT	75.0 (9)	25.0 (3)		33.3 (4)	66.7 (8)	
	C	80.0 (44)	20.0 (11)		60.0 (33)	40.0 (22)	
	T	81.6 (40)	18.4 (9)		51.0 (25)	49.0 (24)	

RFC 180 GG: wild-type, GA: heterocigoto; AA: homocigoto; ABCB1 3435 CC: wild-type, CT: heterocigoto, TT: homocigoto

Tabla 35. Comparación de genotipos y alelos entre pacientes que presentaron toxicidad y sin toxicidad a los 6 y 12 meses de tratamiento con MTX (prueba de χ^2 ; corrección de Yates).

Polimorfismo	Genotipo/alelo	% Toxicidad (n)		% Sin Toxicidad (n)		p	% Toxicidad (n)		% Sin Toxicidad (n)		p	
		6 Meses	6 Meses	6 Meses	6 Meses		12 Meses	12 Meses	12 Meses	12 Meses		
RFC-1 G80A (rs1051266)	GG	5.6 (1)	94.4 (17)	61.1 (11)	39.9 (7)	0.344	0.306					
	GA	7.7 (2)	92.3 (24)	38.5 (10)	61.5 (16)							
	AA	22.2 (2)	77.8 (7)	55.6 (5)	44.4 (4)							
	G	6.5 (4)	93.5 (58)	35.0(21)	65.0(39)		0.263					
	A	13.6 (6)	86.4 (38)	45.5 (20)	54.5 (24)		0.263					
ABCB1 C3435T (rs1045642)	CC	13.3 (2)	86.7 (13)	80.0 (12)	20.0 (3)	0.845	0.012*					
	CT	8.0 (2)	92.0 (23)	32.0 (8)	68.0 (17)							
	TT	8.3 (1)	91.7 (11)	41.7 (5)	58.3 (7)							
	C	10.9 (6)	89.1 (49)	58.2 (32)	41.8(23)		0.046*					
	T	8.2 (4)	91.8 (45)	36.7 (18)	63.3 (31)		0.046*					

RFC 180 GG: wild-type, GA: heterocigoto; AA: homocigoto; ABCB1 3435 CC: wild-type, CT: heterocigoto, TT: homocigoto

Tabla 36. Relación entre las combinaciones de los genotipos del RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T y efectividad de la terapia con MTX.

Combinación	% Respondedores (n)	% No respondedores (n)	P
WW	28.6 (2)	71.4 (5)	0.140
WE	100.0 (5)	0.0 (0)	NC
WO	40.0 (2)	60.0 (3)	0.409
EW	60.0 (3)	40.0 (2)	0.591
EE	66.7 (10)	33.3 (5)	0.215
EO	33.3 (2)	66.7 (4)	0.247
OW	100.0 (3)	0.0 (0)	NC
OE	40.0 (2)	60.0 (3)	0.409
OO	0.0 (0)	100.0 (1)	NC

W: wild type, E: heterocigoto; O: homocigoto; NC: No se puede calcular.

Del mismo modo, se realizó el análisis de las combinaciones entre los genotipos de ambos polimorfismos y la toxicidad del tratamiento con MTX (**Tabla 37**), encontrándose una asociación solamente para aquellos pacientes que presentaron un genotipo heterocigoto para el RFC-1 G80A y un genotipo heterocigoto para el ABCB1 C3435T ($p=0.04$)

Tabla 37. Relación entre combinaciones del RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T y toxicidad de la terapia con MTX.

Combinación	% Toxicidad (n)	% Sin Toxicidad (n)	p
WW	100.0 (7)	0.0 (0)	NC
WE	40.0 (2)	60.0 (3)	0.518
WO	20.0 (1)	80.0 (4)	0.187
EW	60.0 (3)	40.0 (2)	0.482
EE	26.7 (4)	73.3 (11)	0.040*
EO	50.0 (3)	50.0 (3)	0.647
OW	66.7 (2)	33.3 (1)	0.486
OE	40.0 (2)	60.0 (3)	0.518
OO	100.0 (1)	0.0 (0)	0.491

W: wild type, E: heterocigoto; O: homocigoto; NC: No se puede calcular; *: $p < 0.05$.

IV.3 Análisis de los Genotipados Globales entregados por el Laboratorio externo

Como se mencionó anteriormente, además de los genotipados realizados a nivel del Laboratorio de Farmacogenética del HUVN, se enviaron todas las muestras de ADN (n=67) de los pacientes de AR que participaron en este estudio, para el análisis del genotipo por parte de un Laboratorio Externo: Progenika®. Después del procesamiento de las muestras y la realización de los genotipados, este laboratorio nos envió un total de 64 informes (1 por cada paciente), ya que tres de las muestras enviadas, no pasaron los controles de calidad (50 µg/ml de concentración de la muestra) necesarios para la determinación del genotipo, mediante las técnicas utilizadas por dicho laboratorio.

En la **Tabla 38** se detallan todos los polimorfismos adicionales (49 SNPs de 34 genes) reportados por Progenika®.

De éstos, es importante destacar la elevada presencia del genotipo homocigoto *1F/*1F del polimorfismo del gen de CYP1A2 C163A en comparación con los datos obtenidos a través de la base de datos HapMap. Esta isoenzima es importante para el caso de nuestro estudio, ya que tiene relación con la bioactivación de la leflunomida. Se encontró que el 37.5% de los pacientes presentó este genotipo, que correspondería desde el punto de vista fenotípico con un aumento en la expresión de este CYP. De los pacientes que recibieron leflunomida durante el periodo de estudio, el 60.7% de ellos presentó alguna RAM, y se le tuvo que suspender este medicamento. Sin embargo, cuando se analizó la posible asociación de la presencia de este genotipo con la presencia de toxicidad a leflunomida, no se encontró ($p>0.05$).

Por otra parte, es importante destacar la alta frecuencia de los genotipos homocigotos de la NAT2, datos a tener en consideración, debido al alto número de medicamentos que reciben este tipo de pacientes.

Tabla 38. Resultados de los genotipados de las enzimas de metabolización de Fase I (CYP) y Fase II, transportadores y receptores entregados por el Laboratorio externo

Gen	SNP	Variante Alélica	Genotipo				(% Frecuencia HapMap CEU		
			WT	% Frecuencia Pacientes Mutados		WT	Hetero	Homo	
				Hetero	Homo				
CYP1A1	rs1048943	Ile462Val	92.2	7.8	0	93.8	6.2	0	
CYP 1A2	rs762551	C163A (*1F)	12.5	50	37.5	53.1	38.1	8.8	
CYP2B6	rs3745274	G516T	48.4	43.8	7.8	53.1	39.8	7.1	
CYP 2C9	rs1799853	*2	54.7	21.9	0	79.2	20.8	0	
CYP 2C19	rs1057910	*3	23.4	23.4	0	88.3	11.7	0	
	rs4244285	*2	70.3	28.1	1.6	74.1	20.7	5.2	
	rs11572103	*2		0	0	100	0	0	
CYP2C8	rs10509681/11572080	*3	63.5	19	4.8 (*3/*4)	78.3	21.7	0	
	rs1058930	*4		7.9	1.6	86.7	13.3	0	
	rs1135840/16947	*2		10.8	4.70 (*2/*4) 3.1 (*2/*5);*1.6 (2/*9)	0.0	100.0	0.0	
	rs3892097	*4		17.1	1.6 (*4/*9) 3.1 (*4/*5) 3.1 (*4/*35) 1.6 (*4/*41)	54.8	41.9	3.2	
CYP 2D6	rs5030867	*7		0.0	0	100.0	0.0	0.0	
	rs5030656	*9		3.1	0	NR	NR	NR	
	rs769258	*35		4.7	1.6 (*35/*41) 1.6 (*5/*10)	92.9	7.1	0.0	
	rs28371725	*41		3.1	1.60 (*5/*41)	80.6	19.4	0.0	
	-	*1XN		0.0	0 1.6 (*1XN/*2) 1.6 (*2XN/*35)				
CYP 3A4	rs2740574	*1B	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	
CYP3A5	rs776746	*3	0.0	18.8	81.2	0.0	7.2	92.8	
	rs10264272	*6	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	

CYP: Citocromo P450; WT: Wild Type; CEU: Población Europea; Ile: Isoleucina; Val: Valina; XN: Número de copias; NR: No Reportado

Continuación Tabla 38

Gen	SNP	Variante Alélica	WT	Genotipo % Frecuencia Pacientes				(% Frecuencia HapMap CEU)		
				WT	Hetero	Mutados	Homo	WT	Hetero	Homo
GSTM1	rs1065411	Lys173Asn	Presente	43.7	56.3	-	-	93.1	3.4	3.5
GSTM3	rs1799735	*B	*A/*A	71.9	25.0	3.1	3.1	31.9	54.9	13.3
GSTP1	rs1695	Ile105Val	*A/*A	32.8	46.9	20.3	20.3	NR	NR	NR
GSTT1	rs2266637	Val169Ile	Presente	85.9	14.1	-	-	NR	NR	NR
	rs1801280	*5B			*4/*5B (29.6) *4/*5A (1.6)	26.2	1.6 (*5A/*5B)	NR	NR	NR
	rs1041983	*6A			4.9	19.7 (*5B/*6A)	4.9	51.3	37.2	11.5
	rs1799930	*6B	*4/*4	6.6	0.0	0.0	0.0	52.5	35.6	11.9
NAT2	rs1799931	*7B			0.0	1.6 (*6A/*7B) 3.3 (*5B/*7B)	0.0	92.7	3.3	0.0
TPMT	-	-	*1/*1							
ABCBI (MDR1)	rs1045642	C3435T	CC	26.6	48.4	25.0	25.0	15.0	55.8	29.2
ADRB1	rs1801253	Arg389Gly	Arg/Arg	46.9	50.0	3.1	3.1	50.0	36.7	13.3
ADRB2	rs1042713	Gly16Arg	Gly/Gly	76.6	9.4	14.0	14.0	40.7	46.9	12.4
AGTR1	rs5186	A1166C	AA	51.6	37.5	10.9	10.9	0.0	100.0	0.0
BDKRB2	rs1799722	CS8T	CC	46.9	37.5	15.6	15.6	29.2	50.4	20.4
DRD3	rs6280	Gly9Ser	Gly/Gly	6.3	40.6	53.1	53.1	15.1	40.7	44.2
GRIN2B	rs7313149	C2664T	CC	51.6	35.9	12.5	12.5	6.2	31.9	61.9
	rs6314	His452Tyr	His/His	81.2	17.2	1.6	1.6	87.6	12.4	0.0
HTR2A	rs6313	C102T	CC	21.9	50.0	28.1	28.1	27.4	52.2	20.4

WT: Wild Type; CEU: Población Europea; Lys: Lisina; Asn: Asparagina; Ile: Isoleucina; Val: Valina; Arg: Arginina; Gly: Glicina; Ser: Serina; His: Histidina; Tyr: Trosina; NR: No Reportado

Continuación Tabla 38

Gen	SNP	Variante Alélica	WT	Genotipo			(% Frecuencia HapMap CEU)		
				% Frecuencia Pacientes			WT	Hetero	Homo
				WT	Hetero	Homo			
ADD1	rs4961	Gly460Trp	Gly/Gly	71.9	25.0	3.1	62.8	33.6	3.5
AGT	rs699	Met235Thr	Thr/Thr	23.4	46.9	29.7	19.5	43.4	37.2
BCHE	rs1799807	Asp70Gly	Asp/Asp	100.0	0.0	0.0	95.8	4.2	0.0
	rs1803274	Ala539Thr	Ala/Ala	100.0	0.0	0.0	1.7	31.7	66.7
COMT	rs4680	Val158/108Met	Val/Val	25.0	53.1	21.9	25.0	53.3	21.7
DPYD	rs3918290	IVS14+1 G>A	GG	100.0	0.0	0.0	99.1	0.9	0.0
ERCC2	rs13181	Lys751Gln	Lys/Lys	37.5	46.9	15.6	7.1	52.2	40.7
IL-10	rs1800896	G1082A	GG	15.6	53.1	31.3	27.4	51.3	21.2
MTHFR	rs1801133	C677T	CC	20.3	46.9	32.8	46.9	44.2	8.8
TNF	rs1800629	G308A	GG	89.1	10.9	0.0	67.3	31.0	1.8
TYMS	rs34489327	Delección 3'-UTR 6 pb	-	40 (del 6pb/ins 6pb)			48.4		
			-	8.3 (del 6pb/del 6pb)			35.5		
			-	51.7 (ins 6pb/ins 6p)			16.1		
VKORC1	rs9923231	G1639A	GG	39.1	45.3	15.6	39.8	40.7	19.5

WT: Wild Type; CEU: Población Europea; Gly: Glicina; Trp: Triptófano; Met: Metionina; Thr: Treonina; Asp: Ácido Aspártico; Gly: Glicina; Ala: Alanina; Val: Valina; IVS: Mutación que interfieren en el splicing ; Lys: Lisina; Gln: Glutamina; del: delección; ins: inserción; pb: pares de bases

DISCUSIÓN

V.1 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

V.1.1 Estudio de SFT en Pacientes con AR

La AR es una enfermedad inflamatoria de características autoinmunes que produce distintos grados de discapacidad, limitando tanto la calidad, como las expectativas de vida de los pacientes. En la actualidad, con la salida al mercado de los nuevos tratamientos para la enfermedad, como los antagonistas del TNF- α (etanercept y adalimumab entre ellos), se ha mejorado el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, aunque estos agentes son muy eficaces para retardar la progresión de la AR, presentan un elevado coste económico, clínico y sanitario. De acuerdo con estudios realizados por la Sociedad Española de Reumatología (SER) el coste por medicamento supone cerca del 56.0% del coste total de la enfermedad, siendo el más elevado por este concepto, el relacionado con la utilización de terapias biológicas, con un coste medio anual de 5111€ [249]. Por otra parte, el estudio PRAXIS determinó que el coste semestral promedio con un tratamiento biológico, era de 7569.52€ para adalimumab y de 6662.84€ para etanercept [250]. Como se observa, es importante el conocimiento de la correcta utilización de estos fármacos en la práctica clínica habitual, ya que su administración presenta una gran repercusión en el gasto sanitario.

Por otra parte, en diversos estudios se ha observado que sólo alrededor del 70% de los pacientes que reciben terapia biológica para la AR responden positivamente a estos agentes. Las causas de esta falta de respuesta en los restantes pacientes, no se encuentran dilucidadas completamente. Sin embargo, son muchos los factores que podrían influenciar en el éxito y/ó fracaso de una determinada terapia farmacológica, y entre ellos podemos destacar los factores genéticos asociados al metabolismo ó a la actividad de un medicamento en particular [182].

En este contexto, en la actualidad existen una serie de herramientas, entre ellas el SFT y la farmacogenética que nos permitiría analizar de mejor manera nuestra población y de esta forma, poder comprender las diferentes razones por la cual un tratamiento no fuese efectivo en un determinado paciente. El SFT realizado por un farmacéutico, se hace fundamental para poder detectar los diferentes PRM que puede presentar un

paciente, así como sus posibles consecuencias: RNM. De esta forma, el SFT podría servir de apoyo al clínico en la toma de decisiones acerca de una terapia en particular. Cuando analizamos los resultados obtenidos en el SFT realizado en nuestro estudio, encontramos que una de las posibles limitaciones, puede tener relación con el número de pacientes incluidos. Se observó que del total de pacientes (183) que recibieron algún tipo de terapia biológica para el tratamiento de la AR durante el periodo de estudio en el HUVN, a 62 de ellos se le dispensó adalimumab y a 60 etanercept en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia de dicho hospital. La selección de los pacientes se realizó en la misma Unidad, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión determinados para el estudio, y se incluyó a casi la totalidad de los pacientes que recibieron su medicación en este servicio, por lo que la muestra era representativa del número total de pacientes. Cabe destacar, que los pacientes fueron elegidos durante la práctica rutinaria del SFT hospitalario. Además, cuando comparamos el tamaño de muestra de nuestro estudio con el total de pacientes que asistieron a retirar su medicación, encontramos que al 58.1% y al 73.3% de los pacientes a los cuales se les dispensó adalimumab y etanercept respectivamente, se les logró realizar el SFT. Cuando comparamos nuestra muestra con otros estudios realizados en el área de la Atención Farmacéutica (AF) y el SFT en pacientes con AR y Artritis Psoriásica (AP), observamos que ellos han reportado un número similar de participantes [251].

