

**TESIS DOCTORAL FACULTAD DE  
FARMACIA DE GRANADA**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**Polimorfismos genéticos en FCGR3A y FCGR2A  
como marcadores de respuesta en las nuevas  
dianas terapéuticas  
en Artritis Reumatoide.**

**Alberto Jiménez Morales**

**GRANADA, ENERO 2019**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Alberto Jiménez Morales  
ISBN: 978-84-1306-110-8  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/54812>

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

TESIS DOCTORAL

**Polimorfismos genéticos en FCGR3A y FCGR2A  
como marcadores de respuesta en las nuevas  
dianas terapéuticas  
en Artritis Reumatoide.**

Tesis presentada por Alberto Jiménez Morales para optar al grado de Doctor.

**Director:**

Dr. Juan Enrique Martínez de la Plata

GRANADA,ENERO 2019





El doctorando / *The doctoral candidate* [Alberto Jiménez Morales] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [ Juan Enrique Martínez de la plata]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado poreldoctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta dondenuestroconocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechosdeotrosautoresasercitados,cuandosehanutilizadosusresultadosopublicaciones.

*Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by thedoctoralcandidateunderthedirectionofthethesis supervisor/sand,asfarasourknowl edgereaches,in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their resultsor publications have been used) have beenrespected.*

Lugar y fecha / Place anddate:

Granada a 23 de Noviembre de2018

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s;*

Doctorando / *Doctoralcandidate:*





# AGRADECIMIENTOS

---







# COMUNICACIONES

---



## **Artículos**

A Jiménez. Línea estratégica 1: Nuevas tecnologías Farm Hosp. 2011;35 (Supl 1):2-7

Alarcón-Payer C, Jiménez-Morales A, Aguar Fernández M, Rodríguez FernándezMJ, Calleja Hernández MA. Hospitalización domiciliaria y hospital de día como medidas de mejora de adherencia Ars Pharm 2010; 51. Suplemento 3: 233-241.

Carolina Alarcón-Payer, Alberto Jiménez-Morales, Ana Del Saz Caracuel, Miguel Ángel Calleja Hernández. Effectiveness And Safety Of Sodium Oxybate In Narcolepsy-Cataplexy Syndrome. Eur J Hosp Pharm doi:10.1136/ejhpharm-2012-000122

C. García Collado\*, A. Madrid Paredes, A. Jiménez Morales, M. Á. Calleja Hernández. Mejoras en las consultas de pacientes externos tras la implantación de un robot automático de dispensación. Farm Hosp. 2012;36(6):525-530

Maria s. Legnoverde. Ignacio Jimenez Morales. Alberto Jimenez Morales. Modified silica matrices for controlled release of cephalexin. Medical Chemistry.

R. López-Sepúlveda, C. Fernández-López, C. García Collado, A. Jiménez Morales, C. Valencia Soto y M. Á. Calleja Hernández. Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual. Farm Hosp. 2014;38(1):44-49

Ríos-Tamayo R, Martín-García A, Alarcón-Payer C, Sánchez-Rodríguez D, de la Guardia AMDVD, García Collado CG, Jiménez Morales A, Jurado Chacón M, Cabeza Barrera J. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: design, development and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2017

Carrera-Hueso FJ, García-Collado C, Jiménez-Morales A. Fast-track drug approval schemes. Eur J Clin Pharm 2017; 19(3):155-6.

Puig, Notario, Jiménez-Morales, Moreno-Ramírez, López-Ferrer, Gozalbo, Prades, Lizán, Blanch C6. Secukinumab is the most efficient treatment for achieving clear skin in psoriatic patients: a cost-consequence study from the Spanish National Health Service. J Dermatolog Treat. 2017 Nov;28(7):623-630. doi: 10.1080/09546634.2017.1364687. Epub 2017 Oct 5.

Alberto Jiménez Morales PharmD1, Mar Maldonado-Montoro PhD1, Juan Enrique Martínez de la plata PhD2, Cristina Pérez Ramírez PhD1,3, Abdelali daddaoua PhD3, Carolina Alarcón Payer PhD1, Manuela Expósito Ruiz MSc4, Carlos García Collado PharmD1. FCGR2A/FCGR3A Gene polymorphisms and clinical variables as predictors of response to Tocilizumab and Rituximab in patients with Rheumatoid Arthritis. The journal of clinical pharmacology 2018.

## **Comunicación Oral.**

Jiménez morales A, Maldonado Montoro MDM. Protocolización de la terapia biológica en psoriasis en función de la predisposición genética del paciente a desarrollar enfermedad

inflamatoria intestinal. Congreso nacional de dermatología y venereología celebrado en Palma de Mallorca del 9 al 12 de mayo de 2018.

### **Comunicaciones a Congresos**

MM Maldonado Montoro, A Jiménez Morales. Clinical predictors of response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. 22 th EAHP Congress in Cannes, France, 2017.

Alberto Jiménez Morales, Carolina Alarcón Payer, Nabil. Prediction of renal toxicity of tenofovir and follow up in liver transplant patient with de novo hepatitis B previously treated with adefovir. Congreso Americano de Farmacia Hospitalaria (ASHP) 2012.

### **Capítulos de libro**

K. Rojo, Jiménez Morales A, MA Domingo, MA Calleja Hernández. Taller de casos clínicos en Farmacia Hospitalaria. Artritis Reumatoide. ISBN; 978-84-691-7471-4.

A. Jiménez: Herramientas y habilidades 2015 para la Atención farmacéutica en pacientes con patologías víricas. Capítulo 11: estudios farmacogenéticos en pacientes con tratamiento antiviral. ISBN 978-84-606-8495-4.

# ÍNDICE

---



---

## ÍNDICE

1	RESUMEN	27
2	INTRODUCCIÓN	31
2.1	EPIDEMIOLOGÍA	31
2.2	FISIOPATOLOGÍA	31
2.3	DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	33
2.3.1	DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA	33
2.4	PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD	34
2.4.1	PARÁMETROS QUE MIDEN EL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA	34
2.4.2	CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA	35
2.4.3	EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD	36
2.4.4	EVALUACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL	36
3	TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	38
3.1	TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE.	40
3.1.1	INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL	41
3.1.2	NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS	42
3.2	VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA	43
4	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	50
5	OBJETIVOS	54
5.1	OBJETIVO PRINCIPAL	54
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
6	METODOLOGÍA	58
6.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	58
6.2	POBLACIÓN DIANA	58
6.3	ÁMBITO GEOGRÁFICO-TEMPORAL DEL ESTUDIO	58
6.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	58
6.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	58
6.6	VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS	59
6.7	VARIABLES RESPUESTA	59
6.8	VARIABLES GENÉTICAS	59
6.8.1	AISLAMIENTO Y CUANTIFICACIÓN DEL ADN	59

6.8.2	DETECCIÓN DE POLIMORFISMOS	60
6.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
7	RESULTADOS	65
7.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.	65
7.2	EFFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	68
7.2.1	TOCILIZUMAB	68
7.2.2	RITUXIMAB	68
7.3	PERFILES GENÉTICOS DE LOS PACIENTES	70
7.4	PREDICTORES DE RESPUESTA A TOCILIZUMAB	71
7.4.1	PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 6 MESES	71
7.4.2	PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 12 MESES	72
7.4.3	PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 18 MESES	74
7.5	PREDICTORES DE RESPUESTA A RITUXIMAB	87
7.5.1	PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 6 MESES	87
7.5.2	PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 12 MESES	88
7.5.3	PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 18 MESES	89
8	DISCUSIÓN	104
9	CONCLUSIONES	112
10	REFERENCIAS	117
11	ANEXOS	125
11.1	Hoja de Información al Paciente (ANEXO 1)	125
11.2	Consentimiento Informado (ANEXO 2)	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
11.3	Certificado comité de ética (ANEXO 3)	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Actividad de la enfermedad según DAS28 y SDAI.

Tabla 2. Respuesta EULAR al tratamiento según DAS28.

Tabla R1. Características clínicas y demográficas de pacientes tratados con TCZ.

Tabla R2. Características clínicas y demográficas de los pacientes tratados con RTX.

Tabla R3. Efectividad clínica del tratamiento con TCZ y RTX a los 6, 12 y 18 meses.

Tabla R4. Distribución de frecuencias de polimorfismos genéticos y equilibrio Hardy-Weinberg.

Tabla R5. Predictores de respuesta al tratamiento con Tocilizumab (análisis multivariante).

Tabla R6. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con respuesta EULAR a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Tabla R7. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con remisión a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Tabla R8. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con LDA a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Tabla R9. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con Variación del DAS28 a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Tabla R10. Predictores de respuesta al tratamiento con Rituximab (análisis multivariante).

Tabla R11. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con respuesta EULAR a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

Tabla R12. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con remisión a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

Tabla R13. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con LDA a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

Tabla R14. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con Variación del DAS28 a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

## **FIGURAS**

Figura 1: Algoritmo terapéutico de la AR.

## **ABREVIATURAS**

**ACR:** American College of Rheumatology  
**ADCC:** Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos  
**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos  
**AR:** Artritis Reumatoide  
**ACPA:** anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados  
**CDAI:** Clinical Disease Activity Index  
**CDC:** citotoxicidad dependiente del complemento  
**Células NK:** células natural killer  
**CTLA-4:** Dominio extracelular del antígeno 4  
**DAS28:** 28-joint DAS; EULAR: European League Against Rheumatism  
**EULAR:** European League Against Rheumatism  
**EVA:** escala visual analógica  
**FAMEs:** Fármacos modificadores de la enfermedad  
**Fc:** fragmento constante  
**FR:** Factor Reumatoide  
**GC:** glucocorticoides  
**GM-SCF:** Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos  
**GWAS:** Genome-wide association study  
**HAQ:** Health Assessment Questionnaire  
**IgG:** Inmunoglobulina G  
**IL:** Interleuquina  
**LDA:** Baja actividad de la enfermedad  
**LFN:** Leflunomida  
**MTX:** Metotrexato  
**NAT:** Número de articulaciones tumefactas  
**NAD:** Número de articulaciones dolorosas  
**PCR:** Proteína C reactiva  
**SDAI:** Simplified Disease Activity Index  
**SSZ:** Sulfasalazina  
**TCZ:** Tocilizumab  
**TB:** Terapia biológica  
**TNF:** Factor de Necrosis Tumoral  
**TNFi:** inhibidor del factor de necrosis tumoral  
**TNFR:** receptor del TNF  
**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

# RESUMEN

---



## 1 RESUMEN

El objetivo de este estudio fue investigar la influencia de factores clínicos, bioquímicos y los SNP rs396991y rs1801274, en la respuesta EULAR, remisión, baja actividad de la enfermedad (LDA) y variación del DAS28 a Rituximab (RTX) y Tocilizumab(TCZ). Se realizó un estudio de cohortes ambispectivo observacional en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide (AR) en tratamiento con TCZ o RTX durante 6, 12 y 18 meses.

En pacientes tratados con TCZ, el análisis multivariante mostró que la variable independiente naive a terapia biológica (TB) se asoció a los 6 meses con respuesta EULAR satisfactoria (OR: 13.666, IC 95: 2.669, 69.974;  $p=0.002$ ), mayor remisión (OR: 3.754; IC95%:1.195-11.795;  $p=0.024$ ), y mayor variación del DAS28 ( $B=-1.118$ , IC95%: -1.736, -0.640  $p<0.001$ ); a los 12 meses mejor respuesta EULAR (OR: 8.246; IC<sub>95%</sub>: 1.541, 44.125,  $p=0.014$ ), remisión (OR: 12.732, IC<sub>95%</sub>: 2.750, 58.952,  $p=0.001$ ); y a los 18 meses mayor remisión (OR: 4.745; IC95%: 1.378-16.341;  $p= 0.014$ ) y Low disease Activity (LDA) (OR: 7.868; IC<sub>95%</sub>: 0.965, 64.179;  $p=0.054$ ). La edad temprana en el diagnóstico se asoció con respuesta EULAR satisfactoria a los 6 y 12 meses (OR: 0.939, IC 95: 0.895, 0.985  $p=0.010$ ) (OR:0.949; IC<sub>95%</sub>: 0.901, 1.000;  $p=0.051$ ), y mayor remisión a los 6 y 18 meses (OR: 0.961; IC<sub>95%</sub>:0.923-0.999;  $p=0.044$ ) (OR: 0.947; IC<sub>95%</sub>: 0.906-0.990,  $p= 0.016$ ). Una menor edad de inicio con TCZ se asoció a los 18 meses con respuesta EULAR satisfactoria (OR: 0.948; IC<sub>95%</sub>: 0.902, 0.997;  $p= 0.039$ ) y mayor variación del DAS28 a los 6 y 18 meses ( $B=-0.033$ , IC<sub>95%</sub>: -0.053, -0.013,  $p=0.001$ ) ( $B=-0.020$ , IC<sub>95%</sub>: -0.036, -0.004;  $p=0.013$ ). El valor basal elevado de NAT se asoció con respuesta EULAR satisfactoria a los 18 meses (OR: 1.171; IC<sub>95%</sub>: 0.972, 1.412;  $p= 0.097$ ) y mayor LDA para un valor basal elevado de NAD a los 6 meses (OR: 0.933; IC<sub>95%</sub>: 0.859, 1.014;  $p= 0.101$ ). La administración subcutánea de TCZ se relacionó con una mayor remisión a los 6 meses (OR: 2.921; IC<sub>95%</sub>: 0.916-9.318;  $p=0.070$ ), y mayor LDA a los 12 meses (OR: 6.362; IC<sub>95%</sub>: 0.784, 51.651;  $p=0.083$ ). El menor número de TB previas a TCZ se relacionó con una mayor LDA a los 6 meses (OR: 0.573; IC<sub>95%</sub>: 0.391, 0.841;  $p=0.004$ ). La positividad al factor reumatoide (FR) se relacionó con respuesta EULAR a los 18 meses (OR: 3.719; IC<sub>95%</sub>: 1.142, 12.113,  $p=0.029$ ). Un valor basal elevado de DAS28 se relacionó con una mayor variación del DAS28 a los 6, 12 y 18 meses ( $B=0.555$ , IC<sub>95%</sub>: =0.264, 0.846,  $p=<0.001$ ) ( $B=1.006$ , IC<sub>95%</sub>: 0.833, 1.179,  $p<0.001$ ) ( $B=0.807$ , IC<sub>95%</sub>: 0.626, 0.988,  $p<0.001$ ) respectivamente. Un valor basal elevado de EVA (escala visual analógica) ( $B=0.015$ , IC95%: 0.000, 0.029,  $p=0.045$ ) y de VSG (velocidad sedimentación globular) ( $B=0.020$ , IC<sub>95%</sub>: 0.007, 0.032,  $p=0.002$ ) se relacionó con una mayor variación del DAS28 a los 6 meses. Los

pacientes portadores del genotipo TT del rs396991 del gen FCGR3A ( $OR_{TT/GT-GG}$ : 5.075;  $IC_{95\%}$ : 1.207-21.338;  $p=0,027$ ) tuvieron mejor respuesta EULAR satisfactoria a los 12 meses.

En pacientes tratados con RTX, el análisis multivariante mostró que la presencia del genotipo TT del rs1801274 del gen FCGR2A se asoció a los 6 meses con respuesta EULAR satisfactoria ( $OR_{TT/CT-CC}$ : 4.861,  $IC_{95\%}$ : 1.119, 21.125,  $p=0.035$ ) y una mayor remisión de la enfermedad ( $OR$ : 10.625;  $IC_{95\%}$ : 1.070, 105.475;  $p=0.044$ ); a los 12 meses con respuesta EULAR satisfactoria ( $OR_{TT/CT-CC}$ : 4.667;  $IC_{95\%}$ : 0.903-24.120;  $p=0,066$ ) y una mayor variación del DAS28 ( $B= 0.782$ ,  $IC_{95\%}$ : -0.150, 1.715,  $p= 0.098$ ); y a los 18 meses con respuesta EULAR satisfactoria ( $OR= 2.487$ ,  $IC_{95\%}$ : 0.357, 17.316,  $p= 0.357$ ) y mayor variación del DAS28 ( $B_{TT/CT-CC}= 1.414$ ,  $IC_{95\%}$ : 0.195, 2.632,  $p= 0.025$ ). Un valor basal bajo de EVA se relacionó a los seis meses con remisión ( $OR$ : 0.940;  $IC_{95\%}$ : 0.891, 0.992,  $p=0.025$ ), LDA ( $OR$ : 0.965;  $IC_{95\%}$ : 0.934, 0.996;  $p=0.029$ ), y a los 12 meses con LDA ( $OR$ : 0.954;  $IC_{95\%}$ : 0.912-0.997;  $p=0.035$ ). Un valor basal elevado de DAS28 se asoció con una mayor variación del DAS28 a los 6, 12 y 18 meses ( $B=0.687$ ,  $IC_{95\%}$ : 0.343, 1.031,  $p<0.001$ ) ( $B=0.564$ ,  $IC_{95\%}$ : 0.206, 0.922,  $p=0.003$ ) ( $B= 0.793$ ,  $IC_{95\%}$ : 0.165, 1.420,  $p= 0.016$ ). El valor basal bajo de VSG se vinculó con mayor variación del DAS28 a los 6 meses ( $B=-0.017$ ,  $IC_{95\%}$ : -0.035, 0.002,  $p=0.077$ ) y 18 meses ( $B= -0.029$ ;  $IC_{95\%}$ : -0.061, 0.002,  $p= 0.068$ ). Hubo mayor remisión a los 12 meses en los pacientes con un menor número de TB previos a RTX ( $OR$ : 0.206;  $IC_{95\%}$ : 0.039-1.101;  $p=0.065$ ). El valor basal elevado de NAT se asoció con remisión a los 18 meses ( $OR$ : 1.465,  $IC_{95\%}$ : 0.987, 2.172,  $p= 0.058$ ). La presencia del alelo G en el rs396991 del gen FCGR3A se relacionó con LDA ( $OR_{GG-GT/TT}$ : 4.904,  $IC_{95\%}$ : 0.844, 28.488,  $p= 0.077$ ) y con mayor variación del DAS28 ( $B_{TT/GT-GG}= -1.083$ ,  $IC_{95\%}$ : -1.984, -0.183,  $p= 0.021$ ) a los 18 meses. La positividad aACPA al inicio del tratamiento fue mayor en los pacientes con una mayor variación del DAS28 ( $B= 0.942$ ,  $IC_{95\%}$ : -0.150, 2.035,  $p= 0.087$ ) a los 18 meses.

En conclusión, los pacientes con AR tratados con RTX respondieron mejor al tratamiento aquellos que portaban el genotipo 158VV FCGR3A y FCGR2A 131HH, tuvieron un menor número de TB previas, ACPA positivo, un valor basal bajo de VSG y EVAp, mientras que se asoció con buena respuesta a TCZ el ser portador del genotipo 158FF FCGR3A, tener un valor basal de DAS28 elevado, la administración subcutánea del fármaco, una edad de inicio de tratamiento menor y que el paciente sea naive a TB al inicio del tratamiento con TCZ.

# INTRODUCCIÓN

---



## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica, que fundamentalmente afecta a las pequeñas articulaciones diartrodiales de pies y manos, aunque pueden verse afectadas todas las articulaciones. Tiene una prevalencia global de 0.24% (CI<sub>95%</sub>:0.23-0.25%), que ha cambiado poco desde 1990 a 2010 [1]. La prevalencia estimada en España es de 0.5% (CI<sub>95%</sub>: 0.25-0.85%) [2].

### 2.2 FISIOPATOLOGÍA

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune sistémica y crónica. Es la poliartritis inflamatoria más común del adulto, que afecta cerca del 1 % de la población mundial. Esta enfermedad predomina más en mujeres que en hombres, se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años de edad, y conlleva a una gran discapacidad del paciente, de modo que tras 1 y 3 años de enfermedad, el 33 y el 40 % de los pacientes, respectivamente, presentan reducción de la capacidad laboral que generan costos relevantes al sistema de salud, los cuales pueden reducirse cerca de un 20 % con el control temprano e inicio de rehabilitación de la enfermedad.<sup>[3]</sup>

El desencadenante del proceso autoinmune puede ser una proteína viral o un antígeno endógeno, de los cuales se han identificado actualmente, proteínas citrulinadas, glicoproteína del cartílago humano 39 (YKL-40) y proteínas de unión de cadena pesada, que podrían estar relacionados con el desarrollo de AR[4].

En el desarrollo de la inflamación de la AR se distinguen 3 fases:

- ✓ La primera fase (de inflamación sinovial y perisinovial) se caracteriza por edema del estroma sinovial, lo que produce eminencias o proyecciones vellosas hacia la cavidad (hipertrofia vellosa), proliferación de células sinoviales dispuestas en 6 a 9 capas (normalmente se disponen en 1 a 3 capas), gran infiltración de células inmunitarias: linfocitos, que pueden disponerse a manera de folículos linfáticos (cuerpos de Allison-Ghormley), células plasmáticas, monocitos y macrófagos y escasos leucocitos, exudado fibrinoso en la superficie sinovial y, en menor grado en el estroma. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes, daño de pequeños vasos que consiste en

tumefacción endotelial, engrosamiento de la pared, infiltración de algunos leucocitos, trombosis y hemorragias perivasculares y microfocos de necrosis.

- ✓ La segunda fase (de proliferación o de desarrollo de pannus), responde a la de persistencia de la inflamación la cual conlleva a desarrollar tejido de granulación abundante, llamado pannus, que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago. El daño del cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por 2 mecanismos: desarrollo de tejido de granulación junto a proliferación de células sinoviales con destrucción directa del cartílago articular, así como liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos, proteasas ácidas y neutras, colagenasas y enzimas proteolíticas capaces de fragmentar proteoglicanos y fibras colágenas. La prostaglandina PGE2, sintetizada por la sinovial afectada, tiene una función importante en la resorción ósea, así como las enzimas del líquido sinovial.
- ✓ En la tercera fase (de fibrosis y anquilosis), se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido de granulación producido en la segunda fase se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). En esta etapa son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos.

Entre las manifestaciones extraarticulares visibles en esta fase se encuentran la presencia de nódulos reumatoideos en el tejido subcutáneo y periarticular en el 20 a 25 % de los casos, y menos frecuentemente, en vísceras. También puede observarse alveolitis fibrosante, que puede llegar hasta el pulmón en panal de abejas, así como angeítis de pequeños vasos que puede producir púrpura, úlceras isquémicas cutáneas, neuropatía periférica, escleritis, conjuntivitis y uveítis. El síndrome de Felty se corresponde con una AR y angeítis, linfadenopatía, esplenomegalia y leucopenia. Puede existir presencia de pericarditis y endocarditis, compromiso renal (glomerulonefritis focal y segmentaria, nefropatía extramembranosa por tratamiento con sales de oro, nefritis intersticial por analgésicos) y amiloidosis secundaria.

## 2.3 DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad para evitar lesiones en el cartílago y hueso. Lo más característico de la enfermedad es la cronicidad y la destrucción articular y ambas tardan un tiempo en manifestarse. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de controlar la inflamación y el daño estructural; es lo que se conoce como ventana de oportunidad[5].

### 2.3.1 DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA.

Los criterios ACR de 1987 han demostrado una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y clasificación de pacientes con enfermedad avanzada pero no en el diagnóstico precoz. Su sensibilidad varía del 75-95% y su especificidad del 73-95%. Son 7 criterios de los que el paciente debe ser positivo a 4 para ser diagnosticado de la enfermedad:

1. Rigidez matutina de más de una hora.
2. Artritis de 3 o más articulaciones.
3. Artritis de las articulaciones de las manos.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos reumatoideos.
6. Presencia de FR.
7. Alteraciones radiológicas compatibles.

Los criterios 1 a 4 deben estar presentes al menos durante 6 semanas y los criterios 2,3,4 deben ser objetivados por el médico.

En la actualidad para el diagnóstico y clasificación de pacientes se utilizan los criterios EULAR/ACR 2010 [6]. En los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 desaparece la valoración de la rigidez matinal, así como el compromiso de las manos y la simetría. Los nódulos reumatoideos también dejan de formar parte de la misma ya que se consideran manifestaciones tardías y se excluyen asimismo las lesiones radiológicas (su presencia hace diagnóstico de AR). Por otro lado, los nuevos criterios consideran la valoración de nuevos grupos articulares, como hombros y caderas se incorporan y ponderan a los marcadores serológicos (factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA)), introduciendo además los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)).