Es importante destacar, que el objetivo de este estudio, no fue el de analizar el impacto de la intervención del farmacéutico mediante la utilización del SFT sobre la salud y calidad de vida de los pacientes con AR, ya que ésta actividad ya había sido evaluada anteriormente por otra investigación realizada en el HUVN [252]. Por esta razón no se realizó un estudio caso-control, y se decidió la realización de un estudio cuasi experimental prospectivo con diseño pre-post test. El objetivo principal de la realización del SFT en éstos pacientes, fue el de obtener la información necesaria para seleccionar a aquellos pacientes que presentasen algún tipo de RNM asociado a la terapia biológica o concomitante, para la posterior realización de las pruebas farmacogenéticas que pudiesen determinar la influencia de este factor sobre la

farmacoterapia. Sin embargo, durante la realización de nuestra investigación, se encontraron una serie de datos de importancia que detallaremos a continuación.

Cuando se analizó la población de nuestro estudio, nos dimos cuenta de que en relación a las características demográficas, hay que señalar que presenta unas características generales acordes con los datos epidemiológicos recogidos de la literatura científica. Por ejemplo, la distribución de pacientes por sexo es muy similar a la descrita en el estudio EPISER [9], en el cual se describe una relación de 4:1 para la prevalencia de la enfermedad en mujeres sobre de la de hombres; en nuestro caso encontramos una relación 4.15:1 entre ambos sexos. Por otra parte, el promedio de edad de nuestros pacientes se encuentra dentro de los valores reportados por estos estudios (entre 40 y 60 años). Sin embargo, es importante destacar, que como se puede observar por la gran dispersión de los datos de edad de nuestros pacientes, ésta enfermedad se está diagnosticando en la actualidad más tempranamente en las personas. En efecto, nuestro estudio encontró 12 pacientes menores de 40 años. Esto es muy importante, ya que como se ha descrito en algunos estudios, mientras antes se obtenga el diagnóstico diferencial de la enfermedad, antes se podría controlar la progresión de la enfermedad [58]. Al analizar el tiempo de diagnóstico de la AR, observamos que en nuestro caso es cercano a los 7 años, lo cual no concuerda con los datos obtenidos por un estudio español [253], el cual mostró que el promedio de tiempo del diagnóstico fue de 11.8 ± 7.30 años. Esto puede deberse, a que al menos 4 de nuestros pacientes (la mayoría menores de 30 años) habían recibido el diagnóstico hacía menos de 2 años. Pero cuando comparamos el tiempo de utilización de la terapia biológica con este estudio encontramos que no existen diferencias, ya que en ambos casos la utilización de estos medicamentos promedia los dos años de administración. Por otra parte, cuando analizamos las comorbilidades que padecían nuestros pacientes nos encontramos que la principal patología asociada correspondía a la osteopenia y/u osteoporosis. Esto era de esperar, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en esta investigación habían recibido con anterioridad algún tipo de corticosteroide. Se conoce que la utilización de este tipo de fármacos durante periodos prolongados de tiempo,

puede reducir la formación de hueso por los osteoblastos, y por otra parte aumentar la resorción ósea al activar los osteoclastos [254].

Cuando analizamos la cantidad de medicamentos que se les administraba a nuestros pacientes, observamos que ellos recibían un promedio de 6.7 ± 1.698 fármacos. Esto podría estar relacionado con la presencia de las múltiples comorbilidades mencionadas anteriormente, ya que al presentar un mayor número de enfermedades, los pacientes pueden recibir un mayor número de medicamentos. Por otra parte, al analizar los fármacos que recibieron estos pacientes, observamos que más de la mitad de los medicamentos correspondían a los utilizados en el tratamiento de la AR. Esto puede ser debido a que la AR es una enfermedad compleja que requiere de una gran cantidad de fármacos para su control, tanto para evitar la progresión de la patología, como para tratar la sintomatología asociada. En algunos estudios se ha observado que muchos pacientes requieren la utilización de más de un FAME para lograr controlar la enfermedad. Al analizar nuestros pacientes observamos que en la actualidad reciben en promedio 1.5 ± 0.659 FAME. La combinación más utilizada como tratamiento fue la de etanercept más MTX (47.7%), seguida por la combinación adalimumab más MTX (34.3%). Esto corrobora lo detallado en otros estudios [255] y en las guías de práctica clínica para AR diseñadas para la población española [256], en las cuales se ha observado que los pacientes que reciben etanercept y/o adalimumab asociado a MTX experimentan un aumento en la regresión de la patología mayor, que aquellos que lo reciben en monoterapia.

Además, dentro de los medicamentos concomitantes que recibieron nuestros pacientes, encontramos que todos ellos recibían algún tipo de inhibidor de la bomba de H^+ (principalmente omeprazol). Este tipo de medicamento, se utiliza para evitar la gastritis medicamentosa asociada a la polimedicación y al uso de medicamentos potencialmente gastro lesivos (AINEs y corticoides) que reciben los pacientes con AR. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado que omeprazol podría desarrollar una potencial interacción con los FAME, específicamente con MTX [257]. Esta hace, que se deba evaluar constantemente la terapia farmacológica del paciente, para evitar

la aparición de RNM. Lo cual refuerza aún más, la hipótesis de realización de estudio de SFT en estos pacientes.

Una de las características principales de este estudio, fue la de realizar un SFT por un periodo más prolongado de tiempo en comparación con la mayoría de los estudios, como el caso del estudio HOMER [258] y el estudio HeartMed [259], los cuales fueron estudios caso-control con intervención farmacéutica, con una duración máxima de 6 meses y tan sólo dos entrevistas con los pacientes. Por el contrario, nuestro estudio se realizó por un periodo de 24 meses, y esto permitió conocer mejor, las diferentes respuestas de los pacientes a la medicación que recibían. El periodo de tiempo durante el cual se realiza el SFT es importante a tener en cuenta, ya que en diversos estudios se ha observado, que algunos de los pacientes que reciben terapia biológica, pueden presentar una pérdida de la efectividad tras de 18 meses de tratamiento [113]. Por esta razón, es muy importante realizar un SFT mantenido en el tiempo, para poder detectar los posibles RNM de efectividad que presenten los pacientes.

Al observar los RNM detectados durante el periodo de estudio, encontramos que ellos presentaron un promedio de 1.9 ± 0.958 RNM por paciente, los cuales estuvieron más relacionados con las medicamentos concomitantes, que con las terapias biológicas utilizadas para el tratamiento de la AR propiamente. Por otra parte, se encontraron diferencias en el número de RNM totales detectados, en comparación con el anterior estudio [251] realizado en el mismo hospital, ya que nuestro estudio encontró 1.5 RNM por paciente, para cada uno de los grupos (adalimumab y etanercept) y ellos encontraron 2.71 y 2.66 RNM para los mismos grupos. Esta diferencia puede haberse debido a las diferentes intervenciones realizadas tanto por parte del médico especialista, como por el farmacéutico, una vez terminada dicha investigación.

Del total de RNM observados, los que se detectaron con mayor frecuencia fueron los RNM de seguridad. Esto puede deberse al perfil farmacológico de los medicamentos utilizados en los pacientes. Cuando analizamos las causas de este tipo de RNM, encontramos que estaban asociadas a la aparición de un PRM, específicamente al desarrollo de RAM. En nuestro estudio se observó una alta frecuencia de RAM en los grupos de pacientes que recibieron adalimumab y etanercept, y éstas se asociaron

principalmente a la administración de un FAME (MTX y/o leflunomida). Si bien, en la literatura se encuentran descritas una gran cantidad de RAM asociadas a la utilización de estos medicamentos, las dosis a los cuales se administra MTX no deberían ser responsables del aumento en la aparición de estas RAM. Sin embargo, en estudios realizados en pacientes con AR se ha observado que la utilización de los FAME (específicamente MTX) puede generar el desarrollo de diversos tipos de RAM, que puedan producir un grado de complicaciones tal, que deba suspenderse el tratamiento con ese medicamento antes de cumplir los 6 meses desde su primera administración [260]. Más adelante analizaremos específicamente la relación de MTX con la aparición de RAM.

Cuando analizamos los RNM presentados por nuestros pacientes, encontramos que el segundo tipo que se encontró con mayor frecuencia fueron los RNM de efectividad. Para el caso del grupo de pacientes a los cuales se les administró adalimumab y etanercept, la aparición de este tipo de RNM se asoció principalmente a la pérdida de eficacia por parte del agente biológico. Es importante destacar, que el 38.9% y el 45.5% de los pacientes que recibieron adalimumab y etanercept, respectivamente, ya habían recibido con anterioridad tratamiento con otro anti TNF- α . Esto toma relevancia, ya que se ha descrito en la literatura que aquellos pacientes que han sido tratados con anterioridad, con otro anti TNF- α , deben abandonar la terapia biológica por ineficacia o aparición de RAM [261]. A pesar de que sobre el cambio de un agente anti TNF- α a otro, no hay estudios aleatorizados y controlados, para estos agentes biológicos, los datos de los diferentes estudios observacionales son contundentes, la mayoría de los pacientes que han tenido que suspender la terapia por ineficacia, responden favorablemente a un segundo anti TNF- α [262]. Sin embargo, también se ha descrito en algunos estudios, que la tasa de pacientes que respondieron bien a la terapia con adalimumab de inicio, era superior a la de aquellos pacientes en los cuales ya se había utilizado otra terapia biológica para su AR. El mismo estudio mostró, que la tasa de respuesta al medicamento en pacientes con ineficacia secundaria, fue superior que en los que presentaron una ineficacia primaria (77% frente al 37%) al primer anti TNF- α [263].

Al analizar el resto de RNM de eficacia, encontramos que para el caso de los relacionados con los FAME (MTX y leflunomida), las causas de estos efectos serán descritas en el análisis de la respuesta a ellos.

Con respecto a los PRM detectados en este estudio, encontramos que cada paciente experimentó un promedio de 2.0 ± 1.115 PRM. Cuando comparamos nuestros resultados con los encontrados por otros estudios [264], observamos una mayor frecuencia de aparición de PRM en nuestra población. Sin embargo, es importante destacar que los estudios anteriormente señalados fueron realizados en unidades de urgencias, por lo que la naturaleza de la población de ambos servicios es bastante diferente.

Por otra parte, dentro de los principales PRM encontrados, destacamos la elevada tasa de desarrollo de RAM, y como se analizó anteriormente, puede ser debida al número y perfil farmacológico de los medicamentos recibidos por este tipo de pacientes. Dentro de los factores de riesgo asociados a un aumento en el desarrollo RAM, descritos en la literatura, encontramos el sexo (mujeres), la edad (> de 65 años), la presencia de polimedicación (> de 5 medicamentos concomitantes), presencia de medicamentos de margen terapéutico estrecho, alteraciones en la función renal y hepática [265]. Sin embargo, en nuestro estudio realizamos un análisis para evaluar la influencia de algunos de esos factores sobre la aparición de RAM, y observamos que ni el sexo, ni la edad, ni la presencia de polimedicación pareciesen estar relacionadas con este PRM. No se analizaron la presencia de medicamentos de margen terapéutico estrecho, ni la función renal de los pacientes, ya que en el primer caso la mayoría de los pacientes no utilizaron este tipo de medicamentos (o la RAM no fue asociada a él), y en el segundo caso, éste fue uno de los criterios de inclusión del estudio. Por lo tanto, es posible que otros factores (como por ejemplo los genéticos) puedan haber estado relacionados con la aparición de estas RAM. Cabe destacar, que las principales RAM fueron asociadas a la utilización de los FAME (MTX y leflunomida) y serán detalladas más adelante.

Otro de los PRM que se observan con una alta frecuencia en nuestros pacientes son los de necesidad (21.7%). Estos tuvieron relación con la terapia para el tratamiento de la

AR o el control de la inflamación y/o dolor. En la mayoría de los pacientes, se observó una administración según su necesidad de los AINEs, y en algunos casos por motivos clínicos, las dosis de corticoides fueron suspendidas. En efecto se ha observado en algunos estudios, que el uso de corticoides por periodos prolongados de tiempo, genera una gran cantidad de complicaciones (principalmente RAM) y por lo tanto se sugiere a los pacientes una administración alternada de este medicamento para minimizar los posibles efectos adversos [266]. Sin embargo, debido al tiempo que transcurre entre cada una de las visitas de los pacientes al médico (en general cada 6 meses), algunos pacientes experimentaron algún tipo de necesidad de utilización de este medicamento, y se les sugirió la consulta inmediata a su reumatólogo.

Por otra parte, cuando analizamos los niveles de adherencia, encontramos que los pacientes presentaban valores de cumplimiento de la terapia bastante buenos. De hecho, aquellos pacientes que presentaron una mala adherencia, no fue asociada a su tratamiento de la AR con adalimumab ó etanercept, sino por la medicación utilizada para sus patologías concomitantes. En efecto, durante este estudio se observó que muchos pacientes ya habían tomado conciencia de la importancia de una buena adherencia al tratamiento con anti TNF- α , y por lo tanto no discontinuaron el medicamento. Esto puede estar asociado, a que muchos de estos pacientes ya habían participado en un estudio previo, en el cual el farmacéutico les realizó el SFT y les aconsejó acerca del correcto uso de los medicamentos biológicos [251], y además durante el presente estudio se les reafirmó la necesidad de una continuidad en la terapia farmacológica.

Con respecto a las PRM asociadas a una duplicidad de medicamentos, es importante destacar, que no tuvieron relación con la terapia biológica, sino como en el caso de los PRM anteriores, con los medicamentos concomitantes. Los principales hallazgos en duplicidad estuvieron relacionados con un mal uso de benzodiazepinas, por parte de dos pacientes, los cuales por desconocimiento de los principios activos estaban recibiendo el mismo producto con dos marcas comerciales diferentes. Se procedió debidamente a contactar con los médicos de cabecera y se les informó de la situación.

V.1.2 Discusión sobre el Estudio Farmacogenético de Respuesta y Toxicidad del Tratamiento de la AR

Como se mencionó anteriormente, este estudio incluyó a todos los pacientes a los cuales se les realizó el SFT. Fueron separados en diversos grupos, para facilitar la comprensión de los resultados obtenidos.

Por otra parte, la elección y el análisis de los polimorfismos analizados se basaron en datos verificados en la literatura. En general, los diferentes estudios farmacogenéticos de las terapias anti TNF- α se han centrado principalmente en el locus del TNF ó en los genes que codifican a los receptores de esta citoquina. Sin embargo, cabe destacar que ninguna de las variables que se han asociado con la respuesta a estos fármacos, se han validado como marcadores de la respuesta al tratamiento. Como se mencionó en el Capítulo I, existen una serie de polimorfismos asociados al tratamiento de la AR con terapia biológica, entre ellas las relacionadas con LTA, el receptor Fc γ y TNF, estando las dos primeras también relacionadas con el desarrollo de la enfermedad [15]. En la actualidad, se han identificado una serie de genes relacionados con el locus del TNF, incluyendo SNPs en las regiones promotoras de TNF en la posición 238, 308, 857. Aunque los SNPs a nivel de promotores de TNF pueden alterar los niveles de expresión génica, las funciones de estos polimorfismos no han sido claramente definidas [267]. Además, en algunos estudios se ha sugerido que el SNP del TNF en posición 308, podría ser uno de los polimorfismos que tiene la mayor influencia en relación a los niveles circulantes de TNF [268]; pero por otro lado, otros estudios han encontrado resultados controvertidos con respecto al tema [269]. Sin embargo, a pesar de la controversia, en la actualidad este polimorfismo es uno de los que más se han relacionado con la respuesta al tratamiento con anti TNF- α [270]. Ésta es una de las principales razones por la cual se decidió analizar este polimorfismo en nuestros pacientes.

Además, se decidió analizar aquellos polimorfismos, en los cuales se hubiese documentado sus posibles asociaciones con la respuesta y/o eficacia de este tipo de

medicamentos, como era el caso de IL-10 G1080A, en especial por su combinación con el TNF G308A y la posible asociación de ambos con la efectividad de la terapia biológica [185]. Como se había reportado en otros estudios la relación entre la presencia de SNP en el TNFR1B y la susceptibilidad de desarrollo de la AR [271], nos pareció interesante el averiguar si pudiese existir una asociación con la respuesta a los fármacos utilizados.

Por otra parte, estudios preliminares realizados en España, habían mostrado la influencia de los polimorfismos en los genes de Fcγ3A e IL1B y la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA), pero no en AR, por esta razón se decidió no realizar el análisis de estos polimorfismos en nuestro estudio [272].