Otra diferencia importante a señalar es la duración de los síntomas. En los criterios ACR 1987 era indispensable la persistencia temporal de los síntomas para establecer el diagnóstico de AR, mientras que, en esta nueva clasificación, la duración forma parte de un punto individual, no necesariamente excluyente. Con los nuevos criterios, la clasificación de los pacientes está basada en un algoritmo de puntuación basado en 4 categorías A-D; de las que se necesita una puntuación  $\geq 6$  para que un paciente tenga AR definida.

## 2.4 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento de la AR deberán apoyarse en la valoración sistemática de un conjunto de parámetros que permitan evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional y de daño estructural residual. Se recomienda utilizar formularios específicos que facilitan la recogida sistemática de datos [7].

### 2.4.1 PARÁMETROS QUE MIDEN EL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA

- ✓ Número de articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT). Se recomienda hacer un mínimo recuento de 28 articulaciones.
- ✓ Evaluación del dolor de forma independiente por el médico y el enfermo. Se recomienda utilizar una escala analógica visual (EVA) horizontal de 10 cm, dividida mediante marcas verticales en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, y en los extremos se indicará ningún dolor (0) y máximo dolor (10).
- ✓ Reactantes de fase aguda (RFA); Proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de sedimentación globular (VSG). Tienen una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad encontrándose elevados, especialmente la PCR, de forma mantenida en el peor pronóstico de la enfermedad. La VSG tiene la ventaja de ser más económica y estar disponible en cualquier laboratorio, y el inconveniente su escasa especificidad, pues sus valores se modifican por factores independientes de la inflamación articular.
- ✓ Índices de actividad compuestos:
  - DAS (Disease Activity Score) basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), la velocidad de sedimentación globular y valoración global del paciente, recomendado por la EULAR, con una escala de 0-9.4.

$$DAS28 = 0,56(\sqrt{NAD28}) + 0,28(\sqrt{NAT28}) + 0,70(\ln VSG) + 0,014 (EGP)$$

- SDAI (Simplified Disease Activity Index) se calcula mediante una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl, con una escala de 0-86. Existen modificaciones del SDAI, en particular una en el que se incluye la VSG, el Clinical Disease Activity Index (CDAI) con una escala de 0-76.

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

- ✓ Parámetros bioquímicos orientativos de la actividad de la enfermedad:
  - FR:1/80 ó  $\geq 60$  UI por nefelometría, se asocia al desarrollo de erosiones. Las manifestaciones extra-articulares se asocian a seropositividad del FR.
  - ACPA: su presencia se considera factor predictivo de persistencia de la artritis y de aparición de erosiones.

#### 2.4.2 CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA

**Tabla 1. Actividad de la enfermedad según DAS28 y SDAI[8]**

	<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>DAS28</b>	<b>Remisión</b>	<b>&lt; 2.4</b>
	<b>Baja Actividad</b>	<b>&lt; 3.6</b>
	<b>Actividad Moderada</b>	<b>3.6 &lt; das28 &lt; 5.5</b>
	<b>Actividad Alta</b>	<b><math>\geq 5.5</math></b>
<b>SDAI</b>	<b>Remisión</b>	<b>&lt; 3.3</b>
	<b>Baja Actividad</b>	<b>&lt; 11</b>
	<b>Actividad Moderada</b>	<b>11 &lt; SDAI &lt; 26</b>
	<b>Actividad Alta</b>	<b><math>\geq 26</math></b>

La ACR considera remisión clínica cuando durante un periodo mínimo de 2 meses se cumplen al menos 5 de sus 6 criterios. Su utilidad clínica es baja pues utiliza 2 criterios no habituales en la evaluación de los pacientes.

Los criterios de respuesta EULAR tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta del ACR en los EC de pacientes con AR. Utilizan la escala de actividad de la enfermedad DAS28, que combina diferente información clínica en un único índice con el que puede clasificarse a los pacientes en diferentes categorías.

**Tabla 2. Respuesta EULAR al tratamiento según DAS28 [8]**

DAS28 actual	DISMINUCIÓN EN EL DAS28		
	> 1.2	1.2 – 0.6	< 0.6
< 3.2	<b>SATISFACTORIA</b>	<b>INSATISFACTORIA</b>	
3.2 – 5.1			
> 5.1			

### 2.4.3 EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD

Se recomienda evaluar la función física autopercebida mediante cuestionarios validados. El HAQ (Health Assessment Questionnaire) de 20 ítems (se puntúa en una escala de 0 a 3 graduada en pasos de 0,125) parece el más adecuado para su utilización en clínica. Actualmente, se considera que un cambio de dos pasos en la escala del HAQ, es decir, una variación de 0,25 puntos, equivaldría a un cambio real o clínicamente significativo[8].

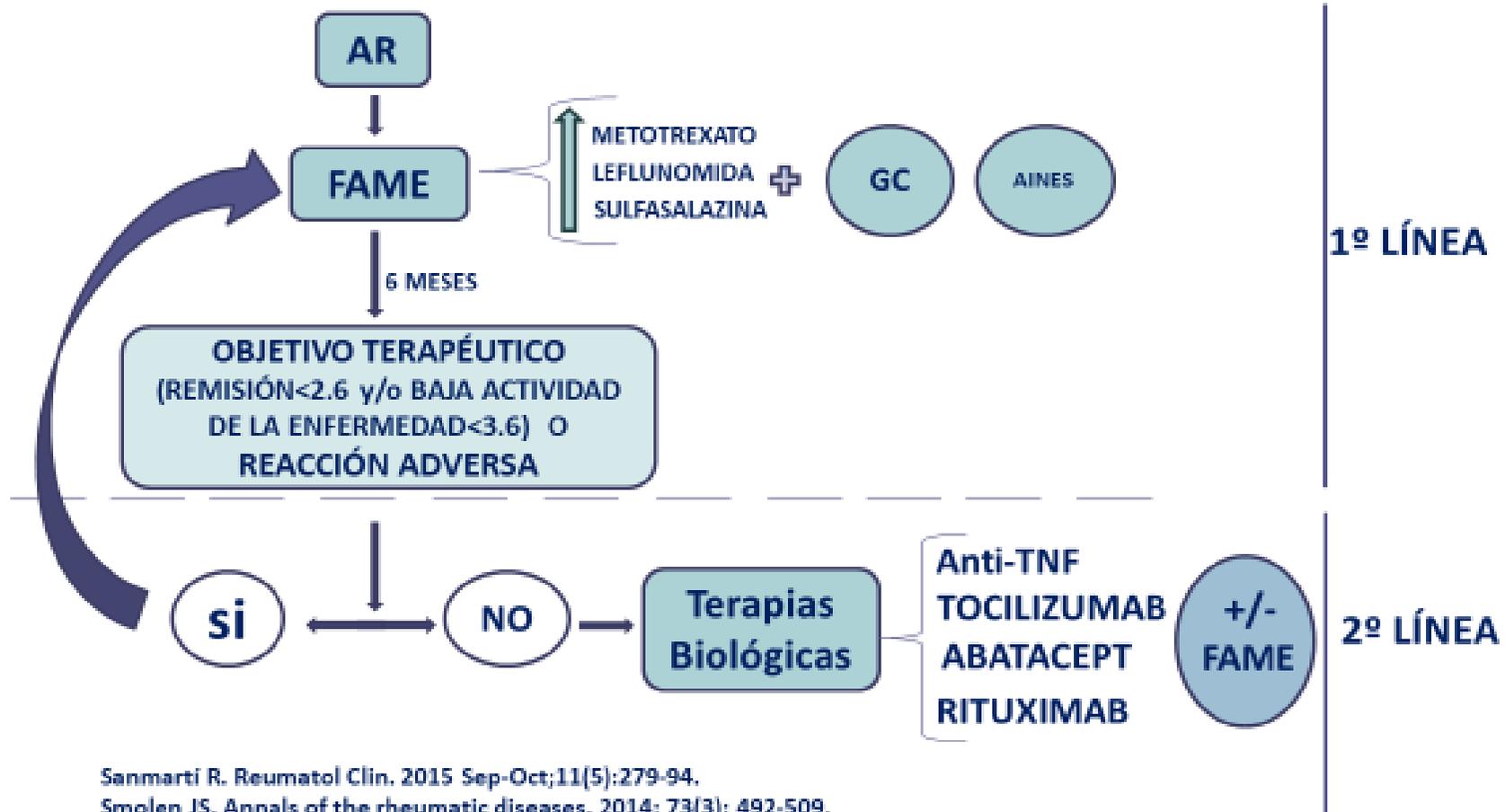
### 2.4.4 EVALUACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL

- ✓ Índices radiológicos; se recomienda realizar radiografías de manos, pies y tórax en la evaluación inicial; las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se estime oportuno.
- ✓ Ecografía; la ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico y seguimiento.

- ✓ La resonancia magnética (RM); es más sensible que el examen físico y la radiografía convencional para la detección de cambios articulares inflamatorios y destructivos en la AR temprana[8].

### 3 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

#### TRATAMIENTO DE LA AR



El tratamiento de la AR va dirigido a disminuir la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y todas sus consecuencias. En los tratamientos clásicos de la AR se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticoides que utilizan para aliviar los síntomas de la enfermedad y los fármacos que modifican el curso de la enfermedad (FAMES) como son el metotrexato (MTX), Leflunomida y Sulfasalazina. El comienzo temprano con estos fármacos mejora los síntomas y evolución de la enfermedad[9].

El mecanismo de acción de los AINEs consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa de tipo 1 constitutiva y 2 inducible. El uso de los AINEs se debe restringir para crisis o exacerbaciones de la propia enfermedad. También se contempla el uso de AINEs cuando se va a iniciar terapia con FAMES de forma que se pueden administrar concomitantemente durante 2-12 semanas. En ocasiones, puede prolongarse el tiempo de utilización conjunta hasta ajustar la dosis de FAMES[8]. No existe evidencia de superioridad de unos AINEs sobre otros, por lo que se recomienda seleccionar aquel fármaco que mejor se adapte a las posibles comorbilidades del paciente teniendo en cuenta la toxicidad gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepática. En determinadas circunstancias clínicas, algunos AINE pueden tener un perfil de seguridad más ventajoso, como puede ser el caso del Sulindaco en afectación renal, el Diflunisal o la Nabumetona en las hepatopatías crónicas o el Diclofenaco en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (ACOs). Los inhibidores selectivos de la isoenzima COX-2 de la ciclooxigenasa, o Coxibs no han demostrado tener un perfil de seguridad significativamente mejor que otros AINEs, salvo en la erosión gastrointestinal [10].

El mecanismo de acción de los corticoides consiste en la inhibición de la fosfolipasa A2, inhibición del factor de transcripción nuclear KB y la proteína AP-1. Esta inhibición regula la función de las citoquinas proinflamatorias como son el TNF (factor de necrosis tumoral) y IL1. También se ha visto que los corticoides interactúan con receptores de membrana no genómicos y segundos mensajeros intracelulares[11]. Los fármacos más prescritos son prednisona, prednisolona, metilprednisolona y deflazacort[12].

La efectividad de los corticoides es superior a los AINEs y al igual que estos se utilizan siempre en asociación de un FAMES. Se recomienda administrar matinalmente una dosis no superior a los 10mg al día de prednisona o equivalente con el fin de minimizar los efectos secundarios.

Dentro de los FAMES, los fármacos más usados son MTX, Leflunomida y Sulfasalazina.

El MTX es un fármaco antifolato, que inhibe la dihidrofolato reductasa. Esta enzima convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato, disminuyendo la acumulación de agentes tóxicos, y la concentración intracelular de glutatión y aumenta los niveles extracelulares de adenosina.

Todo ello hace que inhiba la proliferación celular del sistema inmunológico y tenga una actividad antiinflamatoria potente [13]. Se utiliza vía oral, subcutánea e intramuscular. Sus principales efectos secundarios son hepatotoxicidad, citopenia, úlceras bucales y neumonitis intersticial[14].

La Leflunomida es un fármaco inmunomodulador que inhibe competitivamente la Dihidroorotato Deshidrogenasa (DHOD), produciendo un efecto antiproliferativo. El principal efecto secundario que presenta es la toxicidad hepática junto con diarrea y aumento de la tensión arterial. Como consecuencia de su posible toxicidad hepática se desaconseja el uso concomitante con MTX, también hepatotóxico, dado que puede aumentar el riesgo de desarrollar toxicidad hepática con incremento de transaminasas [15, 16]. Su dosificación comienza con 100 mg/día durante 3 días y posteriormente 20 mg/día de forma continuada, aunque también se puede comenzar directamente con la dosis de 20 mg/día[17].

La Sulfasalazina persé no tiene actividad dado que es necesario que la flora bacteriana la metabolice liberando aminosalicílico y sulfapiridina, siendo este último el responsable de la actividad antirreumática. Su mecanismo de acción parece estar implicado en la inhibición de la función de los neutrófilos, reducción de los niveles de inmunoglobulinas e interfiere en la función de los linfocitos T, a través de la supresión de la activación del factor de transcripción NF-Kb [18]. Su dosificación es de 2-3 gr/día, vía oral [17].

### **3.1 TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE.**

En el grupo deTB se incluyen anticuerpos monoclonales Ig G obtenidos por tecnología de DNA recombinante que interactúan con diferentes dianas terapéuticas implicadas en el proceso inflamatorio que se desarrolla en la patología de la AR. En función de la diana con la que actúe encontramos cuatro grupos:

- ✓ TNFi.
- ✓ Anti CD20.
- ✓ Anti IL-6.
- ✓ Anti CTLA-4 (bloqueo señal coestimuladora necesaria para la activación del linfocito T).

La TB por su alto impacto económico y por la posibilidad de efectos secundarios a largo plazo no se recomiendan como terapia de inicio en AR. Los pacientes candidatos a recibir terapia biológica son aquellos en los que no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, definido como remisión de la enfermedad (DAS28<2.6) a los 6 meses de tratamiento, con al menos dos

FAMEs siendo uno de ellos MTX utilizado a dosis máximas (20-25mg semanales). También son candidatos a recibir TB aquellos pacientes en los que no se obtiene ninguna respuesta a los 3 meses o se han suspendido el tratamiento por efectos secundarios.

### 3.1.1 INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Su mecanismo de acción consiste en antagonizar el efecto biológico del TNF- $\alpha$  como citoquina fundamental que interviene en el proceso inflamatorio y ejerce su acción en la destrucción y reabsorción del tejido osteoarticular. Dentro de este grupo encontramos los siguientes fármacos:

- ✓ **Infliximab:** es un anticuerpo monoclonal IgG 1 quimérico humano derivado de ratón. Se administra por vía intravenosa 3mg/Kg, las semanas 0-2-4 y luego cada 8 semanas. Debido a su origen quimérico, es el de mayor inmunogenicidad dentro de este grupo. En los pacientes en los que comienza a disminuir el efecto terapéutico se puede aumentar la dosis de MTX o reducir el intervalo posológico a cada 4-6 semanas, o aumentar la dosis a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva [8, 19].
- ✓ **Adalimumab:** es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une específicamente al TNF. Se administra vía subcutánea 40 mg cada 2 semanas. Si no responde, primero se optimiza la dosis con MTX, en segundo lugar se puede reducir el intervalo de la inyección a 7-10 días [8, 19].
- ✓ **Etanercept:** es una proteína de fusión de la Fc de una IgG 1 y receptores solubles diméricos p55 y p75 de unión al TNF, compitiendo con los receptores de superficie celular, impidiendo la actividad biológica del TNF. Se administra vía subcutánea 25 mg dos veces por semana (a intervalos de 72-96 horas) o 50 mg/semana, administración subcutánea. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX[8, 19].
- ✓ **Golimumab:** es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$  humano, la soluble y la de transmembrana, impidiendo así la unión del TNF- $\alpha$  a sus receptores. Se administran por vía subcutánea 50 mg cada mes. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX[8, 19].
- ✓ **Certolizumab pegol:** neutraliza de forma selectiva el TNF $\alpha$  humano soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente, pero no contiene región Fc (fragmento constante), que en condiciones normales forma parte de la molécula de un anticuerpo completo, por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente

de anticuerpo. Tampoco induce apoptosis in vitro, en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni desgranulación de neutrófilos. Su administración es subcutánea, 400 mg las semanas 0, 2 y 4, y luego 200 mg cada 2 semanas. Debido a su fracción pegilada (polietilenglicol) resulta en una mayor vida media y una disminución en la producción de anticuerpos frente al fármaco. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX[8, 19].

### **3.1.2 NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS**

Los nuevos fármacos que han ido apareciendo en el mercado dirigidos a otras dianas, anti CD20, Anti IL6 y Anti CTLA-4, han ido quedando relegados en las guías de práctica clínica en segundas o terceras líneas de tratamiento en pacientes que no alcanzaban el objetivo terapéutico con el grupo de TNFi que era el de primera elección. Las nuevas recomendaciones dadas por la EULAR en el año 2014 sitúan a los diferentes grupos como equivalentes en cuanto a efectividad y seguridad y la elección de un fármaco u otro se debe realizar basándose en criterios de coste/efectividad y en función de las características del paciente[17].

#### **3.1.2.1 TOCILIZUMAB**

Su mecanismo de acción se basa en la unión a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas inhibiendo la señalización mediada por dichos receptores. La IL-6 es producida por células T/B, monocitos y fibroblastos, al ser una citoquina proinflamatoria pleiotrópica participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Inicialmente se comercializó la presentación intravenosa que se administra a 8 mg/kg/ cada cuatro semanas, para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg. Posteriormente se comercializa la presentación subcutánea que se administra 162mg semanalmente. Tanto para la vía intravenosa como para la subcutánea si no responde el paciente y se está empleando MTX, se puede optimizar la dosis de MTX [8, 20].

#### **3.1.2.2 ABATACEPT**

Es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). CTLA-4 es de alta afinidad a CD80/86 (proteína de

superficie de células presentadoras de antígenos) compitiendo con la unión a CD28 (proteína de superficie de linfocitos T), impidiendo la señal coestimuladora necesaria para la activación completa de linfocitos T, siendo más efectivo sobre linfocitos T memoria que sobre los vírgenes. Tiene una presentación de administración intravenosa que se dosifica en función del peso; 500 mg (< 60 kg); 750mg (60-100 kg); 1.000 mg (>100 kg) en las semanas 0, 2, 4 y cada 4 semanas posteriormente (cada vial contiene 250 mg). Posteriormente se ha comercializado la presentación subcutánea que se administra 125mg semanalmente con independencia del peso del paciente. Tanto para una presentación como para otra, si el paciente no responde, se puede optimizar la dosis de MTX[8, 21]

### **3.1.2.3 RITUXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, su dominio Fab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B. Su administración es mediante perfusión intravenosa y cada ciclo se compone de 1.000 mg en las semanas 0 y 2 o días 1-15. Puede repetirse a partir de los 4-6 meses, si se producen recidivas o la respuesta ha sido insuficiente. Previo a la administración del RTX se debe administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas a la perfusión. También se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico [8, 22].

## **3.2 VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA**

En general el mecanismo de acción de las TB con indicación en AR se basan en la unión de su región hipervariable (Fab) a su diana terapéutica y en la unión de su región constante (Fc) con los receptores de superficie Fcγ presentes en las células del sistema inmune [23], lo que desencadena una respuesta celular mediada por células fagocíticas o citotóxicas dependiente de anticuerpos (ADCC) [24, 25]. Dentro del grupo de TB utilizada para la AR, el primer grupo que apareció fueron los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi). Pese a los buenos resultados de los TNFi, en un tercio de los pacientes no se alcanza una respuesta adecuada según los criterios EULAR [26]. Posteriormente aparecieron nuevos biológicos que actúan frente a otras dianas terapéuticas como TCZ[27] y RTX[28]. Actualmente, TCZ está indicado su uso tras fallo a dos FAMEs mientras que RTX está aprobado tras fallo a un TNFi[29]. Los pacientes naive que son tratados con TCZ alcanzan un 79-85 % la respuesta EULAR[30]y los tratados con RTX, tras fallo a un TNFi previo, alcanzan un 54.8% [31]. Pese al mecanismo novedoso de la TB en el tratamiento de AR y una mayor efectividad frente a los tratamientos

convencionales, un % de pacientes no responde de forma adecuada al tratamiento existiendo una variabilidad de la respuesta de un paciente a otro. Esta variabilidad interindividual en la respuesta a TB está influenciada por factores clínicos, bioquímicos y genéticos. En el grupo de TNFi, los factores clínicos que se asociaron con una mayor respuesta EULAR/remisión fueron el ser hombre, una edad menor al inicio del tratamiento, tratamiento concomitante con FAMES, nivel bajo de proteína C reactiva (PCR) y un valor basal elevado de DAS28 [32-34]. En dos estudios con RTX se relacionó con respuesta EULAR, un valor basal de DAS28 elevado y un número de TB previas [35, 36]. Los pacientes de otros estudios que recibieron TCZ, obtuvieron una mayor respuesta los que tuvieron un menor número de TB previas y un mayor valor basal de DAS28, aunque con disparidad de resultados en los diferentes estudios [37, 38].

Respecto a los factores bioquímicos, en dos metaanálisis publicados no encontraron correlación entre la respuesta a TNFi con los valores iniciales del FR y ACPA [39, 40]. Sin embargo, la positividad del FR al inicio del tratamiento sí se relacionó con mejor respuesta en pacientes tratados con RTX y TCZ en un metaanálisis [41]. La presencia de ACPA al inicio del tratamiento sólo se relacionó con mejor respuesta para RTX [35].

En los últimos años se ha potenciado el desarrollo de la Farmacogenética en la clínica, cuyo objetivo principal es optimizar el tratamiento de las enfermedades, a través de una terapia personalizada más segura y eficiente con el fin de seleccionar el fármaco correcto, a la dosis correcta, para el paciente indicado.

Dentro de las variables genéticas se han identificado dos polimorfismos genéticos tipo SNP (polimorfismo de un único nucleótido con una prevalencia superior al 1% en la población), el rs396991 y el rs1801274 en los genes FCGR3A y FCGR2A que codifican para los receptores FCGR3A y FCGR2A respectivamente [42]. Ambos receptores se han asociado con respuesta a TB. Estos receptores pertenecen al grupo denominado receptores específicos para anticuerpos (FCR). Los FCR contribuyen a funciones protectoras del sistema inmunológico, cuando reconocen a los anticuerpos que se han unido a células infectadas o a microorganismos patógenos. La activación de los FCR estimula a células fagocíticas o citotóxicas dependiente de anticuerpos. Existen varias clases de receptores para la parte FC de los anticuerpos, dependiendo del tipo de inmunoglobulina que reconocen. Los receptores que unen IgG se conocen como FCR Gamma (FCGR), para IgA FCR alfa y para IgE FCR épsilon. Dentro de los FCGR se encuentran tres clases de receptores, FCGR1, FCGR2 y FCGR3, los cuales son proteínas pertenecientes a la superfamilia de las moléculas tipo inmunoglobulinas y difieren en su avidéz

relativa por la IgG, debido a cambios estructurales. FCGR2 tiene varias isoformas derivadas de tres genes distintos y de procesamiento alternativo del RNA mensajero. Las isoformas del FCGR2 se distribuyen de forma diferente en leucocitos. El FCGR2A se encuentra principalmente en células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos), mientras que el FCGR2B se expresa en muchos tipos de células incluyendo fagocitos, linfocitos, células cebadas y células dendríticas. El FCGR3 tiene dos isoformas, el FCGR3A y el FCGR3B. El FCGR3A se expresa en células asesinas naturales(NK), en macrófagos, y en células dendríticas. El FCGR3B se expresa exclusivamente en neutrófilos[43]. La presencia de polimorfismos en el gen que codifica el FCR pueden alterar su función, aumentando o disminuyendo su afinidad por las inmunoglobulinas[44].

El gen FCGR2A expresa timina o citosina para el SNP rs1801274, y a nivel aminoacídico se traduce con histidina (H) o arginina(R) en la posición 131 respectivamente. En función del aminoácido varía la afinidad del receptor por el inmunocomplejo de forma que la presencia de la histidina confiere una mayor afinidad por la IgG.