Cuando analizamos los pacientes que recibieron terapia biológica desde el punto de vista farmacogenético, encontramos que de los polimorfismos analizados, donde se observaron mayores diferencias entre las frecuencias genotípicas de nuestros pacientes, y las documentadas tanto por otros estudios, como por la base de datos HapMap, tiene relación con el polimorfismo del TNF G308A. En un meta-análisis publicado [244], se encontró que en un estudio realizado en España, con pacientes de AR en tratamiento con infliximab [273], la frecuencia del genotipo wild type GG fue de un 68.5%, muy diferente a lo encontrado en nuestro estudio (90.6%). Por consiguiente, otra de las diferencias encontradas en la distribución de frecuencias de este SNP, tiene relación con los genotipos heterocigoto AG y el homocigoto AA, ya que en nuestro caso no encontramos ningún paciente con este último polimorfismo, y los valores del genotipo heterocigoto, están muy por debajo de los informados por el estudio español y la base de datos HapMap. Lamentablemente, no se han publicado más datos relativos a la distribución de frecuencias genotípicas en España, por lo que no se ha podido comparar con nuestros datos más ampliamente. Sin embargo, es muy importante destacar, que dependiendo de la zona geográfica dónde se realice el estudio dependerá los valores de esta frecuencia, ya que es posible que existan diferencias genéticas entre el Norte, Centro y Sur del país, como también con los países del Sur de Europa, debido a la influencia de las diferentes mezclas raciales que

se han originado con el paso de los siglos. Al analizar las distribuciones de frecuencias genotípicas del resto de polimorfismos estudiados, no encontramos grandes diferencias con los estudios encontrados y los datos obtenidos de HapMap. Por esta razón consideramos que nuestros datos pueden ser relevantes desde el punto de vista epidemiológico, y que podrían llegar a servir para futuras comparaciones por otros estudios.

Por otra parte, al analizar las posibles asociaciones entre los polimorfismos encontrados y la respuesta a los dos anti TNF- α en estudio, encontramos que para los pacientes que recibieron adalimumab, un 44.7% de ellos presentó una mala respuesta al tratamiento, y se les tuvo que cambiar el agente biológico tras 24 meses de administración. Similares resultados se obtuvieron en el grupo con etanercept, aunque el porcentaje de pacientes no respondedores fue menor. Por esta razón, fue interesante evaluar si la presencia y/o de un FAME concomitante, podría estar involucrado en la respuesta de ambos fármacos. Al realizar el análisis, se encontró que aquellos pacientes que no recibieron un FAME tenían una mayor probabilidad de no responder adecuadamente al tratamiento con el agente biológico, tanto para adalimumab, como para etanercept (si bien para este último fármaco encontramos una $p=0.054$). Al analizar estos datos, podríamos pensar que pudiese estar relacionado con las propiedades inmunosupresoras de los FAME utilizados (MTX y leflunomida). Se ha descrito en la literatura, que a pesar de que adalimumab es uno de los anti TNF- α que menos inmunogenicidad debiese producir [138] (comparado entre infliximab y otros miembros de esa familia), pueden llegarse a producir anticuerpos anti-adalimumab, que pudiesen afectar en la respuesta al tratamiento con el medicamento. Por otra parte, el estudio PREMIER confirmó la alta eficacia de la combinación de adalimumab con metotrexato, tanto clínica, como radiológica. Este dato fue de gran relevancia, debido a que la mayoría de los pacientes que participaron en este estudio eran enfermos especialmente graves [121]. Por esta razón, se ha sugerido la utilización de estos dos medicamentos en conjunto, para de obtener una mejor respuesta al tratamiento. Es importante destacar que en ambos grupos (adalimumab y etanercept) todos los pacientes recibieron en algún momento de su tratamiento un FAME (algunos

lo recibieron hace 4 o 5 años atrás), sin embargo, debido al aumento en la aparición de RAM (especialmente elevación de enzimas hepáticas), se les debió suspender esta medicación, y sólo se mantuvo la terapia biológica.

Posteriormente, analizamos la posible influencia de cada uno de los genotipos encontrados de los diferentes polimorfismos estudiados y la respuesta farmacológica. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación ni a los 12, ni a los 6 meses de tratamiento ($p > 0.05$). Comparando con otros estudios realizados, observamos que para el polimorfismo TNF G308A, algunos autores habían descrito que la presencia del genotipo GG podría estar relacionada con una mejor respuesta al tratamiento farmacológico con anti TNF- α que aquellos pacientes que presentaron el genotipo AG o el AA [274]. Además, estudios realizados en pacientes con AR que recibieron adalimumab, habían sugerido una asociación entre los pacientes que presentaban el genotipo GG y la respuesta al tratamiento, en comparación con el genotipo AG, tras 24 semanas de tratamiento [189]. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Analizando los datos encontrados para adalimumab, nos damos cuenta que al no encontrar pacientes con el genotipo AA y sólo un paciente con el genotipo AG (el cual responde al tratamiento a los 12 y 24 meses), nos hace muy difícil la comparación desde el punto de vista estadístico. Es posible, que uno de los limitantes de la realización de este tipo de estudios sea el poseer un pequeño tamaño de muestra ($n=36$), el cual se dificulta al realizar la segmentación de pacientes por genotipos, por lo tanto, no es posible realizar una óptima evaluación de dicha asociación.

Por otra parte, al analizar los genotipos obtenidos para el mismo polimorfismo, pero en los pacientes que recibieron etanercept ($n=44$), nos encontramos con el mismo problema, sin embargo, el número de pacientes con el genotipo AG es mayor. Donde podemos observar, que los pacientes que presentan el genotipo GG responden mejor al tratamiento, que los pacientes con el genotipo AG. Es importante destacar, que se requiere un número mayor de pacientes para evaluar esta posible asociación, aunque dependerá de la frecuencia del genotipo AA.

Al realizar los mismos análisis para el polimorfismo TNF C857T, tanto para adalimumab, como para etanercept, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas, ni a los 12, ni a los 24 meses de tratamiento. Se ha descrito en la literatura que aquellos pacientes que presentaban el alelo T para este polimorfismo, respondían mejor al tratamiento con etanercept, que aquellos que presentan el alelo C [186]. Al analizar los datos encontrados en nuestro estudio, nos damos cuenta que para el caso de los pacientes que recibieron adalimumab, los pacientes que presentaron el alelo T, se encuentran en un menor número (n=12), en comparación a los que presentan el alelo C (n=60). Cuando realizamos el análisis tras 24 meses de tratamiento, encontramos que los pacientes que presentaron el alelo T, presentaron iguales frecuencias de eficacia, como de mala respuesta. Sin embargo, el único paciente que presentó el genotipo homocigoto TT, continuó con la eficacia después de este periodo de tiempo. De igual forma que en el polimorfismo anterior, pensamos que es necesario aumentar el número de pacientes, para poder obtener resultados más concluyentes.

Para el caso de los pacientes que recibieron etanercept, encontramos, que a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas que nos aseguren una asociación entre las variables estudiadas, podemos observar que a los 12 meses de tratamiento el 100.0% de los pacientes que presentaron el alelo T continuaban con una buena respuesta al tratamiento. Sin embargo, los pacientes que presentaron el alelo C, también presentaron valores elevados de respuesta (88.2%). Por esta razón es muy difícil asegurar, que la utilización de este polimorfismo como marcador de la respuesta a la terapia de adalimumab y/o etanercept pueda ser aceptado universalmente, tal como lo han referenciado otros autores. Al realizar el mismo análisis, pero tras 24 meses de tratamiento, se encuentran resultados similares.

Cuando analizamos la influencia del polimorfismo IL-10 G1082A sobre la eficacia de adalimumab y etanercept, encontramos resultados muy similares a los anteriormente señalados. Este SNP tiene una importancia en el área de la reumatología, ya que en diversos estudios se ha descrito su implicación en la susceptibilidad de desarrollo de la AR. En efecto, se ha planteado la hipótesis que los pacientes que presentan el alelo G,

tendrían una menor probabilidad de desarrollo de la enfermedad, el cual ha sido más evidente en estudios realizados en Europa [246]. Pero también ha tomado importancia por participar en combinación con el TNF G308A en una posible asociación con la respuesta farmacológica de la terapia de la AR. En algunos estudios se ha observado que la presencia del genotipo GG para el polimorfismo TNF G308A en combinación con el genotipo GG del polimorfismo IL10 G1087A, estaría asociado a una mejor respuesta a etanercept [185]. Cuando analizamos los resultados obtenidos en nuestros pacientes, encontramos que tanto para el grupo de adalimumab, como el de etanercept, no encontramos asociaciones entre la presencia del polimorfismo y la respuesta al tratamiento, tras 12 y 24 meses de tratamiento. Por otra parte, cuando analizamos las posibles combinaciones existentes con el TNF G308A, tampoco encontramos dicha asociación. Esto concuerda, con aquellos estudios que han encontrado resultados contradictorios con la asociación de este polimorfismo con la respuesta de los diferentes anti TNF- α [187], y hace pensar, que pudiese tener mayor utilidad como un marcador de la susceptibilidad de la enfermedad, aunque en la actualidad, también se le ha asociado a la respuesta farmacológica de la hidroxicloroquina [275].

Para el caso del polimorfismo estudiado del gen TNFR1B, hemos encontrado resultados diferentes a los previamente descritos. Para el caso del grupo de pacientes que recibieron adalimumab, encontramos que a nivel de genotipo no encontramos diferencias estadísticamente significativas, que nos permitan relacionar el polimorfismo con la respuesta. Sin embargo, cuando analizamos los alelos observados, encontramos que aquellos pacientes que presentaron el alelo G, tras 24 meses de tratamiento, tienen una tendencia ($p=0.094$) a presentar una mejor respuesta al tratamiento con adalimumab. Esto se relaciona con lo encontrado por otros autores, los cuales no han podido establecer una relación exacta, pero han logrado observar que los pacientes que presentan dicho alelo, podrían responder mejor a la terapia con anti TNF- α [188]. Para el grupo que utiliza etanercept, no encontramos dicha tendencia.

Como podemos observar, son muchos los factores que puedan influenciar en la búsqueda de una asociación entre los polimorfismos descritos para ambas citoquinas (TNF- α e IL-10), y por esta razón en la actualidad se encuentran una serie de resultados contradictorios. Es importante la realización de este tipo de estudios, ya que de esta manera, es posible conocer la población a la cual se les está administrando el medicamento y podemos tomar en consideración, todos aquellos factores que podrían modificar la respuesta farmacológica.

Cuando analizamos a los pacientes que habían recibido algún tipo de FAME, encontramos que un gran porcentaje de ellos, habían recibido MTX. El objetivo de realizar este estudio, fue el de poder detectar todos aquellos problemas que pudiesen estar asociados al tratamiento con éste fármaco y su posible implicación en el tratamiento con los agentes biológicos.

Desde el punto de vista farmacológico, era importante conocer su comportamiento, ya que es uno de los fármacos más utilizado en el tratamiento de la AR, y es considerado como un fármaco de primera línea en dicho tratamiento [276]. Pero por otra parte, fue importante su estudio debido a la relación que existe entre su asociación con la terapia biológica, y los buenos resultados de eficacia como terapias concomitantes [277].

Para la mejor comprensión de los resultados, se procedió a analizar por una parte los polimorfismos involucrados con una de las enzimas claves en la vía de los folatos (MTHFR) y por otra parte los receptores involucrados en el ingreso del MTX en las células.

Al igual que en el caso de los agentes biológicos, se les realizó un análisis de frecuencias poblacionales a todos los pacientes participantes del estudio, independiente de recibir o no el medicamento. Esto se realizó de esta manera por dos motivos: el primero por la importancia de tener datos poblacionales de pacientes del hospital HUVN con AR, y por otra parte, para poder evaluar las posibles RAM a MTX que hayan presentado los pacientes en el pasado (en el caso de que se les hubiesen suspendido el medicamento antes de iniciar el presente estudio), o para poder entregar información a su médico especialista en el caso de recibirlo en el futuro.

Por otra parte, ante la factibilidad de poder contar con muestras de ADN de personas que no presentaron la enfermedad y no hubiesen recibido el medicamento previamente, se decidió realizarles los mismos genotipados (tanto a nivel de MTHFR y los receptores correspondientes) para poder compararlo como grupo control con nuestra población con AR.

De los resultados obtenidos, llama la atención de forma relevante, la alta frecuencia del genotipo TT (31.3%) del polimorfismo MTHFR C677T, así como también de la presencia del alelo T (50.7%). Cuando comparamos nuestros resultados con los obtenidos por el grupo control, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por otra parte, cuando analizamos los resultados obtenidos con estudios poblacionales previos de este SNP, entre los cuales se incluyen los datos obtenidos a partir de la base de datos HapMap para la población Europea, encontramos que la frecuencias descritas para el genotipo TT y el alelo T, fueron del 8% y el 31%, respectivamente, para la población Europea [278]. Además, un estudio similar al nuestro, realizado en una población al sur de Europa (Italia), documentó resultados similares para la frecuencia del alelo T [279]. Sin embargo, contrario a lo observado en nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control. Por otra parte, un estudio que incluyó una cohorte de pacientes con AR, realizado en el Norte de España, encontró una menor frecuencia tanto del genotipo TT (11.2%), como del alelo T (34.1%), y además, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudiado y el grupo control [280]. Cuando analizamos otros estudios realizados en España, en relación a este polimorfismo, pero en pacientes que presentaron otras patologías, diferentes a las enfermedades reumáticas, encontramos que en todos ellos se han descrito valores del genotipo TT y el alelo T, similares a los encontrados por el resto de estudios. Por ejemplo, un estudio realizado en mujeres embarazadas informó que la frecuencia del genotipo TT fue del 7.1% [281], y otros investigadores, que analizaron las frecuencias de la variabilidad de los genes que actúan sobre las vías del folato, documentaron que la frecuencia del genotipo TT, también fue menor a la encontrada por nuestro estudio (14.2% vs 31.3%) [282]. Del mismo modo, se encontró en la

literatura un estudio que comparó la prevalencia de este SNP, en diferentes poblaciones: Sur de Europa (Italia), los hispanos y una población del este de África; encontrando una prevalencia para el genotipo TT del 19.9%, 35.7% y 0.8%, respectivamente [283]. En general, un alto porcentaje de estudios, realizado en poblaciones similares a la nuestra, han encontrado valores más bajos que lo descritos en el presente estudio. Por esta razón, nosotros consideramos importante los resultados, desde el punto de vista epidemiológico, ya que podría servir para futuras comparaciones con poblaciones similares. Como una de las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño de muestra (n=67), creemos que si el número de pacientes aumenta, podría existir una dilución de los resultados obtenidos. Sin embargo, es importante destacar, que durante el estudio, a medida que aumentaba el número de pacientes, la reducción nunca se produjo, y siempre se mantuvo elevada la frecuencia del genotipo TT y el alelo T. Por otra parte, para asegurarnos de que nuestras técnicas de genotipado habían sido las correctas, a un porcentaje de este grupo de pacientes, se les realizó el genotipado por secuenciación, obteniéndose los mismos genotipos. Además, como el resultado de los polimorfismos en el gen de MTHFR C677T eran entregados en el informe del genotipado realizado por el laboratorio externo (Progenika®), nosotros confirmamos los resultados obtenidos para este SNP doblemente. Además, cuando analizamos la frecuencia de los genotipos de este polimorfismo, para ver si se rigen por el equilibrio de Hardy-Weinberg, encontramos que para este SNP, no se cumple dicha ley, por lo que podría significar que factores ambientales podrían estar participando en el desarrollo de esta mutación, sin embargo, no existen descritas en la bibliografía, estudios que puedan confirmar esta desviación en pacientes con AR.

Por otro lado, cuando analizamos los genotipos obtenidos para el polimorfismo MTHFR A1298C, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con AR y el grupo control. Además, al comparar nuestros resultados con los descritos en otros estudios y los obtenidos a través de la base de datos HapMap para la población Europea, tampoco encontramos diferencias significativas [281-282].

Para el caso de los polimorfismos a nivel de los receptores involucrados en las vías de los folatos, encontramos resultados similares a los encontrados para MTHFR A1298C. Tanto para el polimorfismo RFC-1 G80A, como para el ABCB1 C3435T, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con AR y el grupo control. Cuando comparamos los resultados obtenidos con otros estudios, encontramos que se han descrito valores muy similares a los encontrados en nuestro estudio, tanto para el genotipo, como para la frecuencia de alelos, sobre todo para el polimorfismo RFC-1 G80A [176,284]. Para el SNP ABCB1 C3435T, en estudios de susceptibilidad al tratamiento con MTX en pacientes con AR, se han reportado valores del genotipo CC y CT superiores a los observado en nuestro estudio (38.7% y 42.7%, respectivamente), sin embargo, en éste se ha analizado a una población diferente (Asiática) a la que participo en el estudio [283]. Por otra parte, cuando lo comparamos con los datos obtenidos de la base de datos HapMap para poblaciones Europeas, encontramos que los valores de los genotipos CC, son los que más difieren con respecto a nuestros pacientes (28.8% vs 15.0%).