El polimorfismo rs396991 en el gen FCGR3A expresa timina o guanina, y a nivel aminoacídico se traduce con fenilalanina o valina en la posición 158 respectivamente. Se ha demostrado que el alelo FCGR3A V158 [45] tiene una mayor afinidad por la IgG lo que se correlaciona con una mayor respuesta inmunológica por citotoxicidad mediada por el complemento, apoptosis y citotoxicidad celular. Por otro lado, el tipo de alelo no sólo afecta a la afinidad sino también al número de FCR que se expresan en la membrana. Aquellos pacientes con el genotipo FCGR3A -158 V/V expresan un mayor número de receptores en la superficie de la células NK que los pacientes con el genotipo FCGR3A -158 F/F[45].

Además de la implicación en la respuesta inmunológica, la mayor o menor afinidad del FCGR por la IgG influye en la respuesta de los tratamientos cuya estructura se basa en la IgG humana tales como los anticuerpos monoclonales utilizados en la AR y otras patologías[46, 47].

El primer estudio que relaciona la efectividad de terapias basadas en la estructura IgG con los polimorfismos genéticos del FCGR se realiza en la enfermedad de linfoma folicular no Hodgkin con el fármaco RTX y con el gen FCGR3A. Se observa que aquellos pacientes homocigotos para el FCGR3A-158V presentan una respuesta objetiva a los 2 y 12 meses del 100% y del 90%, respectivamente, en comparación con los homocigotos para el FCGR3A-158F con una respuesta objetiva del 67% (P =0 .03) y del 51% (P=0 .03), respectivamente. Esta diferencia de efectividad se explica a través del mecanismo de acción del RTX. Este fármaco además de

unirse por su fracción variable al receptor CD20 del linfocito B, su parte constante interacciona con el FCGR desencadenando una respuesta inmune mediada por el complemento que induce la lisis de las células del linfoma. Los pacientes con el alelo FCGR3A-158V presentan una mayor afinidad por el fármaco lo que se traduce en una mayor respuesta mediada por el complemento y una mayor lisis tumoral[48].

Otro estudio realizado en pacientes con linfoma folicular y en tratamiento con RTX obtienen resultados similares. Los pacientes homocigotos para el alelo FCGR3A-158V presentan una respuesta completa del 88% vs 79% para los heterocigotos y del 50% para los homocigotos del FCGR3A-158F ( $p=0.002$ )[49].

En el ámbito de la AR también se han realizado estudios que correlacionan los polimorfismos genéticos del FCGR con la efectividad de la TB. El primer estudio en AR se realizó en pacientes en tratamiento Infliximab, Adalimumab y Etanercept. La respuesta al tratamiento se clasificó en paciente respondedor o no respondedor teniendo en cuenta la mejora en las variables clínicas EVA, NAD, PCR y VSG. Se observó un 48% de respondedores en pacientes homocigotos para el FCGR3A-158F vs a un 13% en pacientes homocigotos para el FCGR3A-158V y 39% para los heterocigotos (V/F). Respecto a los no respondedores, se obtuvieron los siguientes resultados para los alelos F/F, 0%; V/V, 8%; y V/F, 92%. El genotipo de baja afinidad FCGR3A-158F en pacientes homocigotos se asoció a mayor respuesta a la terapia TNFi con significación estadística ( $p=0.01$ )<sup>[44]</sup>. Otros estudios han relacionado la respuesta al tratamiento TNFi con los polimorfismos genéticos del FCGR obteniendo resultados contradictorios. En tres de ellos, se encontró asociación entre polimorfismo FCGR3A-158 F/F de baja afinidad con pacientes no respondedores en AR y artritis psoriásica[50-52] mientras que en otros estudios el polimorfismo FCGR3A-158 F/F de baja afinidad o se asoció a pacientes respondedores[42, 44, 53] o no hubo ningún tipo de asociación[54].

En RTX también se ha estudiado la influencia del polimorfismo rs396991 con la respuesta al tratamiento en pacientes con AR. Un estudio realizado en 2012 en 111 pacientes diagnosticados de AR encontró mayores tasas de respuesta en los pacientes portadores del alelo V (91% respondedores vs 70%, OR 4.6 (IC<sub>95%</sub>:1.5, 13.6),  $p=0.006$ ). El análisis multivariante obtuvo el alelo V como factor independiente de respuesta a RTX (OR 3.8 (IC<sub>95%</sub>:1.2 a 11.7),  $p=0.023$ )[55]. Otro estudio en 212 pacientes diagnosticados de AR obtuvieron mejor respuesta EULAR (buena/moderada) a los 6 meses de tratamiento con RTX (89.5% VV vs 66% VF 66.2% FF;  $p<0.0001$ ; OR 7.9; IC<sub>95%</sub>: 4.1, 15.1)[47].

La correlación del polimorfismo FCGR2A con la respuesta se ha testado también en varios estudios. Al igual que sucede con el FCGR3A, los primeros estudios se realizaron en linfoma no Hodgkin donde no se encuentra asociación[49]. En AR dos estudios han encontrado asociación con mayor respuesta, para el polimorfismo FCGR2A 131 R/R de menor afinidad. En el primero de ellos se obtiene un resultado de ACR20 mayor para el alelo FCGR2A R/R (60%) vs el alelo FCGR2A H/H-R/H (33%)  $p= 0,03$  en la semana 30 de tratamiento TNFi[42]. En el segundo estudio se incluyen pacientes en tratamiento con Etanercept, Adalimumab e Infliximab y sólo se observa una mayor respuesta con significación estadística para el alelo de baja afinidad,  $p=0,022$ , en % de pacientes que responden a Adalimumab en semana 12 de tratamiento. Por otro lado, no ha sido estudiada la asociación del rs1801274 del gen FCGR2A y la respuesta al tratamiento con RTX.

Pese a la controversia de los resultados, se piensa que los polimorfismos de los FCGR2A y FCGR3A de menor afinidad se asocian a una mayor respuesta en AR. La menor afinidad de las terapias basadas en IgG por los FcyR hace que sean eliminados de la circulación sanguínea con una menor eficiencia permitiendo que estén más tiempo interactuando con su diana terapéutica y obteniéndose una mayor respuesta farmacológica.

La influencia de SNPs en la respuesta al tratamiento con TCZ sólo se ha estudiado en un GWAS[56], y en un estudio de 79 pacientes siendo significativos los SNPs de los genes GALNT18 y CD69[57] y los SNP del receptor de la interleuquina 6[58, 59]. Dado que TCZ es un análogo estructural de IgG1 [27] y su fracción constante interacciona con los receptores FCGR2A y FCGR3A, sería también interesante estudiar la influencia de los polimorfismos en el rs1801274 y rs396991 en su respuesta.

La TB en la AR ha supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de esta enfermedad y una mayor efectividad que las terapias clásicas. Pese a ello, en torno al 25-30% de los pacientes [60-62] a los que se le instauran TNFi no responden o tienen una respuesta insuficiente del tratamiento. Esta falta de efectividad conlleva a una posible progresión de la enfermedad durante el tiempo en el que el tratamiento no está alcanzando su objetivo terapéutico y por otro lado genera un sobrecoste derivado del paciente no respondedor. Por ello es importante identificar predictores de respuesta tanto clínicos como genéticos en los pacientes diagnosticados de AR y candidatos a TB con el objetivo de instaurar el tratamiento con el que se obtenga la mayor respuesta.

# JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

---



#### 4 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Los pacientes diagnosticados de AR en los que se inicia el tratamiento con TB se obtiene una disparidad en la respuesta al tratamiento sin tener un conocimiento claro de qué variables influyen en estas diferencias. La genética es una variable fundamental para explicar esa variabilidad en la respuesta de los pacientes. Es necesario identificar biomarcadores genéticos con el fin de seleccionar aquellos pacientes que genéticamente estén predispuestos a responder mejor al tratamiento y de esta forma hacer una individualización de la terapia.

Los anticuerpos monoclonales utilizados en AR son estructuralmente IgG y todos tienen en común la fracción Fc. Polimorfismos en el gen FCGR3A y FCGR2A, los cuales expresan los receptores de membrana FCGR3A/2A con afinidad por las fracciones Fc de las IgG, se han asociado con la respuesta al tratamiento con RTX y TNFi (Infliximab, Adalimumab y Etanercept) en algunos estudios. Por el contrario, no existen estudios en los que se haya evidenciado la relación de estos polimorfismos con la respuesta a TCZ y el SNP rs1801274 en RTX para pacientes con AR. Sin embargo, la fracción Fc del anticuerpo monoclonal (TCZ y RTX) estructuralmente es igual que los biológicos previamente citados.

La presencia de resultados contradictorios para los tratamientos TNFi (Infliximab, Adalimumab y Etanercept) y la baja cohorte de pacientes hacen que la replicación de los resultados en otra población de pacientes sea muy importante para que se afiance los polimorfismos de los genes FCGR3A/2A como predictores de respuesta.

La hipótesis del estudio plantea que los polimorfismos de los genes que codifican los receptores FCGR2A y FCGR3A puedan influir en la respuesta interindividual en fármacos como TCZ/RTX, y puedan utilizarse como biomarcadores para seleccionar al paciente que mejor vaya a responder a estos tratamientos.



# OBJETIVOS

---



## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la influencia de los polimorfismos rs396991 (FCGR3A), el rs1801274 (FCGR2A) y las variables clínicas en la respuesta al tratamiento con TCZ y RTX en pacientes con AR a los 6, 12, y 18 meses del inicio de la terapia.

### 5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✓ Medir la efectividad del fármaco según la respuesta EULAR, remisión DAS28, baja actividad DAS28 y variación del DAS28 a los 6, 12, y 18 meses desde el inicio del tratamiento.
- ✓ Determinar la distribución de los polimorfismos genéticos rs396991 y rs1801274 en los pacientes con AR en tratamiento con TCZ y RTX.
- ✓ Evaluar la asociación entre los genotipos obtenidos y las variables clínicas (sexo, edad de diagnóstico, edad de inicio del fármaco, administración (intravenosa, subcutánea), TB previas, corticosteroides concomitantes, FR basal, ACPA basal) con la respuesta (EULAR, remisión DAS28, baja actividad DAS28 y variación del DAS28) a TCZ y RTX a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento.



# METODOLOGÍA

---



## **6 METODOLOGÍA**

### **6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de cohortes ambispectivo observacional realizado en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada (HUVN) y aprobado por el comité de ética de referencia (Anexo 4) según los criterios de la declaración de Helsinki. A todos los pacientes se le proporcionó la hoja de información al paciente (Anexo 1) y el consentimiento informado (Anexo 2) previo a la inclusión en el estudio, y sus datos fueron tratados confidencialmente.

### **6.2 POBLACIÓN DIANA**

Pacientes caucásicos mayores de 18 años con diagnóstico de AR según los criterios de American College of Rheumatology (ACR)[29, 63] que hubiesen estado o estuviesen en tratamiento al menos 6 meses con TCZ (8 mg/kg intravenoso o 162 mg subcutáneo cada cuatro semanas) o RTX (cada ciclo de RTX se compone de 2 perfusiones IV de 1000 mg) siendo la dosis recomendada de 1000 mg en perfusión IV, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión de 1000 mg.

### **6.3 ÁMBITO GEOGRÁFICO-TEMPORAL DEL ESTUDIO**

Pacientes diagnosticados de AR y tratados con TCZ o RTX entre enero de 2009 y febrero de 2016, en los Servicios de Reumatología y de Farmacia del HUVN.

### **6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes caucásicos de raza blanca.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de AR según los criterios de clasificación del ACR [6, 63]
- Pacientes en tratamiento con TCZ y RTX durante un período mínimo de 6 meses.
- Pacientes que aceptaron participar de forma voluntaria en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

### **6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Negativa a participar en el estudio.
- Presencia de infecciones graves o activas.

## 6.6 VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS

Se recogió de cada paciente sexo, edad al diagnóstico y edad al inicio del tratamiento con TB(TCZ o RTX). Al inicio del tratamiento se recopiló de la historia clínica del paciente el DAS28[64], Health Assessment Questionnaire (HAQ), FR (positivo 1/80 ó  $\geq 60$  UI por nefelometría), ACPA (positivo o negativo), velocidad de sedimentación globular (VSG),proteína C reactiva (PCR),número de TB previas,administración concomitante de glucocorticoides, escala analógica visual (EVA), número de articulaciones tumefactas (NAT), número de articulaciones dolorosas (NAD) y ser o no naïve a TB, junto con vía de administración del medicamento sólo para pacientes en tratamiento con TCZ.

El DAS28 fue calculado para la VSG utilizándose la calculadora online: <http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>. El parámetro HAQ se obtuvo de la historia clínica, de acuerdo a los datos recogidos por el reumatólogo (Anexo 3). Los parámetros bioquímicos VSG y PCR se obtuvieron de las analíticas semestrales a las que son sometidos los pacientes.El FR y los ACPA se recogieron en las analíticas al inicio del tratamiento.

## 6.7 VARIABLES RESPUESTA

La efectividad del tratamiento se evaluó a los 6, 12 y 18 meses del inicio del tratamiento y se clasificó de acuerdo con la respuesta EULAR[65] de dos categorías, satisfactoria ( $DAS28 < 3.2$  e incremento del  $DAS28 > 1.2$ ) e insatisfactoria ( $DAS28 \geq 3.2$  e incremento del  $DAS28 \leq 1.2$ ), remisión ( $DAS28 < 2,4$ ) y baja actividad de la enfermedad (LDA) ( $DAS28 < 3.6$ )[66].Las variaciones del DAS28 se calcularon como la diferencia entre los valores a nivel basal y los obtenidos a los 6, 12 y 18 meses del tratamiento

## 6.8 VARIABLES GENÉTICAS

### 6.8.1 AISLAMIENTO Y CUANTIFICACIÓN DEL ADN

Las muestras de saliva fueron recolectadas en tubos cónicos de 50 ml BD Falcon™ (BD, Plymouth, Reino Unido). El ADN genómico fue extraído utilizando el Kit QIAamp DNA Mini (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania) según las instrucciones del fabricante para la purificación de ADN en saliva. La calidad del ADN se comprobó mediante electroforesis en un gel al 1% de agarosa. La concentración y la pureza del ADN se midieron con el espectrofotómetro de UV NanoDrop 2000 mediante la relación de absorbancia a 280/260 y 280/230.

## 6.8.2 DETECCIÓN DE POLIMORFISMOS

Los siguientes polimorfismos genéticos fueron analizados por PCR a tiempo real, utilizando sondas TaqMan®PCR; la identificación del assay utilizado para rs1801274 (FCGR2A) es C\_9077561\_20 y para el rs396991 (FCGR3A) fue C\_25815666\_10. La determinación fue realizada a través de diagramas de discriminación alélica en el instrumento Applied Biosystems StepOne Real Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Las condiciones de los ciclos de PCR fueron las siguientes: desnaturalización inicial a 95°C durante 10 minutos, seguida por 40 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 15 segundos y anillado/extensión a 60°C durante 60 segundos. La intensidad de la señal de fluorescencia debido a la degradación de la sonda TaqMan® se cuantificó durante la fase de anillado de cada ciclo de PCR. El análisis genotípico de las muestras de ADN se realizó por duplicado. La presencia de genotipo wild-type y las variantes alélicas se definieron comparando el punto final de fluorescencia relativa creado por la degradación de cada sonda marcada fluorescentemente con TaqMan® (FAM/VIC).

Además, para confirmar los resultados obtenidos mediante PCR a tiempo real, un 15% de los resultados fueron confirmados mediante secuenciación del ADN, siguiendo la siguiente metodología.

La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen final de 25µl, utilizando una mezcla que incluyó entre 50-100ng de ADN del paciente, PCR Gold Buffer 1X y los componentes necesarios para la reacción como son dNTP (desoxinucleotri-fosfato) (0.05mM), primer Forward/Reverse (0.4µM), MgCl<sub>2</sub>(1.5mM), y AmpliTaq Gold DNA (1U Taq). Para la amplificación por PCR se utilizó el programa TouchDown, el cual realizó una desnaturalización inicial de 10 min a 94°, luego procedió a la amplificación del ADN mediante 30 ciclos (45 seg a 94°C, 40 seg a 55-65°C (-0.5°C/step), 40 seg a 72°C), y finalmente hizo la elongación final (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%.

Una vez obtenidos los productos de PCR se procedió a su purificación enzimática mediante desfosforilación, para la eliminación de los oligos y dNTPs en exceso procedentes de la reacción de PCR, utilizando el reactivo fosfatasa y exonucleasa ilustra ExoProStar (GE Healthcare Life Sciences, Estados Unidos).

La reacción de secuenciación se llevó a cabo utilizando los mismos primers (forward (sentido) o reverse (antisentido) dependiendo del SNP) (0.125µM) que en la amplificación por PCR, con los reactivos Big Dye terminator V1.0 (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 obtenidos se precipitaron con etanol y para retirar el exceso de nucleótidos marcados se utilizó el reactivo Exostar. A continuación, las muestras se secan en una centrífuga de vacío durante 20 min, sin aplicar calor. Se procede a la desnaturalización de los productos secuenciados para su lectura en el secuenciador. Para la interpretación de los resultados se utilizó el programa Applied Biosystems. DNA Sequencing Analysis Software. El alineamiento de secuencias se realiza utilizando la herramienta bioinformática LALIGN que se encuentra disponible de forma gratuita a través de internet [67]. Para verificar que los genotipados obtenidos se regían por la genética de poblaciones, se realizaron las frecuencias de los haplotipos y la prueba de Hardy-Weinberg, la cual establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural, ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Se estimaron utilizando la calculadora de Hardy-Weinberg y la aplicación CUBEX[68, 69].

## **6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables numéricas se expresan como media y desviación estándar; mediana y cuartiles en los casos no normales. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. La normalidad de las variables se contrastó con el test de Shapiro Wilks. Para analizar qué variables se relacionan con la remisión de la enfermedad, baja actividad y respuesta Eular, se ha realizado un análisis bivalente, aplicando el test t de Student para muestras independientes, o Mann-Whitney en los casos no paramétricos. Para las variables cualitativas se utiliza el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher, según corresponda. Se considera significativo un valor  $p < 0.05$ . Además, se han calculado odds ratio y su intervalo de confianza al 95% mediante regresión logística binaria. Se ha realizado un modelo multivariable de regresión logística para analizar de forma conjunta qué factores se relacionan con cada una de las variables respuesta. Se ha utilizado el método de selección de variables por pasos hacia atrás, considerando como criterio de entrada un valor  $p < 0.05$  y como criterio de salida  $p > 0.10$ . Para cada variable independiente se calculan las OR así como su intervalo de confianza al 95%. La bondad del ajuste para cada modelo se analizó con el test de Hosmer-Lemeshow, y la prueba ómnibus sobre los coeficientes, además de calcular el coeficiente  $R^2$  de Cox-Snell y Nagelkerke. Para la variación del DAS28 se ha utilizado un modelo de regresión lineal

multivariante, calculando el coeficiente de determinación R cuadrado. Los datos se han analizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

# RESULTADOS

---



## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.

Se incluyeron 142 pacientes diagnosticados de AR, 87 (61.26%; 87/142) tratados con TCZ y 55 con RTX (38.7%; 55/142). Las características basales de los pacientes y de los tratamientos se observan en las tablas R1 y R2. Todos los pacientes recibieron tratamiento con FAMEs antes de iniciar tratamiento con TCZ o RTX.

De los 87 pacientes tratados con TCZ, 27 (23.5%) pacientes iniciaron el tratamiento tras fallo a FAMEs o fueron naïve a terapia biológica, 35 (40.2%; 35/87) pacientes tras fallo a un TNFi y 25 (28.7%; 25/87) tras fallo a dos TNFi. TCZ se administró vía intravenosa en 62 pacientes (71.2%; 62/87) y vía subcutánea en 25 pacientes (28.7%; 25/87); en monoterapia en 42 pacientes (48.2%; 42/87) y en asociación a un FAMEs en 45 pacientes (51.7%; 45/87). La mayoría de los pacientes fueron positivos al FR, 56 (64.04%; 56/87), y a ACPA, 59 (69.4%; 59/85) al inicio. Los valores basales, a los 6, 12 y 18 meses del inicio del tratamiento de HAQ, DAS28, VSG y PCR se detallan en la tabla R1.

De los 55 pacientes tratados RTX, 10 (18.1%; 10/55) pacientes iniciaron tratamiento tras fallo a un TNFi y 45 pacientes (81.8%; 45/55) tras fallo a dos TNFi. Salvo un paciente, todos recibieron RTX en asociación a un FAMEs. El valor positivo del FR y de ACPA se observó al inicio en 50 (98.0%; 50/52) y 27 (52.9%; 27/48) pacientes respectivamente. Los valores basales a los 6, 12 y 18 meses del inicio del tratamiento de HAQ, DAS28, VSG y PCR se detallan en la tabla R2.

TablaR1. Características clínicas y demográficas de pacientes tratados con TCZ

VARIABLE	NIVEL BASAL		
	N	%	
Sexo	87		
Male	16	19,2	
Female	71	80,8	
Edad diagnóstico de AR	87		42,8± 12,5
Edad de inicio con TCZ	87		53,4± 7,7
ACPA	85		
positivo	59	69,4	
negativo	26	30,5	
Factor Reumatoide	87		
positivo	56	64,04	
negativo	31	35,9	
Administración TCZ	87		
intravenoso	62	71,2	
subcutáneo	25	28,7	
Duración de TB previas (meses)	87		41,1±62,2
Número de TB previas	87		2±1,45
TB previas			
Naive	25	28,7	
1 TNFi	35	40,2	
2 TNFi	25	28,7	
Otras líneas	2	2,2	
FAME concomitante			
Metotrexato	38	43,6	
Leflunomida	8	9,1	
Sulfasalazina	-		
Glucocorticoides Concomitantes	87		
si	81	93,1	
no	6	6,8	
Monoterapia			
si	42	48,3	
no	45	51,7	
DAS28	87		5,5± 1,2
HAQ	87		1,6±0,9
VSG	87		35,1±28,9
NAD	87		10 ± 2,1
NAT	87		5,3 ± 1,4
EVA	87		61,1± 21,1
PCR	87		4,9 ± 1,34

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, TB: terapia biológica, PCR:proteína C reactiva, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; EULAR: European League Against Rheumatism, FAMEs: fármacos modificadores de la enfermedad, VSG: velocidad de sedimentación globular, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAT: número de articulaciones tumefactas, NAD: número de articulaciones dolorosas, TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral, TCZ: Tocilizumab, EVA : escala visual analógica.

TablaR2. Características clínicas y demográficas de los pacientes tratados con RTX.

VARIABLE	NIVEL BASAL		
	N	%	
Sexo			
Male	12	21,8%	
Female	43	78,2%	
Edad diagnóstico de AR	55		43,2±10,8
Edad de inicio con RTX	55		54± 19,09
ACPA	48		
positivo	27	52,9%	
negativo	21	47,1%	
Factor Reumatoide	51		
positivo	50	98,0%	
negativo	1	1,9%	
Duración de TB previas (meses)	55		49,3± 30,4
Número de TB previas	55		1,9 ±1,09
TB previas			
1 TNFi	10	18,1%	
2 TNFi	45	81,8%	
FAME concomitante	54		
Metotrexato	45	83,3%	
Leflunomida	7	12,9%	
Sulfasalazina	2	3,7%	
Glucocorticoides Concomitantes	55		
si	54	98,1%	
no	1	2,9%	
DAS28	55		5,4 ±1,16
HAQ	55		1,82± 0,65
VSG	55		30,7± 0,5
NAD	55		10,2±8,4
NAT	55		5,6± 0,2
EVA	55		66,01±14,1
PCR	55		9,3± 14,7

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, TB: terapia biológica, PCR:proteína C reactiva, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; EULAR: European League Against Rheumatism, FAMEs: fármacos modificadores de la enfermedad, VSG: velocidad de sedimentación globular, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAT: número de articulaciones tumefactas, NAD: número de articulaciones dolorosas, TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral, TCZ: Tocilizumab, EVA : escala visual analógica.

## 7.2 EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 7.2.1 TOCILIZUMAB

La efectividad de TCZ se evaluó en 87 (100%), 84 (96.5%) y 75 (87.3%) pacientes a los 6, 12 y 18 meses del inicio del tratamiento respectivamente (Tabla R3). Ocho pacientes (9.2%; 8/87) abandonaron el tratamiento debido a falta de efectividad a los 12 (37.5%; 3/8) y 18 (62.5%; 5/8) meses de iniciar tratamiento con TCZ, y cuatro pacientes (5.3%; 4/75) desarrollaron una reacción adversa a los 18 meses del inicio del tratamiento.