Por otra parte, se intentó buscar una asociación entre la presencia de los diferentes polimorfismos, tanto para MTHFR, como para los receptores anteriormente señalados, y la respuesta y/o toxicidad a MTX, encontrándose resultados muy interesantes.

En este análisis sólo se incluyó a los 53 pacientes que recibieron el medicamento durante el periodo de estudio, cuyas características generales no variaron significativamente de los datos asociados a la población total.

Cuando se analizó la respuesta al tratamiento (según los criterios de la EULAR), se observó que un alto porcentaje de los pacientes presentaron una buena respuesta al tratamiento, y sólo el 19.9% de ellos no obtuvieron una respuesta adecuada, tras 6 meses de tratamiento. Al realizar el mismo análisis, pero tras 12 meses de tratamiento, se observó un aumento en el número de pacientes que no respondieron al tratamiento, incluso aquellos que recibieron dosis de 15 mg a la semana. Al buscar la influencia de la dosificación del MTX en paciente con AR, encontramos que se ha descrito en algunos estudios, que no existiría una relación directa, entre el aumento de

la dosis y la mejor respuesta al tratamiento [176]. También es importante destacar, que como se mencionó anteriormente, que se ha observado que aquellos pacientes que han presentado una mala respuesta al MTX, pueden condicionar la respuesta al anti TNF- α que se pueda estar utilizando concomitantemente, y por lo tanto, afectar a la respuesta al tratamiento de la AR [285].

Para encontrar una asociación entre la presencia de los polimorfismos y la respuesta al tratamiento, se separó a los pacientes en dos grupos (respondedores vs no respondedores), de acuerdo al análisis de los parámetros clínicos obtenidos. Cabe destacar, que al ser MTX un fármaco de primera línea en el tratamiento de la AR, muchos de los pacientes recibieron sólo este medicamento para controlar la enfermedad, incluso antes de recibir una terapia con biológicos, por lo que la información de ellos, tuvo que ser obtenida a partir de una revisión retrospectiva, de sus respectivas historias clínicas.

Al analizar los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ni a los 6, ni a los 12 meses de tratamiento con MTX. Estos resultados se correlacionan con algunos estudios descritos en la literatura, en los cuales no se ha encontrado una asociación entre la presencia de estos dos SNP y la eficacia del MTX [166]. Sin embargo, otros investigadores han descrito resultados controvertidos con respecto a la utilidad de estos polimorfismos y la respuesta del medicamento, y han descrito la posibilidad de un aumento de la eficacia del MTX, en pacientes que presentan el alelo C para el MTHFR A1298C [286].

Cuando realizamos el mismo análisis, para los polimorfismos de los receptores, tampoco se encontró ninguna asociación con la respuesta al MTX ni a los 6, ni a los 12 meses de tratamiento. Para el caso del RFC-1 G80A, diversos estudios habían descrito resultados contradictorios. Alguno de ellos, habían encontrado una asociación con la eficacia de MTX [176], mostrando que aquellos pacientes que presentaron el genotipo homocigoto AA presentaban una mejor respuesta al tratamiento con MTX. Sin embargo, otros autores no han encontrado dicha asociación [283]. Por esta razón es necesario realizar este tipo de estudios, para poder obtener la información suficiente para determinar si en una población en particular es posible encontrar estas

asociaciones, ya que la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, se han llevado a cabo en poblaciones muy diferentes a la española.

Con respecto al polimorfismo ABCB1 C3435T, se ha encontrado que los pacientes que presentaban el genotipo homocigoto TT mostraron una menor respuesta al tratamiento con MTX, que aquellos que tenían el genotipo wild type [283].

Por otra parte, al analizar la toxicidad asociada al uso de MTX, y su posible relación con los polimorfismos observados en nuestros pacientes, encontramos distintos resultados.

En primer lugar, llama la atención el elevado número de RAM asociadas al uso de MTX, ya que el 49.1% de los pacientes experimentó algún tipo de toxicidad tras 12 meses de tratamiento con el medicamento, y de éstos, un gran porcentaje tuvo que suspender el tratamiento con el fármaco, después del desarrollo del efecto adverso. Dentro de las principales RAM encontradas, destaca el gran número de pacientes que experimentó un aumento en los niveles de las enzimas hepáticas (AST y ALT) por encima de los valores normales, a pesar de las bajas dosis de MTX administradas (5-15 mg a la semana). En algunos casos, se decidió una reducción de la dosis del fármaco, pero las enzimas hepáticas no disminuyeron, después de un periodo de tiempo.

Al realizar el análisis de los polimorfismos de la MTHFR C677T y A1298C y buscar la posible asociación con la toxicidad del fármaco, encontramos que a los 6 meses de tratamiento, no existían diferencias estadísticamente significativas. Pero, al realizar el mismo análisis, tras 12 meses de tratamiento, encontramos que para el polimorfismo MTHFR C677T, la presencia del genotipo TT y el alelo T, podría estar asociado a un aumento en el desarrollo de toxicidad (sobre todo a nivel hepático). Se observa que los pacientes que presentan el alelo T, tienen una mayor probabilidad de presentar algún tipo de toxicidad asociada a éste medicamento. Estos hallazgos, se correlacionan con lo que se ha observado en estudios de la actividad enzimática realizados *in vitro*, donde se asoció la presencia del alelo T con una reducción en la actividad de la enzima [169-170]. La funcionalidad de la MTHFR, ha sido ampliamente estudiada, y se ha demostrado que los efectos de la presencia del alelo T, estarían relacionados con un aumento de la termolabilidad de la enzima, lo que conllevaría a una disminución de su

actividad, con el consiguiente aumento en los niveles plasmáticos de homocisteína [287]. En efecto, un estudio realizado en pacientes con AR, informó sobre un aumento en los niveles de homocisteína en los pacientes homocigotos TT para el polimorfismo de la MTHFR C677T, que estaban siendo tratados con MTX y relacionado con un aumento en el desarrollo de toxicidad [288]. Además, se ha encontrado en la literatura un estudio que refuerza la hipótesis de la toxicidad de MTX, en pacientes caucásicos con AR que presentan el genotipo TT [289]. Por otra parte, la presencia del alelo T en éste SNP, no sólo ha sido asociada con toxicidades en pacientes con AR, sino también en pacientes con otras patologías. Un estudio en pacientes con trasplantes de médula ósea mostró que los pacientes que presentaron el genotipo TT habían desarrollado mucositis, al ser tratados con MTX [195]. Estos resultados sugieren que este SNP, podría ser utilizado como un posible marcador de diferentes tipos de toxicidades, para pacientes que reciben MTX. Sin embargo, como ocurre con otros SNP, en algunos estudios no se ha encontrado dicha asociación, aunque es último estudio ha sido realizado en población asiática [166]. Por esta razón, es importante conocer el lugar de realización de los diferentes estudios y el tipo de población analizada, ya que un marcador farmacogenético, dependerá de las características raciales de éstos pacientes.

Cuando analizamos el SNP MTHFR A1298C, observamos que en nuestro caso, no se encuentra asociado a la toxicidad producto de MTX. Sin embargo, se ha descrito por otros autores, que aquellos pacientes que presentan el genotipo CC, presentarían una menor probabilidad de desarrollo de efectos adversos, que aquellos que presentan el alelo A [290]. Es necesario realizar más estudios que nos puedan ayudar a comprender de mejor forma, la posible utilidad de este marcador.

Como sabíamos que estos dos SNPs se encontraban dentro del gen promotor del MTHFR, esperábamos encontrar algún haplotipo que nos permitiera encontrar una asociación ya sea con la efectividad, o con la toxicidad al fármaco. Y en nuestro caso, encontramos una asociación con la respuesta a MTX. Se observó que aquellos pacientes, que presentaron un genotipo heterocigoto (CT) y aquellos con el genotipo homocigoto (TT) para el SNP C677T, que concomitantemente presentaron un genotipo

wild type para el SNP A1298C (AA) respondieron mejor al tratamiento con MTX. Esto no tenía relación con lo mencionado anteriormente, ya que se había descrito que los pacientes que presentaban el alelo C del MTHFR A1298C (heterocigotos y homocigotos), habían tenido una mayor respuesta al tratamiento con MTX [285]. Aunque, para los pacientes que presentaban el alelo T para el SNP MTHFR C677T, existían datos que mostraban que presentaban una mayor asociación con la respuesta a MTX. Cabe destacar, que estos estudios han sido llevados a cabo, en poblaciones diferentes a la nuestra (asiáticos), y no se han descrito búsquedas de haplotipos en otros estudios con pacientes con AR.

Al analizar los polimorfismos en los receptores y la toxicidad de MTX, encontramos resultados diferentes para ambos SNPs. Para el caso del polimorfismo RFC-1 G80A, no encontramos asociaciones entre los SNPs y la toxicidad a MTX, tras 6 y 12 meses de tratamiento. Sin embargo, para el polimorfismo ABCB1 C3435T, se observa una asociación entre el genotipo CC y el desarrollo de toxicidad tras 12 meses de tratamiento con MTX. Esto es importante, ya que se ha descrito en algunos estudios, que los pacientes que presentan el alelo A en el polimorfismo RFC-1 G80A y los que presentan el alelo C en el polimorfismo del ABCB1 C3435T, tendrían una mayor probabilidad de desarrollo de toxicidad con MTX [174]. Al observar a los pacientes que presentaron el alelo C en este último polimorfismo en nuestro estudio, encontramos que ellos tenían una mayor frecuencia de toxicidad al medicamento.

Por último en relación a los polimorfismos entregados por el Laboratorio externo, debemos decir, que se decidió la realización de los genotipados por esta vía, ya que al comienzo de la investigación no se contaba con un Laboratorio de Farmacogenético interno, y además nos permitió tener un genotipado global de otros SNPs relacionados con la farmacoterapia, que no habrían sido posibles de realizar por nuestro laboratorio. El tener un genotipado de los SNPs involucrados en los sistemas de metabolización de fármacos (Fase I y II), nos permitió analizar de forma más completa la farmacoterapia de los pacientes participantes en el estudio, lo cual es de gran importancia debido a la polimedicación que ellos recibían.

A cada uno de nuestros pacientes se les realizó un Informe Farmacogenético (**Anexo 11**), en el cual se documentaron los principales polimorfismos que ellos presentaban, y de acuerdo a la medicación que estaban recibiendo en el momento del estudio, se les pudo informar de la probabilidad de desarrollo de RNM (tanto de inseguridad como de efectividad) y las posibles sugerencias a la monitorización de su terapia. Este Informe farmacogenético, fue enviado al médico especialista y médico de cabecera del paciente, para su evaluación y la realización de las modificaciones a la terapia, cuando correspondía. Para los médicos especialistas, este informe les permitió tener una herramienta más de apoyo en la toma de decisiones al administrar un medicamento específico. Y un paso importante que reafirmó esta situación, fue la subida de esta información por parte del médico a la historia clínica de los pacientes (**Anexo 12**), de manera que otros especialistas pudiesen conocer el perfil farmacogenético de los pacientes.

Como podemos observar, aunque los estudios farmacogenéticos no han logrado obtener marcadores específicos para la determinación de la eficacia o seguridad de un determinado medicamento, en la actualidad, puede servir como una herramienta de apoyo, para intentar administrar un medicamento de la forma más segura posible. Es de esperar que las investigaciones continúen por este camino, y los nuevos macroestudios de asociación tipo GWAS nos permitan determinar en un futuro próximo los marcadores validados más eficientes para poder individualizar la terapia farmacológica, mediante la aplicación de algoritmos simples de monitorización, como ya existen para otras terapias, como es el caso de los anticoagulantes orales [291].

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Se detectaron un total de 123 RNM, con un promedio de 1.9 ± 0.958 por cada paciente. Siendo las RNM de seguridad las que se desarrollaron con mayor frecuencia, con un 56.7% seguidas por las de efectividad con un 41.8%.
2. Los principales PRM encontrados, destacan las RAM producidas por MTX. El 49.1% de los pacientes que lo recibieron, las experimentaron.
3. Los pacientes presentaron un nivel de adherencia al tratamiento del 83.2%. El 16.8% de los no adherentes estuvieron relacionados con los fármacos concomitantes.
4. Los pacientes que recibieron etanercept mostraron una mejor respuesta (90.9%) tras 12 meses de tratamiento, en comparación a los que recibieron adalimumab (63.6%).
5. El 66.7% de los pacientes que presentaron una peor respuesta a la terapia biológica no recibieron un FAME concomitante durante el estudio.
6. Los pacientes presentaron frecuencias genotípicas similares a los grupos control y los de HapMap, para los polimorfismos: TNF G308A, TNF C857T, IL-10 G1082A y TNFR1B T587G.
7. No se encontró ninguna asociación entre los polimorfismos TNF G308A, TNF C857T, IL-10 G1082A y TNFR1B T587G y la respuesta a adalimumab y/o etanercept.
8. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con AR y el grupo control para el SNP MTHFR C677T, 31.3% de TT vs 14.9% de TT, respectivamente.
9. Al evaluar la influencia global de los polimorfismos de la MTHFR, la respuesta y toxicidad de MTX, se encontró una asociación entre la presencia del alelo T y/o el genotipo TT del SNP de la MTHFR C677T y el desarrollo de toxicidad, tras 12 meses de tratamiento.
10. Al evaluar la influencia de los polimorfismos de los receptores participantes en la vía de los folatos RFC-1 G80A y ABCB1 C3435T, se encontró una asociación entre el SNP ABCB1 C3435T y la aparición de toxicidad. Los pacientes que

presentaron el alelo C y/o el genotipo CC desarrollaron dicha toxicidad tras 12 meses de tratamiento.

11. La identificación de los polimorfismos del MTHFR C677T y ABCB1 C3435, complementado con un SFT, podría ser de utilidad en la clínica de los pacientes con AR que reciban MTX.

REFERENCIAS

- [1] Sizova L. Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66(2): 173-178.
- [2] van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7(5): R949-58.
- [3] Pincus T, Kavanaugh A, Sokka T. Benefit/risk of therapies for rheumatoid arthritis: underestimation of the "side effects" or risks of RA leads to underestimation of the benefit/risk of therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(5 Suppl 35):S2-11.
- [4] Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (5 Suppl 51): S35-61.
- [5] Silman AJ, Ollier W, Holligan S *et al*. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol*. 1993; 20 (4): 618-622.
- [6] Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4 (3): 130-136.
- [7] Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F *et al*; ESORDIG Study Group. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (12): 1549-1554.
- [8] Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57 (5): 315-318.
- [9] Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41 (1): 88-95.

- [10] Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis mailing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research and Therapy*. **2009**; 11 (Suppl 1): S1.
- [11] Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. **2009**; 373 (9664): 659-672.
- [12] MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS *et al*. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. **2000**; 43 (1): 30-37.
- [13] Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis--a molecular understanding. *Ann Intern Med*. **2002** ; 136 (12): 908-22.
- [14] Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. **2011**. DOI 10.1007/s00251-011-0528-6.
- [15] Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)*. **2008**; 47 (4): 399-402.
- [16] Weyand CM, Goronzy JJ. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. **2000**; 2 (3): 212-216.
- [17] de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum*. **2002**; 46 (4): 921-8.
- [18] Klareskog L, Stolt P, Lundberg K *et al*. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. **2006**; 54 (1): 38-46.

- [19] Harrison BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14 (2): 93-97.
- [20] Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C *et al*. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7 (6): R1296-1303.
- [21] Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med*. 2004; 61 (3): 233-238.
- [22] Caplan A. Rheumatoid pneumoconiosis syndrome. 1965. *Med Lav*. 2001; 92 (6): 483-485.
- [23] Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC *et al*; Women's Health Initiative Investigators. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (3): 302-310.
- [24] Cutolo M, Capellino S, Straub RH. Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe?. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 Suppl 3:iii2-5.
- [25] Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (3): 208-14.
- [26] van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10 (2): 205.
- [27] van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-

positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2008**; 58 (1): 53-60.

[28] Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* **2001**; 344 (12): 907-916.

[29] Bläss S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1999**; 42 (12):2499-2506.

[30] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2003**; 48 (10): 2741-2749.

[31] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* **2011**; 117 (14):3720-3732.

[32] Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF-alpha measurement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* **2006**; 25 (4): 448-452.