La respuesta EULAR satisfactoria se alcanzó en el 67.8% en los primeros 6 meses, incrementándose hasta un 76.1% a los 12 meses y disminuyendo ligeramente hasta el 74.6% a los 18 meses. La remisión de la enfermedad se incrementó del 50.5% al 60.7% y al 64.0% de los pacientes a los 6, 12 y 18 meses respectivamente. LDA se obtuvo en el 75.8%, 83.3% y 82.6 % de los pacientes a los 6, 12 y 18 meses. Se observó un descenso del DAS28 del  $2.8 \pm 0.7$ ,  $3,1 \pm 0.6$  y  $3.07 \pm 0,2$  a los 6, 12 y 18 meses. Los resultados se muestran en la tabla R3.

### 7.2.2 RITUXIMAB

La efectividad de RTX se evaluó en 52 (94.5%) pacientes a los seis meses (3 pacientes tuvieron reacción adversa antes de los 3 meses de tratamiento), reduciéndose a 42 (76.3%) a los 12 meses y a 38 (69.1%) a los 18 meses. La respuesta EULAR satisfactoria se alcanzó en el 21.2% de los pacientes a los 6 meses, reduciéndose a 19.0% a los 12 meses y volviéndose a obtener en el 21,0% a los 18 meses. La remisión fue del 9.6%, 7.14%, 10.5% a los 6, 12 y 18 meses. La LDA se alcanzó en el 40,3% de los pacientes a los 6 meses, incrementándose al 42.8% y al 44.7% a los 12 y 18 meses respectivamente. Se observó un descenso del DAS28 del  $1.5 \pm 0.33$ ,  $1.4 \pm 1.43$  y  $1.4 \pm 0.7$  a los 6, 12 y 18 meses. Los resultados se muestran en la tabla R3.

Tabla R3. Efectividad clínica del tratamiento con TCZ y RTX a los 6, 12 y 18 meses.

TOCILIZUMAB									
VARIABLE RESPUESTA	6 MESES			12 MESES			18 MESES		
	N	%		N	%		N	%	
Respuesta EULAR	87	100		84	96,5		75	87,3	
Satisfactoria	59	67,8		64	76,1		56	74,6	
Insatisfactoria	28	32,2		20	23,8		19	25,3	
Remisión (DAS28<2.4)	44	50,5		51	60,7		48	64,0	
LDA (DAS28<3.6)	66	75,8		70	83,3		62	82,6	
Variación del DAS28	87		2,8±0,7	84		3,1±0,6	75		3,07±0,2
RITUXIMAB									
VARIABLE RESPUESTA	6 MESES			12 MESES			18 MESES		
	N	%		N	%		N	%	
Respuesta EULAR	52			42					
Satisfactoria	11	21,2		8	19,0		8	21,0	
Insatisfactoria	41	78,8		34	81,0		30	79,0	
Remisión (DAS28<2.4)	52	9,6		42	7,14		38	10,5	
LDA (DAS28<3.6)	52	40,3		42	42,8		38	44,7	
Variación del DAS28	52		1,5±0,3	42		1,4±1,34	38		1,4±0,7
EULAR: European League Against Rheumatism, LDA: baja actividad de la enfermedad									

### 7.3 PERFILES GENÉTICOS DE LOS PACIENTES

La distribución de los polimorfismos se puede observar en la tabla R4. Todos los polimorfismos genéticos están en el equilibrio Hardy-Weinberg. No se ha encontrado ningún polimorfismo en desequilibrio de ligamiento.

**Tabla R4. Distribución de frecuencias de polimorfismos genéticos y equilibrio Hardy-Weinberg.**

TOCILIZUMAB				
GEN	SNPs	N	%	Hardy-Weinberg Equilibrium (valor- p)
FCGR3A	rs396991	87		0.272
	TT	27	31,0	
	GG	11	12,6	
	GT	49	56,4	
FCGR2A	rs1801274	87		0.832
	TT	22	25,3	
	CC	23	26,5	
	CT	42	48,2	
RITUXIMAB				
GEN	SNPs	N	%	Hardy-Weinberg Equilibrium (valor- p)
FCGR3A	rs396991	55		0.164
	TT	17	30,9%	
	GG	6	10,0%	
	GT	32	58,1%	
FCGR2A	rs1801274	55		0.061
	TT	11	20,0%	
	CC	9	16,3%	
	CT	35	63%	

## 7.4 PREDICTORES DE RESPUESTA A TOCILIZUMAB

### 7.4.1 PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 6 MESES

#### 7.4.1.1 Respuesta EULAR

En el análisis bivalente, los pacientes que alcanzaron una mayor respuesta EULAR satisfactoria recibieron tratamiento vía subcutánea (OR:4.605; IC<sub>95%</sub>: 1.242-17.081; p=0.03), eran naïve a TB (OR: 8.306; IC<sub>95%</sub>: 1.798-38.373; p=0.005) y una edad de diagnóstico de AR temprana (OR:0.962; IC<sub>95%</sub>: 0.924-1.002 p=0.022). Aquellos pacientes que no eran naïve a TB, se alcanzó una mayor respuesta EULAR satisfactoria cuando el número de TB recibidas previas a TCZ fue menor (OR: 0.649; IC<sub>95%</sub>: 0.467-0.902 p=0.002)(Tabla R6).

El análisis multivariante reveló que una edad más temprana al diagnóstico de AR (OR: 0.939, IC 95: 0.895, 0.985 p=0.010) y ser naïve a TB (OR: 13.666, IC 95: 2.669, 69.974; p=0.002) fueron los factores independientes capaces de predecir mejor respuesta EULAR a los 6 meses (Tabla R5).

#### 7.4.1.2 Remisión

En el análisis bivalente, los pacientes en los que se obtuvo una mayor remisión fueron aquellos que recibieron tratamiento vía subcutánea (OR: 4.269; IC<sub>95%</sub>: 1.492-12.216; p=0.010), eran naïve a TB (OR: 4.687; IC<sub>95%</sub>: 1.642-13.376; p=0.006), tenían una edad de inicio del tratamiento temprana (OR: 0.965; IC<sub>95%</sub>: 0.930-1.001; p=0.037), un mayor valor basal de PCR (OR: 1.019; IC<sub>95%</sub>: 0.977-1.062; p=0.047), y un número menor de TB previas (OR: 0.587; IC<sub>95%</sub>: 0.420-0.821; p=0.001) (Tabla R7).

En el análisis multivariante, las variables independientes que se relacionan con la consecución de una mayor remisión de la enfermedad son la administración subcutánea del tratamiento (OR: 2.921; IC<sub>95%</sub>: 0.916-9.318; p=0.070), ser naïve a terapia biológica (OR: 3.754; IC<sub>95%</sub>:1.195-11.795; p=0.024) y una edad de inicio de tratamiento menor (OR: 0.961; IC<sub>95%</sub>:0.923-0.999; p=0.044) (Tabla R5).

#### 7.4.1.3 LDA

En el análisis bivalente, la baja actividad de la enfermedad se consiguió en un mayor % en aquellos pacientes que eran naïve a TB (p=0.002) y con un valor basal menor de NAD (OR: 0.928; IC<sub>95%</sub>: 0.860-1.002; p= 0.066). Aquellos pacientes que no eran naïve a TB, la baja

actividad de la enfermedad fue mayor en los pacientes en el que el número de TB recibidas previas a TCZ fue menor (OR: 0.567; IC<sub>95%</sub>: 0.391-0.822; p< 0.001) (Tabla R8).

En el análisis multivariante, las variables independientes asociadas a una baja actividad de la enfermedad son el menor número de TB previas a TCZ (OR: 0.573; IC<sub>95%</sub>: 0.391, 0.841; p=0.004) y un menor valor basal de NAD (OR: 0.933; IC<sub>95%</sub>: 0.859, 1.014; p= 0.101) (Tabla R5).

#### **7.4.1.4 Variación del DAS28**

En el análisis bivariante, la mayor variación del DAS28 se produjo en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento vía subcutánea (3,5±1,3 vs 2,6±1,6, p=0.014), que eran naive a terapia biológica (3,6±1,4 vs 2,5±1,5 p=0,003), menor edad al inicio del tratamiento (correlación de Pearson= -0,224, p=0,037). Los valores basales elevados de DAS28 (correlación de Pearson 0,594, p=0,0001), NAD (correlación de Pearson 0,307, p=0,004), NAT (correlación de Pearson 0,534, p=,0001), EVA (correlación de Pearson 0,215, p=0,047) y VSG (correlación de Pearson 0,421, p=0,0001) se relacionaron con una mayor variación del DAS28 (Tabla R9).

En el análisis multivariante, las variables independientes que se asociaron a una mayor variación del DAS28 fueron pacientes naive (B=-1.118, IC<sub>95%</sub>: -1.736, -0.640 p<0.001), una menor edad al inicio del tratamiento (B=-0.033, IC<sub>95%</sub>: -0.053, -0.013, p=0.001), un valor basal elevado de DAS28 (B=0.555, IC<sub>95%</sub>: =0.264, 0.846, p=<0.001), EVAp (B=0.015, IC<sub>95%</sub>: : 0.000, 0.029, p=0.045) y de VSG (B=0.020, IC<sub>95%</sub>: 0.007, 0.032, p=0.002) (Tabla R5).

### **7.4.2 PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 12 MESES**

#### **7.4.2.1 Respuesta EULAR**

Las variables asociadas con mejor respuesta EULAR satisfactoria en el análisis bivariante fueron los pacientes que presentaban el genotipo TT del polimorfismo genético FCGR3A (ORTT/GG-GT de 1,6 IC<sub>95%</sub>: 0.231-11.082, p=0.108), fueron naive a terapia biológica (OR: 5.049; IC<sub>95%</sub>: 1.074-23.729, p=0.053), fueron tratadas con un menor número de TB previas (OR: 0.734; IC<sub>95%</sub>: 0.519-1.037 p=0.055), tuvieron una menor edad (OR:0.962; IC<sub>95%</sub>: :0.921-1.005; p=0.068), y diagnóstico de AR en una edad más temprana (OR: 0.971; IC<sub>95%</sub>: 0.930-1.014, p=0.098) (Tabla R6).

En el análisis multivariante, las variables independientes que se relacionaron con una respuesta EULAR satisfactoria fueron tener el genotipo TT del polimorfismo genético FCGR3A (ORTT/GT-GG: 5.075; IC<sub>95%</sub>: 1.207-21.338; p=0,027), ser naive a terapia biológica (OR: 8.246;

IC<sub>95%</sub>: 1.541, 44.125, p=0.014), y una edad menor en el diagnóstico de AR (OR:0.949; IC<sub>95%</sub>: 0.901, 1.000; p=0.051) (Tabla R5).

#### **7.4.2.2 Remisión**

En el análisis bivariante mostró que los pacientes que alcanzaban una mayor remisión de la enfermedad habían recibido tratamiento subcutáneo (OR: 4.677, IC<sub>95%</sub>: 1.427-15.328; p=0.015), eran naive a terapia biológica (OR:12.732, IC<sub>95%</sub>: 2.750-58.952; p<0.001), y el número de TB previas a TCZ fue menor (OR:0.542; IC<sub>95%</sub>: 0.382-0.769, p< 0.001) (Tabla R7).

En el análisis multivariante, la única variable que se asoció con alcanzar una mayor remisión de la enfermedad fue que el paciente no hubiese recibido tratamiento con Tbal inicio del tratamiento con TCZ (OR: 12.732, IC<sub>95%</sub>: 2.750, 58.952, p=0.001) (Tabla R5).

#### **7.4.2.3 LDA**

En el análisis bivariante, un mayor descenso de la baja actividad de la enfermedad se consiguió en aquellos pacientes que eran naive a TB (p=0.008) y recibieron el tratamiento vía subcutánea (OR: 6.362; IC<sub>95%</sub>: 0.784-51.651; p=0.059). Aquellos pacientes que no eran naive a TB, la baja actividad de la enfermedad se alcanzó en pacientes en el que el número de TB recibidas previas a TCZ fue menor (OR: 0.62; IC<sub>95%</sub>: 0.413-0.93; p<0.011). Una menor edad del paciente (OR: 0.961, IC<sub>95%</sub>: 0.914-1.011, p=0.084) y una menor edad en el diagnóstico de la AR (OR: 0.959; IC<sub>95%</sub>: 0.910-1.012, p=0.072) se relacionó con una mayor LDA.