[33] Tolboom TC, van der Helm-Van Mil AH, Nelissen RG, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2005**; 52 (7):1999-2002.

[34] Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J.* **2008**; 275 (18): 4463-4470.

[35] Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* **2006**; 355 (7): 704-712.

[36] van den Berg WB. Cytokines and joint erosion in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* **2008**; 4 (2): 58-59.

- [37] Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. **2003**; 42 Suppl 2: ii3-ii10.
- [38] Lubberts E, Oppers-Walgreen B et al. Increase in expression of receptor activator of nuclear factor kappaB at sites of bone erosion correlates with progression of inflammation in evolving collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. **2002**; 46 (11): 3055-3064.
- [39] Schuerwegh AJ, Dombrecht EJ, Stevens WJ, Van Offel JF, Bridts CH, De Clerck LS. Influence of pro-inflammatory (IL-1 alpha, IL-6, TNF-alpha, IFN-gamma) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines on chondrocyte function. *Osteoarthritis Cartilage*. **2003**; 11 (9): 681-687.
- [40] Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. **2005**; 72 (6): 1037-1047.
- [41] Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. **2005**; 12 (3): 153-165.
- [42] DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells B, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6th Edition. **2005**. McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY. ISBN: 0-07-141613-7.
- [43] Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **2007**; 21 (5): 907-927.
- [44] Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. **2009**; 21 (1): 35-40.
- [45] Fujita M, Igarashi T, Kurai T, Sakane M, Yoshino S, Takahashi H. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol*. **2005**; 140 (5): 808-813.

- [46] Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T *et al.* The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (6): 734-740.
- [47] Young A, Koduri G, Batley M *et al.* Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (2): 350-357.
- [48] Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (3): 722-732.
- [49] Turiel M, Sitia S, Atzeni F *et al.* The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (6): 414-418.
- [50] Aukrust P, Yndestad A, Sandberg WJ, Gullestad L, Damås JK. T cells in coronary artery disease: different effects of different T-cell subsets. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (15): 1459-1461.
- [51] Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107 (9): 1303-1307.
- [52] Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60 (4): 327-331.
- [53] Liu X, Loughran TP Jr. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18 (4): 254-259.
- [54] Braun J, Sieper J. Classification criteria for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (4 Suppl 55): S68-73.

- [55] O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* **2004**; 350 (25): 2591-2602.
- [56] Nell VP, Machold KP, Stamm TA *et al.* Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2005**; 64 (12): 1731-1736.
- [57] Genevay S, Hayem G, Verpillat P, Meyer O. An eight year prospective study of outcome prediction by antiperinuclear factor and antikeratin antibodies at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2002**; 61 (8): 734-736.
- [58] Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* **2008**; 47 (4): 392-398.
- [59] Schoels M, Bombardier C, Aletaha D. Diagnostic and prognostic value of antibodies and soluble biomarkers in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* **2011**; 87: 20-25.
- [60] Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **2009**; 23 (2): 161-192.
- [61] Neogi T, Felson DT. Composite versus individual measures of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* **2008**; 35 (2): 185-187.
- [62] Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Andréu Sánchez JL *et al.* Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* **2004**; 31 (6): 394-401.
- [63] Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V *et al.* Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* **2010**; 6 (1): 23-36.

- [64] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. ***Rheumatology (Oxford)***. 2003; 42 (2): 244-257.
- [65] Bernal Rivera L, Guerrero Aznar A, Monzón Moreno A *et al.* Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. ***Farm Hosp.*** 2006; 30: 223-229.
- [66] Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. ***Rheum Dis Clin North Am.*** 2009; 35 (4): 745-757.
- [67] McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. ***Ann Rheum Dis.*** 2010; 69 (11): 1898-1906.
- [68] Sokka T, Mäkinen H. Drug management of early rheumatoid arthritis - 2008. ***Best Pract Res Clin Rheumatol.*** 2009; 23 (1): 93-102.
- [69] Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. ***Am J Health Syst Pharm.*** 2006; 63 (24): 2451-2465.
- [70] Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. ***Subcell Biochem.*** 2007; 42: 3-27.
- [71] Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. ***J Pharm Pharm Sci.*** 2008; 11 (2): 81s-110s.
- [72] Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IM. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. ***Ann Intern Med.*** 2003; 138 (10): 795-806.
- [73] Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly?. ***Drugs Aging.*** 2005; 22 (3): 185-200.

- [74] Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events--"house of coxibs". *JAMA*. **2005**; 293 (3): 366-368.
- [75] Quan LD, Thiele GM, Tian J, Wang D. The Development of Novel Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Expert Opin Ther Pat*. **2008**; 18 (7): 723-738.
- [76] Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. **2004**; 50 (11): 3408-3417.
- [77] Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Follow up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum*. **2006**; 54 (5): 1422-1428.
- [78] Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. **2007**; (1): CD006356.
- [79] Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*. **2003**; 62 (11): 1033-1037.
- [80] Hoes JN, Jacobs JW, Boers M *et al*. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. **2007**; 66 (12): 1560-1567.
- [81] Goldbach-Mansky R, Lipsky PE. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med*. **2003**; 54: 197-216.
- [82] Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **2007**; 21 (5): 871-883.
- [83] Singer RB. Mortality in rheumatoid arthritis patients treated with or without methotrexate. *J Insur Med*. **2003**; 35 (3-4): 144-149.

- [84] Quéméneur L, Gerland LM, Flacher M, Ffrench M, Revillard JP, Genestier L. Differential control of cell cycle, proliferation, and survival of primary T lymphocytes by purine and pyrimidine nucleotides. *J Immunol.* **2003**; 170 (10): 4986-4995.
- [85] Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* **2005**; 57 (2): 163-172.
- [86] Phillips DC, Woollard KJ, Griffiths HR. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br J Pharmacol.* **2003**; 138 (3): 501-511.
- [87] Montesinos MC, Desai A, Cronstein BN. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A2A receptor but not A3 receptor activation in thioglycollate-induced peritonitis. *Arthritis Res Ther.* **2006**; 8 (2): R53.
- [88] Matherly LH, Goldman DI. Membrane transport of folates. *Vitam Horm.* **2003**; 66: 403-456.
- [89] Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ *et al.* Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2003**; 62 (5): 423-426.
- [90] Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH *et al.* Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* **2010**; 69 (6): 1044-1048.
- [91] Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr *et al.* Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum.* **1994**; 37 (3):316-328.

- [92] Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* **2009**; 160 (3): 622-628.
- [93] Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* **2004**; 350 (21): 2167-2179.
- [94] Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet.* **2002**; 41 (6): 421-430.
- [95] American College of Rheumatology. Reports of leflunomide hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis.
www.rheumatology.org/publications/hotline/0801leflunomide.asp?aud=mem.
Accessed in June 2011
- [96] Moynihan R. FDA officials argue over safety of new arthritis drug. *BMJ.* **2003**; 326 (7389): 565.
- [97] Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Am J Med Sci.* **2002**; 323 (4) :190-193.
- [98] Cohen S, Cannon GW, Schiff M *et al*. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum.* **2001**; 44 (9): 1984-1992.
- [99] Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW *et al*. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* **2002**; 137 (9): 726-733.
- [100] Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum.* **2000**; 43 (11) :2609-2611.

- [101] Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum.* **1993**; 23 (2 Suppl 1): 82-91
- [102] Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol.* **2007**; 143 (5): 801-809.
- [103] O'Dell JR, Leff R, Paulsen G *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **2002**; 46 (5):1164-1170.
- [104] Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis and allied conditions: A Textbook of Rheumatology.* 15th ed. **2005.** Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. ISBN: 078174671X.
- [105] Sivera Mascaró F, Vela Casasempere P, Pascual Gómez E. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine.* **2005**; 9 (28): 1822-1829.
- [106] Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* **2003**; 48: 2122–2127.
- [107] Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R *et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* **2003**; 48 (1): 68-75.
- [108] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* **2007**; 56 (9): 1226-1231.

[109] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR *et al.* Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. ***Arthritis Rheum.* 2004;** 50 (4): 1051-1065.

[110] St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS *et al.* Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. ***Arthritis Rheum.* 2004;** 50 (11): 3432-3443.

[111] Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. ***Clin Infect Dis.* 2004;** 38 (9): 1261-1265.

[112] Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. ***Arthritis Rheum.* 2006;** 54 (8): 2368-2376.

[113] Chen YF, Jobanputra P, Barton P *et al.* A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. ***Health Technol Assess.* 2006;** 10 (42): iii-iv, xi-xiii, 1-229.

[114] Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. ***Drugs.* 2002;** 62 (17): 2493-537.

[115] Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM *et al.* Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter,

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50 (2): 353-363.

[116] van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V *et al.* TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* **2006**; 54 (4): 1063-1074.

[117] Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM *et al.* Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum.* **2008**; 58 (7): 1921-1930.

[118] Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS *et al.* Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Annals of Internal Medicine.* **2003**; 138: 807–811.

[119] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE *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**; 48 (1): 35-45.

[120] Weisman MH, Moreland LW, Furst DE *et al.* Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther.* **2003**; 25 (6): 1700-1721.

[121] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF *et al.* The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* **2006**; 54 (1): 26-37.

- [122] Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM *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**; 30: 2563-2571.
- [123] Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* **2004**; 26 (12): 1960-1975.
- [124] Cohen S, Hurd E, Cush J *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **2002**; 46 (3): 614-624.
- [125] Genovese MC, Cohen S, Moreland L *et al.* 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50 (5): 1412-1419.
- [126] Sibia J, Gottenberg JE, Mariette X. Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* **2008**; 75 (5): 526-32.
- [127] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW *et al.* REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* **2006**; 54 (9): 2793-2806.
- [128] Kormelink TG, Tekstra J, Thurlings RM, *et al.* Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti- CD20) treatment correlates with decrease in disease activity. *Ann Rheum Dis.* **2010**; 69:2137-2144.

- [129] Nogid A, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* **2006**; 28 (11): 1764-1778.
- [130] Nurmohamed MT. Newer biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risks?. *Drugs.* **2009**; 69 (15): 2035-2043.
- [131] Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW *et al.* Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* **2009**; 36 (4): 736-742.
- [132] van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol.* **2009**; 5 (10): 531-541.
- [133] Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther.* **2011**; 13 Suppl 1:S5.
- [134] Smolen JS, van der Heijde DM, St Clair EW *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**; 54: 702-710.
- [135] 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:S1.
- [136] Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ?. *Semin Arthritis Rheum.* **2005**; 34 (5 Suppl1): 12-18.
- [137] Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J Rheumatol.* **2006**; 33 (1): 31-36.

- [138] Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM *et al.* Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2009**; 68 (11): 1739-1745.
- [139] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT *et al.* Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2007**; 66 (7): 921-926.
- [140] Chatzikyriakidou A, Georgiou I, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Drosos AA. Combined tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-TNF-alpha therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism. *Rheumatology (Oxford).* **2007**; 46 (6): 1034-1035.
- [141] Mease PJ. Improving the routine management of rheumatoid arthritis: the value of tight control. *J Rheumatol.* **2010**; 37 (8): 1570-1578.
- [142] Hepler CD, Strand LM. Oportunidades y responsabilidades en la atención farmacéutica. Traducción de la Fundación Pharmaceutical Care España. *Pharmaceutical Care España.* **1999**; 1: 35-47. Título original: Opportunities and responsibilities in the pharmaceutical care.
- [143] Sabater D, Silva-Castro MM, Faus MJ. *Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico.* Tercera edición. **2007** Universidad de Granada. Granada. ISBN 978-84-608-0604-2.
- [144] Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica.* **2007**; 48 (1): 5-17.
- [145] Tuneu L, García-Peláez M, López Sánchez S *et al.* Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. *Pharmaceutical Care España.* **2000**; 2: 177-192.

- [146] Wilkinson G. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med.* **2005**; 352: 2211-2221.
- [147] Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* **2008**; 42 (7): 1017-1025.
- [148] McLeod HL, DeVane CL, Haga C *et al.* *Pharmacogenomics: Applications to patient care.* 2nd Edition. **2009.** American College of Clinical Pharmacy. Kansas. ISBN: 978-1-932658-69-9.
- [149] Shin J, Kayser SR, Langaee TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am J Health Syst Pharm.* **2009**; 66 (7): 625-637.
- [150] Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* **2004**; 5 (9): 669-676.
- [151] Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* **2003**; 348 (6): 529-537.
- [152] Roses AD. Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective. *Nat Rev Drug Discov.* **2008**; 7 (10): 807-817.
- [153] Oak Ridge National Laboratory. Human Genome Project information. www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml. Accessed in June 2011.
- [154] International HapMap Project. International HapMap Project homepage. www.hapmap.org. Accessed in June 2011.
- [155] Lubomirov R, Telenti A, Rotger M. General concepts and study methods in pharmacogenetics. *Enferm Infec Microbiol Clin.* **2008**; 26 Suppl 6:4-9.

- [156] Ramchandani RP, Wang Y, Booth BP *et al.* The role of SN-38 exposure, UGT1A1*28 polymorphism, and baseline bilirubin level in predicting severe irinotecan toxicity. *J Clin Pharmacol.* **2007**; 47 (1): 78-86.
- [157] Rotger M, Saumoy M, Zhang K *et al.* Swiss HIV Cohort Study. Partial deletion of CYP2B6 owing to unequal crossover with CYP2B7. *Pharmacogenet Genomics.* **2007**; 17 (10): 885-890.
- [158] Shin J, Kayser SR, Langae TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am J Health Syst Pharm.* **2009**; 66 (7): 625-637.
- [159] Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr.* **2006**; 97 (10): 623-629.
- [160] Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: A never-ending story. *Autoimmun Rev.* **2011**. doi 10.1016/j.autre.2011.04.021.
- [161] Brinker RR, Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* **2010**; 28 (5 Suppl 61): S33-39.
- [162] Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT *et al.* Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum.* **2006**; 54 (4): 1087-1095.
- [163] Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M *et al.*: Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* **2011**; 70(3), 469-475.
- [164] Kremer JM. Towards a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50: 1370-1382

- [165] Ranganathan P, Eisen S, Yokoyama WM, McLeod HL. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity in patients with rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis.* **2003**; 62, 4-9.
- [166] Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Drug Investig.* **2010**; 30(2), 101-8. doi: 10.2165/11531070-000000000-00000.
- [167] Fisher MC, Cronstein BN. Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms affecting methotrexate toxicity. *J Rheumatol.* **2009**; 36(3): 539-545.
- [168] Toffoli G, De Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms. *Pharmacogenomics.* **2008**; 9(9): 1195-1206.
- [169] Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology.* **2007**; 46(10): 1520-1524.
- [170] Yan J, Yin M, Dreyer ZE, Scheurer ME, Kamdar K, Wei Q, Okcu MF. A meta-analysis of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer.* **2011**; doi: 10.1002/pbc.23137.
- [171] Taniguchi A, Urano W, Tanaka E *et al.* Validation of the associations between single nucleotide polymorphism or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomics study in clinical practice. *Pharmacogenet Genomics.* **2007**; 17(6): 383-390.

- [172] Kurzawski M, Pawlik A, Safranow K, Herczynska M, Drozdik M. 677C>T and 1298 A>G MTHFR polymorphisms affect methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(11): 1551-1559.
- [173] Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy GP, Lambert D, Pfister M, Rosenblatt DS *et al*. A polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab*. 2000; 70: 310-315.
- [174] Bohanec Garbar P, Logar D, Tomsic M, Rozman B, Dolzan V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 1057-1068.
- [175] Pawlik A, Wrzesniewska J, Fiedorowicz-Fabrycy I, Gawronska-Szklarz B. The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42 (9): 496-503.
- [176] Dervieux T, Furst D, Lein DO *et al*. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (9): 2766-2774.
- [177] Kalgutkar AS, Nguyen HT, Vaz AD *et al*. In vitro metabolism studies on the isoxazole ring scission in the anti-inflammatory agent leflunomide to its active alpha-cyanoenol metabolite A771726: mechanistic similarities with the cytochrome P450-catalyzed dehydration of aldoximes. *Drug Metab Dispos*. 2003; 31 (10): 1240-1250.
- [178] Gunes A, Ozbey G, Vural EH *et al*. Influence of genetic polymorphisms, smoking, gender and age on CYP1A2 activity in a Turkish population. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (5): 769-778.

- [179] Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* **2009**; 41 (2): 89-295.
- [180] Bohanec Grabar P, Rozman B, Tomsic M, Suput D, Logar D, Dolzan V. Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* **2008**; 64 (9): 871-876.
- [181] Sidiropoulos P, Bertias G, Kritikos HD, Kouroumali H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis.* **2004**; 63 (2): 144-148.
- [182] Coenen MJ, Toonen EJ, Scheffer H, Radstake TR, Barrera P, Franke B. Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* **2007**; 8 (7): 761-773.
- [183] Criswell LA, Lum RF, Turner KN et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50 (9): 2750-2756.
- [184] Danila MI, Hughes LB, Bridges SL. Pharmacogenetics of etanercept in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* **2008**; 9 (8): 1011-1015.
- [185] Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M *et al.* Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **2003**; 62 (6): 526-529.
- [186] Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* **2005**; 44 (4): 547-552.

[187] Schotte H, Schlüter B, Drynda S *et al.* Interleukin 10 promoter microsatellite polymorphisms are associated with response to long term treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. ***Ann Rheum Dis.* 2005**; 64 (4): 575-581.

[188] Fabris M, Tolusso B, Di Poi E, Assaloni R, Sinigaglia L, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. ***J Rheumatol.* 2002**; 29 (9): 1847-1850.

[189] Cuchacovich M, Soto L, Edwardes M *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**; 35 (6): 435-440.

[190] Soto L, Sabugo F, Catalan D *et al.* The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) does not affect the clinical response to adalimumab in a group of RA patients with the tumor necrosis factor (TNF) α -308 G/G promoter polymorphism. ***Clin Rheumatol.* 2011**; 30 (3): 391-395.

[191] Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, Corr M, Deutsch R, Boyle D. Fcgamma receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. ***Arthritis Rheum.* 2005**; 52 (9): 2693-2696.

[192] Knobel H, Alonso J, Casado JL *et al.* GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEMMA study. ***AIDS.* 2002**; 16 (4): 605-613.

[193] Yi P, Pogribny I, Jill James S. Multiplex PCR for simultaneous detection of 677 C/T and 1298 A/C polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene for population studies of cancer risk. ***Cancer Lett.* 2002**; 181 (2): 209.

- [194] Giovannucci E, Chen J, Smith-Warner SA *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** **2003**; 12 (10): 970-979.
- [195] Ulrich CM, Yasui Y, Storb R *et al.* Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. **Blood.** **2001**; 98 (1): 231-234
- [196] Saricaoglu H, Yilmaz M, Karkucak M *et al.* Investigation of ABCB1 gene polymorphism with colchicine response in Behçet's disease. **Genet Mol Res.** **2011**; 10 (1): 1-6.
- [197] Barton A, John S, Ollier WE, Silman A, Worthington J. Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians. **Arthritis Rheum.** **2001**; 44 (1): 61-65.
- [198] Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. **Nat Rev Genet.** **2006**; 7 (10): 781-791.
- [199] Cuyàs E, Olano-Martín E, Khymenets O *et al.* Errors and reproducibility of DNA array-based detection of allelic variants in ADME genes: PHARMACHip™. **Pharmacogenomics.** **2010**; 11 (2): 257-266.
- [200] Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Gomez-Dominguez B *et al.* Evaluating a newly developed pharmacogenetic array: screening in a Spanish population. **Pharmacogenomics.** **2010**; 11 (11): 1619-1625.
- [201] Sergentanis TN, Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat.** **2010**; 122 (2): 459-469.

- [202] Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* **2010**; 10 (1): 20-29.
- [203] Saitoh A, Sarles E, Capparelli E *et al.* CYP2B6 genetic variants are associated with nevirapine pharmacokinetics and clinical response in HIV-1-infected children. *AIDS.* **2007**; 21 (16): 2191-2199.
- [204] Paré G, Mehta SR, Yusuf S *et al.* Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med.* **2010**; 363(18):1704-1714.
- [205] Durrmeyer X, Hovhannisyan S, Médard Y *et al.* Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants?. *PLoS One.* **2010**; 5 (8): e12329.
- [206] Bahadur N, Leathart JB, Mutch E *et al.* CYP2C8 polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel 6 α -hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol.* **2002**; 64 (11): 1579-1589.
- [207] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* **2009**; 360 (8): 753-764.
- [208] Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics.* **2001**; 11 (9): 803-808.
- [209] Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB *et al.* Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol.* **2001**; 60 (2): 382-387.
- [210] Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics.* **2009**; 19 (7): 559-562.

- [211] Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP *et al.* Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther.* **2003**; 74 (3): 245-254.
- [212] Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Influence of genetic variation in CYP3A4 and ABCB1 on dose decrease or switching during simvastatin and atorvastatin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **2010**; 19 (1): 75-81.
- [213] King BP, Leathart JB, Mutch E, Williams FM, Daly AK. CYP3A5 phenotype-genotype correlations in a British population. *Br J Clin Pharmacol.* **2003**; 55 (6): 625-629.
- [214] Weiss J, Haefeli WE. Genotyping of the A6986G polymorphism of CYP3A5. *Br J Clin Pharmacol.* **2004**; 57 (5): 663.
- [215] Moyer AM, Salavaggione OE, Hebring SJ *et al.* Glutathione S-transferase T1 and M1: gene sequence variation and functional genomics. *Clin Cancer Res.* **2007**; 13 (23): 7207-7216.
- [216] Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* **2010**; 10 (1): 54-61.
- [217] Zang Y, Doll MA, Zhao S, States JC, Hein DW. Functional characterization of single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of human N-acetyltransferase 2. *Carcinogenesis.* **2007**; 28 (8): 1665-1671.
- [218] Wang L, Pelleymounter L, Weinshilboum R *et al.* Very important pharmacogene summary: thiopurine S-methyltransferase. *Pharmacogenet Genomics.* **2010**; 20 (6): 401-405.

- [219] Dong XW, Zheng Q, Zhu MM, Tong JL, Ran ZH. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. **2010**; 16 (25): 3187-3195.
- [220] Otterness D, Szumlanski C, Lennard L *et al*. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. **1997**; 62 (1): 60-73.
- [221] Kimchi-Sarfaty C, Marple AH, Shinar S *et al*. Ethnicity-related polymorphisms and haplotypes in the human ABCB1 gene. *Pharmacogenomics*. **2007**; 8 (1): 29-39.
- [222] Ramu P, Mahesh Kumar KN, Shewade DG *et al*. Polymorphic variants of beta1 adrenergic receptor gene (Ser49Gly & Arg389Gly) in healthy Tamilian volunteers. *Indian J Med Res*. **2010**; 132: 62-66.
- [223] Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet*. **2007**; 370 (9605): 2118-2125.
- [224] Xu M, Sham P, Ye Z, Lindpaintner K, He L. A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. *Atherosclerosis*. **2010**; 213 (1): 191-199.
- [225] Fu Y, Katsuya T, Matsuo A *et al*. Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res*. **2004**; 27 (12): 933-938.
- [226] Liu YZ, Tang BS, Yan XX *et al*. Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. **2009**; 65 (7): 679-683.

- [227] Wu SL, Wang WF, Shyu HY *et al.* Association analysis of GRIN1 and GRIN2B polymorphisms and Parkinson's disease in a hospital-based case-control study. ***Neurosci Lett.* 2010**; 478 (2): 61-65.
- [228] Minov C, Baghai TC, Schüle C *et al.* Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. ***Neurosci Lett.* 2001**; 303 (2): 119-122.
- [229] Angelucci F, Bernardini S, Gravina P *et al.* Delusion symptoms and response to antipsychotic treatment are associated with the 5-HT_{2A} receptor polymorphism (102T/C) in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up longitudinal study. ***J Alzheimers Dis.* 2009**; 17 (1): 203-211.
- [230] Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C *et al.* ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. ***Hypertension.* 2003**; 41 (3): 398-403.
- [231] Ying CQ, Wang YH, Wu ZL *et al.* Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population. ***Clin Exp Hypertens.* 2010**; 32 (5): 293-300.
- [232] McIlroy SP, Crawford VL, Dynan KB *et al.* Butyrylcholinesterase K variant is genetically associated with late onset Alzheimer's disease in Northern Ireland. ***J Med Genet.* 2000**; 37 (3): 182-185.
- [233] Bodenmann S, Landolt HP. Effects of modafinil on the sleep EEG depend on Val158Met genotype of COMT. ***Sleep.* 2010**; 33 (8): 1027-1035.
- [234] Munafò MR, Bowes L, Clark TG, Flint J. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. ***Mol Psychiatry.* 2005**; 10 (8): 765-770.

- [235] Kristensen MH, Pedersen PL, Melsen GV, Ellehaug J, Mejer J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Int Med Res.* **2010**; 38 (3): 870-883.
- [236] Huang MY, Fang WY, Lee SC, Cheng TL, Wang JY, Lin SR. ERCC2 2251A>C genetic polymorphism was highly correlated with early relapse in high-risk stage II and stage III colorectal cancer patients: a preliminary study. *BMC Cancer.* **2008**; 8: 50.
- [237] Ahirwar D, Mandhani A, Mittal RD. Interleukin-10 G-1082A and C-819T polymorphisms as possible molecular markers of urothelial bladder cancer. *Arch Med Res.* **2009**; 40 (2): 97-102.
- [238] Nickerson P. The impact of immune gene polymorphisms in kidney and liver transplantation. *Clin Lab Med.* **2008**; 28 (3): 455-468, vii.
- [239] Yim DJ, Kim OJ, An HJ *et al.* Polymorphisms of thymidylate synthase gene 5'- and 3'-untranslated region and risk of gastric cancer in Koreans. *Anticancer Res.* **2010**; 30 (6): 2325-2330.
- [240] Montaudié H, Sbidian E, Paul C *et al.* Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2011**; 25 Suppl 2: 12-18. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x.
- [241] Arnet I, Bernhardt V, Hersberger KE. Methotrexate intoxication: the Pharmaceutical Care process reveals a critical error. *J Clin Pharm Ther.* **2011**. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01263.x.
- [242] Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* **2005**; 4 (4): 723-730.

- [243] Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf.* **2009**; 32 (12): 1123-1134.
- [244] Romero-Maté A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol.* **2007**; 8 (3): 143-155.
- [245] Pavy S, Toonen EJ, Miceli-Richard C *et al.* Tumour necrosis factor alpha -308G->A polymorphism is not associated with response to TNFalpha blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* **2010**; 69 (6): 1022-1028.
- [246] Potter C, Worthington J, Silman A, Barton A. TNFR2 is not associated with rheumatoid arthritis susceptibility in a Caucasian population. *Arthritis Rheum.* **2005**; 52 (8): 2579-2581.
- [247] Zhang J, Zhang Y, Jin J *et al.* The -1082A/G polymorphism in the Interleukin-10 gene and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Cytokine.* **2011**. doi:10.1016/j.cyto.2011.05.022
- [248] Ongaro A, De Mattei M, Pellati A *et al.* Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T>G polymorphism predict the response grading to anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis?. *Rheumatol Int.* **2008**; 28 (9): 901-908.
- [249] Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Saravia F, y Grupo de Estudio de Costes y Calidad de Vida en Artritis Reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología. Análisis de costes en una cohorte de enfermos con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. *Reumatol Clin.* **2005**; 1: 193-199.

[250] Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp.* 2007; 31: 78-92.

[251] Romero Crespo I, Antón Torres R, Borrás Blasco J, Navarro Ruiz, A. Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriásica en tratamiento con etanercept. *Farm Hosp.* 2005; 29: 171-176.

[252] Domingo Ruiz MA. *Evaluación e impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide en Tratamiento con Terapia Biológica.* 2009. Editorial de la Universidad de Granada. Granada. España. ISBN: 978-84-692-2263-8.

[253] Fernández Lisón, LC; Vázquez Domínguez, B; Luis Fernández, J; Moreno Álvarez, P; Fruns Giménez, I; Liso Rubio, J. Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento ambulatorio con anti-TNF. *Farm Hosp.* 2008; 32: 178-181.

[254] Ledwich LJ, Clarke K. Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multispecialty practice. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15 (2): 61-64.

[255] Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34 (5 Suppl1): 19-22.

[256] Rodríguez-Valverde, Vicente; Cáliz Cáliz, Rafael; Álvaro-Gracia Álvaro *et al.* III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2006; 2: 52-59.

[257] Bagatini F, Blatt CR, Maliska G *et al.* Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51 (1): 20-39.

- [258] Holland R, Lenaghan E, Harvey I *et al.* Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. **BMJ.** **2005**; 330 (7486): 293.
- [259] Holland R, Brooksby I, Lenaghan E *et al.* Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. **BMJ.** **2007**; 334 (7603): 1098.
- [260] Mittal N, Sharma A, Jose V, Mittal R, Wanchu A, Bambery P. Causes of DMARD withdrawal following ADR within 6 months of initiation among Indian rheumatoid arthritis patients. **Rheumatol Int.** **2010**. DOI: 10.1007/s00296-010-1646-4.
- [261] Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** **2003**; 62 Suppl 2: ii30-3.
- [262] Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another?. **J Rheumatol.** **2004**; 31(6):1021-2.
- [263] Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. **Rheumatology (Oxford).** **2005**; 44 (8): 1026-1031.
- [264] Cubero-Caballero S, Torres-Murillo, Campos-Pérez MA, Gómez del Río S, Calleja-Hernández MA.. Drug-related problems in the emergency department observation area of a third-level hospital. **Farm Hosp.** **2006**; 30 (3): 187-192.
- [265] Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. **Drug Saf.** **2007**; 30 (5): 379-407.

- [266] Conn DL, Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15 (3): 193-196.
- [267] Bayley JP, Ottenhoff TH, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms?. *Genes Immun*. 2004; 5 (5): 315-329.
- [268] Aguillón JC, Cruzat A, Aravena O, Salazar L, Llanos C, Cuchacovich M. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution?. *Immunobiology*. 2006; 211 (1-2): 75-84.
- [269] Knight JC, Keating BJ, Rockett KA, Kwiatkowski DP. In vivo characterization of regulatory polymorphisms by allele-specific quantification of RNA polymerase loading. *Nat Genet*. 2003; 33 (4): 469-475.
- [270] Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7 (9): 537-550. doi: 10.1038/nrrheum.2011.117
- [271] Hussein YM, Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE, Alzahrani SS. Association of tumor necrosis factor alpha and its receptor polymorphisms with rheumatoid arthritis in female patients. *Cell Immunol*. 2011. doi:10.1016/j.cellimm.2011.06.023.
- [272] Morales Lara MJ. *Caracterización de las bases genético-moleculares y ambientales relacionadas con la variabilidad interindividual en la respuesta a antagonistas del TNF en pacientes con Artritis Reumatoide y espondilitis Anquilosante*. 2010. Editorial de la Universidad de Granada. ISBN: 978-84-693-5376-9.
- [273] Pinto JA, Rego I, Rodríguez-Gomez M *et al*. Polymorphisms in genes encoding tumor necrosis factor-alpha and HLA-DRB1 are not associated with response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35 (1): 177-178.

- [274] Seitz M, Wirthmüller U, Möller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor- α gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF α -blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (1): 93-96.
- [275] López P, Gómez J, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Cytokine polymorphisms influence treatment outcomes in SLE patients treated with antimalarial drugs. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (2): R42.
- [276] Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R *et al*. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 1004-1009.
- [277] Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S *et al*. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359 (8): 810-820.
- [278] dbSNP homepage. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/
- [279] Taraborelli M, Andreoli L, Archetti S, Ferrari M, Cattaneo R, Tincani A. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and methotrexate: no association with response to therapy nor with drug-related adverse events in an Italian population of rheumatic patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (3): 499-502.
- [280] Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR *et al*. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (2): R71.
- [281] Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: A longitudinal study in Spain. *Nutrition*. 2011; 27 (9): 925-930.

[282] Martínez-Frías ML, Bermejo E, Pérez B, *et al.* Analysis of the frequencies of genotype combinations of 4 polymorphisms of genes acting on the folate cycle in the Spanish population. *Med Clin (Barc)*. **2008**; 131 (3): 81-88.

[283] Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Debard R *et al.* Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr*. **2006**; 83 (3): 701-707.

[284] Takatori R, Takahashi KA, Tokunaga D *et al.* ABCB1 C3435T polymorphism influences methotrexate sensitivity in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. **2006**; 24 (5): 546-554.

[285] Lie E, van der Heijde D, Uhlig T *et al.* Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. **2011**. doi:10.1136/ard.2011.152363.

[286] Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H *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**; 12 (3): 183-190.

[287] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and plasma homocysteine in levodopa-treated and non-treated Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci*. **2009**; 287 (1-2): 64-68.

[288] Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL *et al.* Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. **1999**; 58 (2): 79-84.

[289] Ranganathan P, Culverhouse R, Marsh S. Methotrexate (MTX) pathway gene polymorphisms and their effects on MTX toxicity in Caucasian and African American patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* **2008**; 35 (4): 572-579.

[290] Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis.* **2004**; 63 (10): 1227-1231.