En el análisis multivariante, la única variable independiente asociada a una baja actividad de la enfermedad fue la administración subcutánea del tratamiento con TCZ (OR: 6.362; IC<sub>95%</sub>: 0.784, 51.651; p=0.083).

#### **7.4.2.4 Variación del DAS28**

En el análisis bivariante, la mayor variación del DAS28 se observó en los pacientes que recibieron tratamiento subcutáneo (3,7487±1,23930 vs 2,8873±1,50378, p=0.015), los que no habían recibido TB previa (3,8948±1,29507 vs 2,8108±1,44187, p=0.002). Los valores basales elevados de DAS28 (correlación de Pearson 0,728, p=0,0001), NAD (correlación de Pearson 0,479, p=0,0001), NAT (correlación de Pearson 0,599, p=,0001) y VSG (correlación de Pearson 0,413, p=0,0001) se relacionaron con una mayor variación del DAS28.

En el análisis multivariante, el mayor valor basal de DAS28 fue la variable que se relacionó con una mayor variación del DAS28 (B=1.006, IC<sub>95%</sub>: 0.833, 1.179, p<0.001).

### 7.4.3 PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 18 MESES

#### 7.4.3.1 Respuesta EULAR

Los pacientes con el FR basal positivo (OR: 3.437; IC<sub>95%</sub>: 1.168-10.118, p=0.043) con menor edad al diagnóstico (OR: 0.973; IC<sub>95%</sub>: 0.932-1.016, p=0.095), con el inicio del tratamiento a una edad menor (OR: 0.956; IC<sub>95%</sub>: 0.913-1.001, p=0.062), un menor número de TB previas a TCZ (OR: 0.760; IC<sub>95%</sub>: 0.536-1.076, p= 0.089) y un valor basal elevado de NAD (OR: 1.187; IC<sub>95%</sub>: 1.002-1.406, p=0.033) alcanzaron una mayor respuesta EULAR satisfactoria.

En el análisis multivariante, al inicio del tratamiento la positividad del FR (OR: 3.719; IC<sub>95%</sub>: 1.142, 12.113, p=0.029), una edad más temprana con TB (OR: 0.948; IC<sub>95%</sub>: 0.902, 0.997; p= 0.039) y un valor basal elevado de NAD (OR: 1.171; IC<sub>95%</sub>: 0.972, 1.412; p= 0.097) se relacionó con pacientes que obtuvieron una respuesta EULAR satisfactoria.

#### 7.4.3.2 Remisión

En el análisis bivariante, la ausencia de corticoides como tratamiento concomitante a TB (p=0.078), ser naive a TB (OR: 3.121, IC<sub>95%</sub>: 1.009-9.653; p= 0.077), una menor edad del paciente (OR: 0.990; IC<sub>95%</sub>: 0.939-1.045, p= 0.027), una menor edad al inicio del tratamiento (OR: 0.957, IC<sub>95%</sub>: 0.919-0.997), una menor edad en el diagnóstico de AR (OR: 0.957, IC<sub>95%</sub>: 0.919-0.997, p= 0.045) y un menor número de TB previas a TCZ en pacientes no naive (OR: 0.793, IC<sub>95%</sub>: 0.578-1.088; p=0.098) se asoció con mayor remisión de la enfermedad.

En el análisis multivariante, los pacientes naive a TB (OR: 4.745; IC<sub>95%</sub>: 1.378-16.341; p= 0.014) y con una edad al diagnóstico menor (OR: 0.947; IC<sub>95%</sub>: 0.906-0.990, p= 0.016) alcanzaron una mayor remisión.

#### 7.4.3.3 LDA

En el análisis bivariante, los pacientes en los que se administró TCZ vía subcutánea (OR: 5.881; IC<sub>95%</sub>: 0.717,48.261; p=0.095), que eran naive a TB (OR: 7.868; IC<sub>95%</sub>: 0.965,64.179, p=0.029), y un valor basal elevado del FR (1.001, IC<sub>95%</sub>: 0.998-1.004; p=0.036) se consiguieron mejores resultados de baja actividad de la enfermedad. En aquellos pacientes que ya había recibido TB, y en un menor número (OR: 0.652; IC<sub>95%</sub>: 0.438-0.970; p=0.019) se alcanzó una mayor baja actividad de la enfermedad.

En el análisis multivariante, la única variable independiente que se asoció a la consecución de una baja actividad de la enfermedad fue que los pacientes no hubiesen recibido TB de forma previa (OR: 7.868; IC<sub>95%</sub>: 0.965, 64.179; p=0.054).

#### **7.4.3.4 Variación del DAS28**

En el análisis bivariante, la mayor variación del DAS28 se observó en pacientes naive a TB (3,6242±1,28177 vs 2,8279±1,53052, p=0.030) y con una edad menor (correlación de Pearson -0,247, p=0,032) y edad al inicio de tratamiento menor (correlación de Pearson -0,268, p=0,019). Los valores basales elevados de DAS28 (correlación de Pearson 0,585, p=0,0001), NAD (correlación de Pearson 0,402, p=0,0001), NAT (correlación de Pearson 0,542, p=,0001) y VSG (correlación de Pearson 0,394, p=0,0001) se relacionaron con una mayor variación del DAS28.

En el análisis multivariante, la menor edad al inicio de tratamiento con TCZ (B=-0.020, IC<sub>95%</sub>: -0.036, -0.004; p=0.013) y un mayor valor basal de DAS28 (B=0.807, IC<sub>95%</sub>: 0.626, 0.988, p<0.001) se asoció con una mayor variación del DAS28.



Tabla R5. Predictores de respuesta al tratamiento con Tocilizumab (análisis multivariante).

Variable respuesta	Variable independiente	B	OR	p-valor (variable)	IC <sub>95%</sub>	R <sup>2</sup>	Bondad del ajuste	p-valor (modelo)
6 meses								
Remisión								
	Admin. Subcutánea	1.072	2.921	0.070	0.916, 9.318	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.180 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.240	$\chi^2= 7.628$ p= 0.367	$\chi^2=17.238$ p=0.001
	TB previas (No vs SI)	1.323	3.754	0.024	1.195, 11.795			
	Edad inicio	-0.040	0.961	0.044	0.923, 0.999			
Baja actividad								
	NºTB previas	-0.556	0.573	0.004	0.391, 0.841	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.054 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.091	$\chi^2= 17.438$ p=0.026	$\chi^2=12.833$ p=0.002
	NAD	-0.069	0.933	0.101	0.859, 1.014			
Respuesta EULAR								
	TB previas NO	2.615	13.666	0.002	2.669, 69.974	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.197 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.276	$\chi^2= 5.537$ p=0.595	$\chi^2=19.106$ p<0.001
	Edad dx	-0.063	0.939	0.010	0.895, 0.985			
Variación DAS28								
	TB previas SI	-1.118		<0.001	-1.736, -0.640	R <sup>2</sup> =0.544 R <sup>2</sup> corregida=0.516		<0.001
	Edad inicio tratamiento	-0.033		0.001	-0.053, -0.013			
	DAS28_basal	0.555		<0.001	0.264, 0.846			
	EVAp	0.015		0.045	0.000, 0.029			
	VSG_basal	0.020		0.002	0.007, 0.032			
12 meses								
Remisión								
	TB previas NO	2.544	12.732	0.001	2.750, 58.952	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.183 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.248	$\chi^2= 0.000$	$\chi^2= 16.984$ p<0.001
Baja actividad								
	Admin. Subcutánea	1.850	6.362	0.083	0.784, 51.651	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.054 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.091	$\chi^2=0.000$ p=-	$\chi^2= 71.033$ p=0.091
Respuesta EULAR								
	TB previa (No vs SI)	2.110	8.246	0.014	1.541, 44.125	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.174 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.260	$\chi^2=13.008$ p=0.112	$\chi^2=16.016$ p=0.003
	FCGR3A							
	GT	-	1	0.061				
	GG	1.090	2.973	0.213	0.535, 16.514			
	TT	1.624	5.075	0.027	1.207, 21.338			
	Edad dx	-0.052	0.949	0.051	0.901, 1.000			
Variación DAS28								
	DAS28 basal	1.006		<0.001	0.833, 1.179	R <sup>2</sup> =0.702 R <sup>2</sup> corregida=0.683		<0.001

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

18 meses								
Remisión								
	TB previas NO	1.557	4.745	0.014	1.378, 16.341	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.137 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.186	χ <sup>2</sup> = 3.504 p=0.835	χ <sup>2</sup> = 11.022 p=0.004
	Edad dx	-0.054	0.947	0.016	0.906, 0.990			
Baja actividad								
	TB previas NO	2.063	7.868	0.054	0.965, 64.179	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.077 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.124	χ <sup>2</sup> = 0.000 p=-	χ <sup>2</sup> = 5.988 p=0.014
Respuesta EULAR								
	FR positivo	1.314	3.719	0.029	1.142, 12.113	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.169 R <sup>2</sup> Nagelkerke=0.249	χ <sup>2</sup> =8.379 p=0.300	χ <sup>2</sup> =13.847 p=0.003
	Edad inicio tratamiento	-0.053	0.948	0.039	0.902, 0.997			
	NAT	0.158	1.171	0.097	0.972, 1.412			
Variación DAS28								
	Edad inicitratamiento	-0.020		0.013	-0.036, -0.004	R <sup>2</sup> =0.713 R <sup>2</sup> corregida=0.688		<0.001
	DAS28 basal	0.807		<0.001	0.626, 0.988			

BT: Terapia biológica, DAS28: 28-joint Disease Activity Score, VSG: Velocidad de sedimentación globular, EULAR: European League Against Rheumatism, NAT: número articulaciones tumefactas, NAD: número articulaciones dolorosas, RA: Artritis Reumatoide TCZ: Tocilizumab, EVAp: escala visual analógica del paciente.

Table R6. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con respuesta EULAR a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Variable Clínica	6 MESES						12 MESES						18 MESES					
	N	Respuesta EULAR		p	OR	CI <sub>95%</sub>	N	Respuesta EULAR		P	OR	CI <sub>95%</sub>	N	Respuesta EULAR		p	OR	CI <sub>95%</sub>
Sexo																		
Mujer	70	21 (30.0%)	49 (70.0%)	0.552			68	17 (25%)	51 (75%)	0.751			61	16 (26.2%)	45 (73.8%)	1		
Hombre	17	7 (41.2%)	10 (58.8%)					16	3 (18.8%)		13 (81.2%)				14		3 (21.4%)	11 (78.6%)
Edad DX	87	48.5 [44.5-52.7]	44 [29.0-49.0]	0.022	0.96	[0.92-1.0]	84	48 [46.0-52.0]	44 [29.2-49.7]	0.098	0.97	[0.93-1.01]	75	49 [41.0-53.0]	44 [29.2-49.0]	0.095	0.97	[0.93-1.01]
Edad inicio TCZ	87	56 [50.2-63.7]	52 [42.0-60.0]	0.142			84	58 [53.0-66.5]	53.5 [42.0-60.0]	0.082	0.96	[0.92-1.00]	75	60 [54.0-67.0]	52 [42.0-60.0]	0.062	0.95	[0.91-1.0]
ADM																		
sc	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	0.030	4.60	[1.24-17.08]	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	0.030	4.60	[1.24-17.08]	20	2 (10.0%)	18 (90.0%)	0.123		
iv	63	25 (39.7%)	38 (60.3%)				63	25 (39.7%)	38 (60.3%)				55	17 (30.9%)	38 (69.1%)			
GC concom.																		
no	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	1			6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	1			6	0 (0%)	6 (100%)	0.328		
si	81	26 (32.1%)	55 (67.9%)		78	19 (24.4%)	59 (75.6%)	69	19 (27.5%)		50 (72.5%)							
TB previas																		
no (naïve)	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	0.005	8.30	[1.79-38.37]	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	0.053			24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	0.142		
si	62	26 (41.9%)	36 (58.1%)				59	18 (30.5%)	41 (69.5%)		51	16 (31.4%)	35 (68.6%)					
Nº TB previas		2 [1.2-3.0]	1 [0.0-2.0]	0.002	0.64	[0.46-0.90]		2.50