[291] Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* **2011**. doi: 10.1038/clpt.2011.185.

ANEXOS

VIII. ANEXOS.

ANEXO 1. Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña de años de edad y con DNI nº, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la participación en el Proyecto de Investigación titulado "**Seguimiento Farmacoterapéutico de Pacientes con Artritis Reumatoide tratados con**" **complementado con un Estudio Farmacogenético**", y la extracción de una muestra de 5 mL de mi sangre, con el objetivo de analizar los aspectos genéticos y su relación con mi respuesta al tratamiento prescrito. Esta muestra sólo se utilizará para los fines de esta investigación.

He sido informado/a de los posibles perjuicios en participar de este estudio.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO:

A participar de ese estudio Sí__ No__

A que esta extracción tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto. Sí__ No__

A publicar mis datos clínicos resultantes de la investigación en prensa científica. Sí__ No__

Fecha:.....

Firma del paciente _____

Fecha:.....

Firma del Investigador _____

ANEXO 3. Pantalla del Programa Estación Clínica del HUVN.

The screenshot displays the 'JPP- Estación Clínica' application window. The interface is divided into two main sections: a tree view on the left and a table on the right.

Historias Clínicas (Left Panel):

- Pacientes..
 - [ENDC] [CLEEND02] 16/04/2010
 - [ENDC] [CLEEND02] 16/03/2010
 - [CGC] [CGECGD12] 18/02/2010
 - [MINC] [CLEMIR02] 22/01/2010
 - [IMNU] [IDGMNU002] 15/01/2010
 - [MINC] [CLEMIR02] 27/11/2009
 - [DRIL] [CGEORL39] 12/11/2009
 - [DRIL] 29/10/2009
 - [DRIL] 15/10/2009 - 16/10/2009
 - Intervención [15/10/2009] PROGRAMADA
 - Informe de Alta [15/10/2009]
 - [DRIL] 14/10/2009 - 14/10/2009
 - [DRIL] 29/09/2009
 - [IMNU] [IDGMNU006] 26/09/2009
 - [DNCC] [CDNDNC50] 21/09/2009
 - [DNCC] 21/09/2009
 - Radiología
 - GSIR-TEC AUTOMATICAS [16/04/2010 - 09:34]
 - GSIR-TEC AUTOMATICAS [16/04/2010 - 09:14]
 - GSIR-TEC AUTOMATICAS [12/02/2010 - 17:30]
 - ECOGRAFIA [12/02/2010 - 17:10]
 - ECOGRAFIA [12/02/2010 - 17:10]
 - TAC [24/09/2009 - 16:33]
 - GSIR-TEC AUTOMATICAS [24/09/2009 - 16:13]
 - GSIR-TEC AUTOMATICAS [24/09/2009 - 15:30]
 - TAC [24/09/2009 - 15:30]
 - R.X SIMPLE [22/09/2009 - 10:17]
 - R.X SIMPLE [22/09/2009 - 10:12]
 - Laboratorios
 - Análisis clínicos
 - [ANALISIS CLINICOS HMQ] 21/12/2009 - 1
 - [ANALISIS CLINICOS HMQ] 23/09/2009 - 1
 - Hematología
 - [HEMATOLOGIA HMQ (URG)] 22/09/2009
 - Anatomía patológica

Contenido (Right Panel):

Descripción	Servicio	Cama	Médico Responsable	Fec. Apertura	Hora	Fec. Cierre	Agenda
302173978	ENDOCRINO CEX HG		MUROS DE FUENTES . M TER...	16/04/2010	11:00	16/04/2010	ENDOCRINO DRAMUROS
302117453	ENDOCRINO CEX HG		MUROS DE FUENTES . M TER...	16/03/2010	10:30	16/03/2010	ENDOCRINO DRAMUROS
292723973	CIRUGIA GENERAL CEX HG		SIN CODIFICAR	18/02/2010	09:30		CIRUGIA GENERAL (DIRAYA)
302024944	MEDICINA INTERNA CEX		SIN CODIFICAR	22/01/2010	11:00	22/01/2010	MEDICINA INTERNA CONSULTA 31
292636929	MEDICINA NUCLEAR		SIN CODIFICAR	15/01/2010	11:00	15/01/2010	M.NUCLEAR PICKER 2
292663757	MEDICINA INTERNA CEX		SIN CODIFICAR	27/11/2009	11:30	27/11/2009	MEDICINA INTERNA CONSULTA 31
292623421	OTORRINO CEX HG		FERNANDEZ-NOGUERAS JIME...	12/11/2009	11:42		OTORRINO DR.FDEZ-NOGUERAS (DI
294015929	OTORRINO SERVICIO HG		FERNANDEZ-NOGUERAS JIME...	29/10/2009	13:23	29/10/2009	
291034812	OTORRINO SERVICIO HG		SALINERO HERNANDEZ, JOSE	15/10/2009	13:35	16/10/2009	
291034600	OTORRINO SERVICIO HG		FERNANDEZ-NOGUERAS JIME...	14/10/2009	08:41	14/10/2009	
294014296	OTORRINO SERVICIO HG		FERNANDEZ-NOGUERAS JIME...	29/09/2009	11:01	29/09/2009	
292538642	MEDICINA NUCLEAR		SIN CODIFICAR	26/09/2009	11:00	26/09/2009	M.NUCLEAR CAMARA PET
292536190	ONCOLOGIA CEX-HOSPITAL DI...		SIN CODIFICAR	21/09/2009	19:30	21/09/2009	H.D.CONULTAS DE TARDES (I)
294013916	ONCOLOGIA SERVICIO 10 PL HG		BALLESTEROS GARCIA, PEDRO	21/09/2009	15:08	21/09/2009	
	Capeta RX						
	Laboratorios						

At the bottom of the window, the system tray shows the date and time: 15/09/2011 12:07.

ANEXO 4. Pantalla del Programa Petición a Laboratorios del HUVN.

Sistemas de información HUVN - Windows Internet Explorer

http://huvnapiweb.hvn.sas.junta-andalucia.es/peticionarioweb/faces/ventanas/resultados/buscaResultados.jsp

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda X Convert Select

Sistemas de información HUVN

Usuario: rmfalber

SISTEMA DE INTEGRACIÓN DE LABORATORIOS

Añadir Petición Consultar Petición Confirmar Extracción Consultar Resultados Administrar Usuario Salir de la aplicación

Resultados - Resultado Consulta:

Filtro de Consulta
N.H.C.:

<input checked="" type="checkbox"/>	Vista	Cod. Petición	Cod. Muestra	N.H.C.	NUHSA	Unidad Peticionaria	Laboratorio	Fecha de la Petición	Fecha de Confirmación
<input checked="" type="checkbox"/>		31683387	245249			CONSULTAS REUMATOLOGIA LICINIO	ANALISIS CLINICOS HMQ	08/06/2011 11:13:04	01/09/2011 10:10:45
<input checked="" type="checkbox"/>		31090831	292348			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C3	HEMATOLOGIA HMQ	31/01/2011 12:47:55	27/05/2011 10:23:59
<input checked="" type="checkbox"/>		31219650	240362			HOSPITAL DIA REUMATOLOGIA 1ª PL HMQ	ANALISIS CLINICOS HMQ	08/03/2011 14:11:49	27/05/2011 10:14:44
<input checked="" type="checkbox"/>		31132359	120403			CONSULTAS REUMATOLOGIA LICINIO	ANALISIS CLINICOS HMQ	17/02/2011 13:33:17	18/02/2011 10:10:16
<input checked="" type="checkbox"/>		30412735	313304			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	HEMATOLOGIA HMQ	19/10/2010 12:27:16	18/01/2011 10:13:15
<input checked="" type="checkbox"/>		30303692	215878			CONSULTAS REUMATOLOGIA LICINIO	ANALISIS CLINICOS HMQ	02/08/2010 11:33:24	15/11/2010 10:23:27
<input checked="" type="checkbox"/>		30251630	111991			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	ANALISIS CLINICOS HMQ	28/06/2010 10:27:06	13/10/2010 10:21:54
<input checked="" type="checkbox"/>		30183201	222595			CONSULTAS REUMATOLOGIA LICINIO	ANALISIS CLINICOS HMQ	14/05/2010 12:55:52	14/07/2010 09:52:52
<input checked="" type="checkbox"/>		30126528	207760			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	ANALISIS CLINICOS HMQ	06/04/2010 11:56:52	21/06/2010 12:08:07
<input checked="" type="checkbox"/>		30062722	219872			HOSPITAL DIA REUMATOLOGIA 1ª PL HMQ	ANALISIS CLINICOS HMQ	18/02/2010 10:48:22	29/04/2010 11:20:14
<input checked="" type="checkbox"/>		29281500	228944			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	HEMATOLOGIA HMQ	28/10/2009 13:05:40	29/03/2010 11:38:25
<input checked="" type="checkbox"/>		29280888	209793			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	ANALISIS CLINICOS HMQ	28/10/2009 09:29:06	29/03/2010 11:20:31
<input checked="" type="checkbox"/>		30062727	004876			HOSPITAL DIA REUMATOLOGIA 1ª PL HMQ	ANALISIS CLINICOS HMQ	18/02/2010 10:51:19	18/02/2010 12:01:53
<input checked="" type="checkbox"/>		29147709	78143			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	HEMATOLOGIA HMQ	23/06/2009 10:05:58	23/06/2009 10:05:58
<input checked="" type="checkbox"/>		29040539	208848			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	(ANT.) HEMATOLOGIA HMQ	23/02/2009 10:20:38	27/03/2009 08:04:55
<input checked="" type="checkbox"/>		29040498	023579			HOSPITAL DE DIA HEMATOLOGIA C7	(ANT.) ANALISIS CLINICOS HMQ	23/02/2009 10:01:56	26/03/2009 09:58:57
<input checked="" type="checkbox"/>		31147187	0				ANATOMIA PATOLOGICA	25/05/2005 07:51:00	21/12/2004 07:51:00
<input checked="" type="checkbox"/>		31397361	0				ANATOMIA PATOLOGICA	21/12/2004 00:00:00	21/12/2004 00:00:00

Campo obligatorio
 Campo modificable
 Campo opcional
 Campo informativo

ANEXO 5. Clasificación de los RNM categorizado por el Tercer Consenso de Granada

CLASIFICACIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)	
Necesidad	Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a un medicamento que no necesita.
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

ANEXO 6. Simplified Medication Adherence Questionnaire

Tabla 2: Cuestionario de Adherencia SMAQ		Sí __	No__
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?		Sí __	No__
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?		Sí __	No__
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?		Sí __	No__
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A: ninguna		
	B: 1-2		
	C: 3-5		
	D: 6-10		
	E: más de 10		
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días _____		
Se considera no adherente: 1: sí; 2: no; 3: sí; 4: sí; 5: C, D o E; 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherencia se considera no adherente. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa: A: 95-100%; B: 85-94%; C: 65-84%; D: 30-64%; E: < 30%.			

ANEXO 7. Hoja de Información al Paciente

Hoja de Información al Paciente

Título del proyecto: **Seguimiento Farmacoterapéutico de Pacientes con Artritis Reumatoide tratados con complementado con un Estudio Farmacogenético.**

Investigador: **Farmacéutico Cristián Plaza, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada**

Objetivos: Los objetivos del estudio son detectar los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), para prevenir y resolver los Resultados Negativos a la Medicación (RNM) en los pacientes con Artritis reumatoide para que se pueda mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Para eso, serán hechas entrevistas consecutivas basadas en el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico de Pacientes.

Procedimientos: Deseo participar en este estudio y conozco que:

1. Tendré citas mensuales con el farmacéutico investigador, una vez al mes hasta que se cumplan las 6 visitas de seguimiento, a lo largo de un año. Las citas coincidirán con la recogida de mi tratamiento (.....) en la Farmacia del Hospital Virgen de las Nieves.
2. En la primera cita, traeré todos los medicamentos que utilizo y contestaré a algunas preguntas sobre ellos y sobre mi historia clínica. Eso tardará aproximadamente 30 minutos.
3. En las citas subsecuentes el farmacéutico seguirá preguntándome sobre mi estado de salud y medicamentos que utilizo, además de contarme sobre lo que hemos hablado en la primera cita.
4. Se me realizará una extracción de 5 mL de sangre en la primera visita para analizar los aspectos genéticos y su relación con mi respuesta al tratamiento prescrito. Esta muestra sólo se utilizará para los fines exclusivos de esta investigación.

Beneficios: Puedo no tener beneficios directos con la participación en ese proyecto, como también puedo mejorar mi estado de salud por tener la contribución de otro profesional de la salud, el farmacéutico, que es el especialista en medicamentos. Además, tendré información sobre todos los medicamentos que tengo en mi tratamiento así como la posibilidad de aclararme las dudas que tenga sobre ellos.

ANEXO 8. Hoja de Información al Paciente (Continuación)

El análisis genético de mi sangre ayudará al médico a monitorizar el tratamiento más ajustado para mí.

Riesgos: Cuanto al estudio de Seguimiento Farmacoterapéutico, no tendré riesgos pues solamente tengo que contestar a un cuestionario. Entre tanto, para el estudio Farmacogenético es necesaria una muestra de sangre que me será extraída en el Servicio de Farmacia que puede ocasionarme hematomas, un poco de dolor por el pinchazo y mareo. Estos síntomas no son graves y por lo tanto, no afectarán a mi estado de salud, solo me resultaran una molestia pasajera.

Información sobre Resultados del estudio: Los resultados de la investigación, conforme normativa vigente, se harán públicos mediante su difusión y posterior publicación en prensa científica, sin que se facilite ningún dato que le identifique o pueda llegar a identificarle.

Confidencialidad: Toda la información obtenida en este estudio es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a la ley 15/1999 de 13 de diciembre así mismo podré solicitar en todo momento la información y resultados obtenidos de esta investigación relacionada con mi persona.

Derecho de recusa o desistencia: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria, siendo yo libre para recusarme a seguir o no en la investigación en cualquier momento sin afectarme o poner en riesgo mi asistencia médica.

El Farmacéutico Cristián Plaza me ha comentado toda esa información poniéndose a disposición mía para contestar a cualquier duda que tenga, siendo por teléfono (958-020-060) o en el Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de las Nieves.

ANEXO 8. Historia Farmacoterapéutica

Historia Farmacoterapéutica

Paciente: _____

Código Dáder:

Datos de Contacto

Dirección: _____

e-mail: _____

Teléfono: _____



ANEXO 8. Historia Farmacoterapéutica. (Continuación)

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

DEL

PACIENTE n°: / /

NOMBRE:

FECHA:



ANEXO 8. Historia Farmacoterapéutica. (Continuación)

PRIMERA ENTREVISTA		
PACIENTE n°: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 40px; height: 20px; background-color: #cccccc;" type="text"/>		
PROBLEMAS / PREOCUPACIONES DE SALUD		
		<input type="checkbox"/> Controlado <input type="checkbox"/> Inicio
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
BOLSA CON MEDICAMENTOS		
Nombre 1:	CUMPLE: P, R, B	LO CONOCE: P, R, B
1. ¿lo toma? 2. ¿quién lo recetó? 3. ¿para qué? 4. ¿cómo le va? 5. ¿desde cuando?	6. ¿cuánto? 7. ¿cómo? 8. ¿hasta cuando? 9. ¿dificultad? 10. ¿algo extraño?	
Nombre 2:	CUMPLE: P, R, B	LO CONOCE: P, R, B
1. ¿lo toma? 2. ¿quién lo recetó? 3. ¿para qué? 4. ¿cómo le va? 5. ¿desde cuando?	6. ¿cuánto? 7. ¿cómo? 8. ¿hasta cuando? 9. ¿dificultad? 10. ¿algo extraño?	
Nombre 3:	CUMPLE: P, R, B	LO CONOCE: P, R, B
1. ¿lo toma? 2. ¿quién lo recetó? 3. ¿para qué? 4. ¿cómo le va? 5. ¿desde cuando?	6. ¿cuánto? 7. ¿cómo? 8. ¿hasta cuando? 9. ¿dificultad? 10. ¿algo extraño?	

ANEXO 8. Historia Farmacoterapéutica. (Continuación)

REPASO

- PELO:
- CABEZA:
- OIDOS, OJOS, NARIZ, GARGANTA:
- BOCA (llagas, sequedad...):
- CUELLO:
- MANOS (dedos, uñas...):
- BRAZOS Y MÚSCULOS:
- CORAZÓN:
- PULMÓN:
- DIGESTIVO:
- RIÑÓN (orina...):
- HÍGADO:
- GENITALES:
- PIERNAS:
- PIES (dedos, uñas):
- MÚSCULO ESQUELÉTICO (gota, dolor espalda, tendinitis...):
- PIEL (sequedad, erupción...):
- PSICOLÓGICO (depresiones, epilepsia...):
- IMC:
- PARÁMETROS ANORMALES (Tª, PA, colesterol...):
- TABACO:
- ALCOHOL:
- CAFÉ:
- OTRAS DROGAS:
- OTROS HÁBITOS (ejercicio, dieta...):
- VITAMINAS Y MINERALES:
- VACUNAS:
- ALERGIAS MEDICAMENTOS Y/O RAM:
- Situaciones fisiológicas (y fecha):
- OBSERVACIONES:

OTROS DATOS DEL PACIENTE

- Teléfono: _____
- Dirección: _____
- Profesión: _____ -Fecha de nacimiento: _____
- Médico de cabecera: _____
- Médicos especialistas: _____
- Cuidador: _____

MINUTOS: _____

Firma del Farmacéutico: _____

ANEXO 9. Aprobación del Proyecto por parte del Comité de Ética



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Vicepresidente y Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen de las Nieves

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal Dr. D. Cristián Plaza para que se realice el estudio titulado: "Seguimiento fármaco terapéutico de pacientes con artritis reumatoide complementado con un estudio fármaco genético" en el Servicio de Farmacia de este Hospital y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en nuestro Hospital en colaboración con la Facultad de Farmacia, por D. Cristián Plaza como investigador principal y colaboradores, siendo los Directores de Tesis: D. Miguel Ángel Calleja Hernández; D^a. Margarita Aguilera Gómez y D^a. Maria José Faus Dáder.

Lo que firmo en Granada a veintisiete de noviembre de dos mil ocho

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

ANEXO 10. Informe de genotipado por Progenika®

PHARMAchip⁺

INFORME DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Solicitante: Dra. Margarita Aguilera Gómez
 Dirección del solicitante: maguiler@ugr.es
 Centro: H.Virgen de las Nieves
 ID muestra (cliente): P51318
 ID muestra (Laboratorio): 09_PH_0630

Tipo de muestra: DNA
 Fecha extracción de la muestra:
 Fecha de llegada de la muestra: 10/06/2009
 Fecha informe: 15/06/2009
 Tipo de análisis: PHARMAchip

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

CITOCROMO P450

GEN	VARIABLES GENÉTICAS ANALIZADAS	GENOTIPO		FENOTIPO PREDICHO
		WT	RESULTADOS	
CYP1A1	Ile462Val	Ile/Ile	Ile/Val	Normal
CYP1A2	*1, *1F, *7, *11	*1/*1	*1F/*1F	Aumentada
CYP2B6	G516T	G/G	G/G	Normal
CYP2C19	*1, *2, *3, *4, *5, *7, *8, *9, *10	*1/*1	*1/*1	Normal
CYP2C8	*1, *2, *3, *4	*1/*1	*1/*1	Normal
CYP2C9	*1, *2, *3, *4, *5, *6	*1/*1	*1/*1	Normal
CYP2D6	*1, *2, *3, *4, *5 (delección), *6, *7, *8, *9, *10, *11, *14A, *14B, *15, *17, *18, *19, *20, *25, *29, *31, *35, *41, duplicación *1XN, *2XN, *4XN, *10XN, *17XN, *35XN, *41XN	*1/*1	*1/*2	Normal
CYP3A4	*1, *1B	*1/*1	*1/*1	Normal
CYP3A5	*1, *3, *6, *9, *10	*1/*1	*3/*3	Reducida

FASE II

GEN	VARIABLES GENÉTICAS ANALIZADAS	GENOTIPO		FENOTIPO PREDICHO
		WT	RESULTADOS	
GSTM1	Presente/Nulo	Presente	Ausente	Reducida
GSTM3	*A, *B	*A/*A	*A/*A	
GSTP1	*A, *B	*A/*A	*A/*A	Normal
GSTT1	Presente/Nulo	Presente	Presente	Normal
NAT2	*4, *5A, *5B, *5C, *5D, *5E, *5G, *5J, *6A, *6B, *7A, *7B, *11A, *12A, *12B, *12C, *13, *14A, *14B	*4/*4	*4/*5B o *5A/*12A	Intermedia
TPMT	*1, *2, *3A, *3B, *3C, *3D	*1/*1	*1/*1	Normal

TRANSPORTADORES

GEN	VARIABLES GENÉTICAS ANALIZADAS	GENOTIPO		FENOTIPO PREDICHO
		WT	RESULTADOS	
MDR1	C3435T	C/C	C/T	Intermedia

RECEPTORES

GEN	VARIABLES GENÉTICAS ANALIZADAS	GENOTIPO		FENOTIPO PREDICHO
		WT	RESULTADOS	
ADRB1	Arg389Gly	Arg/Arg	Arg/Gly	Intermedia
ADRB2	Arg16Gly	Gly/Gly	Gly/Gly	Normal
AGTR1	A1166C	A/A	A/A	
BDKRB2	C-58T	T/T	C/C	Reducida
DRD3	Ser9Gly	Gly/Gly	Ser/Ser	Reducida
GRIN2B	C2664T	C/C	C/C	

ANEXO 10. Informe de Gotipado por Progenika® (Continuación)

PHARMAchip⁺

INFORME DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Solicitante: Dra. Margarita Aguilera Gómez
 Dirección del solicitante: maguiler@ugr.es
 Centro: H.Virgen de las Nieves
 ID muestra (cliente): P51318
 ID muestra (Laboratorio): 09_PH_0630

Tipo de muestra: DNA
 Fecha extracción de la muestra:
 Fecha de llegada de la muestra: 10/06/2009
 Fecha informe: 15/06/2009
 Tipo de análisis: PHARMachip

GEN	VARIABLES GENÉTICAS ANALIZADAS	GENOTIPO		FENOTIPO PREDICHO
		WT	RESULTADOS	
HTR2A	His452Tyr T102C	His/His	His/His	Normal
		C/C	C/T	

VARIOS

GEN	VARIABLES GENÉTICAS ANALIZADAS	GENOTIPO		FENOTIPO PREDICHO
		WT	RESULTADOS	
ADD1	Gly460Trp	Gly/Gly	Gly/Gly	
AGT	Met235Thr	Thr/Thr	Met/Met	
BCHE	Asp70Gly Ala539Thr	Asp/Asp	Asp/Asp	Normal
		Ala/Ala	Ala/Ala	
COMT	Val108Met	Val/Val	Met/Met	Reducida
DPYD	IVS14+1 G>A	G/G	G/G	Normal
ERCC2	Lys751Gln	Lys/Lys	Lys/Gln	
IL10	G-1082A	G/G	A/A	Reducida
MTHFR	C677T	C/C	C/T	Intermedia
TNF	G-308A	G/G	G/A	Normal
TYMS	Delección 3'-UTR 6 pb	-	del 6pb/ins 6pb	
VKORC1	G-1639A	G/G	G/G	

Leyenda

Actividad normal	Actividad intermedia	Actividad reducida	Actividad aumentada
------------------	----------------------	--------------------	---------------------

WT= wild type; representa el valor de referencia para genotipo.

OBSERVACIONES

- Los resultados obtenidos proceden exclusivamente de información genética. La respuesta a los fármacos se ve afectada por otros factores como la edad, sexo, peso, altura, tratamientos concomitantes, enfermedades, etc.
- Las decisiones sobre el tratamiento quedan a criterio del médico que siempre realizará una evaluación integral del paciente.

COMENTARIOS

Firma:

Responsable Laboratorio de Diagnóstico Genético
 Progenika Biopharma
pharmachip@progenika.com

Firmado Dr. Diego Tejedor

ANEXO 11. Informe Farmacogenético realizado por el Investigador

 <p>Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada</p>	<p>1er. Apellido _____ Nombre _____</p> <p>2º Apellido _____ <input type="text"/></p> <p>Edad _____ Nº de Historia Clínica _____</p> <p>Servicio _____ Cama _____</p>																																							
	<p>NOMBRE DEL DOCUMENTO CONSEJO FARMACOGENÉTICO-SFH</p>																																							
<p>INFORME SOBRE CONSEJO FARMACOGENÉTICO SOLICITADO</p>																																								
<p>NHC: XXXX SERVICIO SOLICITANTE: FARMACIA MÉDICO RESPONSABLE: DR. XXXXXXXX TRATAMIENTO FARMACOTERAPEUTICO: ETANERCEPT, PREDNISONA, INDOMETACINA, TRAMADOL, PARACETAMOL, PANTOPRAZOL, CALCIO.</p>																																								
<p>GENOTIPADO Y POLIMORFISMOS DE ENZIMAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO:</p>																																								
<p>ESTUDIO FARMACOGENÉTICO <input checked="" type="checkbox"/> INVESTIGACIÓN <input type="checkbox"/> ENSAYO CLÍNICO <input type="checkbox"/> CLÍNICO</p>																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>GENOTIPADO DE ENZIMAS*</th> <th>RESULTADOS</th> <th>ACTIVIDAD FENOTIPO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> CYP1A2</td> <td><input type="checkbox"/> *1F/*1F</td> <td>AUMENTADO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> CYP3A4</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NORMAL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> CYP2D6</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NORMAL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> CYP2C9</td> <td><input type="checkbox"/> *2/*3</td> <td>REDUCIDO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> CYP2C19</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NORMAL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> MTHFR (C677T)</td> <td><input type="checkbox"/> T/T</td> <td>REDUCIDO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> MTHFR (A1298G)</td> <td><input type="checkbox"/> A/A</td> <td>NORMAL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> RFC-1 A80G</td> <td><input type="checkbox"/> G/G</td> <td>REDUCIDO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> NAT2</td> <td><input type="checkbox"/> *4B/*5B</td> <td>NORMAL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> MDRI (Pgp, EXON 26, C3435T)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NORMAL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> IL 10 (A-592C)</td> <td><input type="checkbox"/> G/G</td> <td>REDUCIDO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> TNF α</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NORMAL</td> </tr> </tbody> </table>	GENOTIPADO DE ENZIMAS*	RESULTADOS	ACTIVIDAD FENOTIPO	<input type="checkbox"/> CYP1A2	<input type="checkbox"/> *1F/*1F	AUMENTADO	<input type="checkbox"/> CYP3A4	<input type="checkbox"/>	NORMAL	<input type="checkbox"/> CYP2D6	<input type="checkbox"/>	NORMAL	<input type="checkbox"/> CYP2C9	<input type="checkbox"/> *2/*3	REDUCIDO	<input type="checkbox"/> CYP2C19	<input type="checkbox"/>	NORMAL	<input type="checkbox"/> MTHFR (C677T)	<input type="checkbox"/> T/T	REDUCIDO	<input type="checkbox"/> MTHFR (A1298G)	<input type="checkbox"/> A/A	NORMAL	<input type="checkbox"/> RFC-1 A80G	<input type="checkbox"/> G/G	REDUCIDO	<input type="checkbox"/> NAT2	<input type="checkbox"/> *4B/*5B	NORMAL	<input type="checkbox"/> MDRI (Pgp, EXON 26, C3435T)	<input type="checkbox"/>	NORMAL	<input type="checkbox"/> IL 10 (A-592C)	<input type="checkbox"/> G/G	REDUCIDO	<input type="checkbox"/> TNF α	<input type="checkbox"/>	NORMAL	
GENOTIPADO DE ENZIMAS*	RESULTADOS	ACTIVIDAD FENOTIPO																																						
<input type="checkbox"/> CYP1A2	<input type="checkbox"/> *1F/*1F	AUMENTADO																																						
<input type="checkbox"/> CYP3A4	<input type="checkbox"/>	NORMAL																																						
<input type="checkbox"/> CYP2D6	<input type="checkbox"/>	NORMAL																																						
<input type="checkbox"/> CYP2C9	<input type="checkbox"/> *2/*3	REDUCIDO																																						
<input type="checkbox"/> CYP2C19	<input type="checkbox"/>	NORMAL																																						
<input type="checkbox"/> MTHFR (C677T)	<input type="checkbox"/> T/T	REDUCIDO																																						
<input type="checkbox"/> MTHFR (A1298G)	<input type="checkbox"/> A/A	NORMAL																																						
<input type="checkbox"/> RFC-1 A80G	<input type="checkbox"/> G/G	REDUCIDO																																						
<input type="checkbox"/> NAT2	<input type="checkbox"/> *4B/*5B	NORMAL																																						
<input type="checkbox"/> MDRI (Pgp, EXON 26, C3435T)	<input type="checkbox"/>	NORMAL																																						
<input type="checkbox"/> IL 10 (A-592C)	<input type="checkbox"/> G/G	REDUCIDO																																						
<input type="checkbox"/> TNF α	<input type="checkbox"/>	NORMAL																																						
<p>Los resultados entregados no pueden ser utilizados como diagnóstico, solo forman parte del proyecto de investigación. Existen diversas formas en las que la respuesta y/o toxicidad de los fármacos pueda ser modificada, por lo que estos resultados deben ser interpretados en el contexto actual del paciente y no son concluyentes.</p>																																								
<ul style="list-style-type: none"> • Al analizar la farmacogenética del paciente, encontramos que presenta una alteración en el metabolismo de segunda fase (NAT2). • Presenta una alteración en el metabolismo de Metotrexato (MTHFR 677) y RFC-1 80 que podría afectar a la aparición de RAM. • Con respecto a los marcadores de antiTNF, no hay marcadores que predigan claramente la efectividad y/o inefectividad del fármaco (IL-10 intermedia y TNF normal) 																																								
<p>UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA-SFH-HUVN Contacto: Dra. Margarita Aguilera Gómez maguiler@ugr.es Farmacéutico Cristián Plaza jplaza@uc.cl</p>																																								

ANEXO 12. Informe del Médico Especialista



Hospital Universitario
Virgen de las Nieves

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Consultas Externas

REUMATOLOGIA.

Nº Historia:

Apellidos:
Nombre:
Domicilio:
Población: GRANADA
Provincia: GRANADA
C.P.:

Fecha de nacimiento: 21/03/1953 Sexo MUJER Nº Registro:
Nº S. Social: Fecha de Consulta: Fecha de emisión 10/02/2011

Paciente de 56 a. , diagnosticada en nuestra consulta de AR sero + . y DM tipo II . en tratamiento con terapia biológica Etanercept y FAME , que en el mes de octubre tuvo un cuadro de infección respiratoria ,acompañado de disnea y que mejoró con broncodilatadores , las Rx , pone de manifiesto la calcificación Aortica , el aumento de la trma pulmonar , con imagés de fibrosis.Se encuentra mejor desde el punto de vista articular periférico , lo que mas le molesta son la cadera derecha , al andar y estar de pie presentando en la Rx un pinzamiento y esclerosis acetabular. No tiene signos inflamatorios. La movilidad de la coxofemoral derecha esta conservada. Actualmente NAD: 4 . NAT : 0. PCR de 0.2. FR de 23. VS de 9. Ferritina 22.. Glucemia de 76. Glucosuria negativa. Hace la dieta. Anti CCP 76. Inmunoglobulinas normales.

EVA 50. DAS28:3.15.

No crepitantes en bases.

DMO de junio de este año normal. La radiología es compatible con las lesiones que ya habíamos descrito.

En cuanto al tratamiento aconsejamos : Dado que nos ha llegado el estudio genético de farmacia y presenta una predisposición a efectos adversos al metrotexate , cambiamos de FAME Perder peso. Tomar alimentos ricos en calcio , leche , derivados y pescado azul. No entrar en cámara frigorífica. Está pendiente de intervención de prolapso de vejiga , por lo que hay que tener en cuenta que como mínimo hay que suspender el EMBREL 15 días antes (lo deseable es un mes) y no volverlo a retomar hasta pasado otro mes.

6 Metil prednisolona de 4 mgrs. se tomara 1 comp. a las 9 de la mañana.

Embrel de 50 jeringa precargada se pondra 1 subcutanea los miercoles de cada semana.

Leflunomida de 20 mgrs , se tomara 1 comp. a las 9 de la mañana diario.

Ideos unidia se tomara 1 sobre diario.

Acido folico se tomara 1 comp. juntos los martes de cada semana.

Diclofenaco retard de 75 mgrs. 1 en la cena.

Anagasta de 40 se tomara 1 en el desayuno..

Controles cada 2 meses de perfil hepatico.

Revisión en junio , previa realización de la analítica y TAC de torax, para descartar fibrosis, que se adjunta. que se adjunta . Controles de perfil hepatico cada 3 meses.

Un saludo.

Fdo.:

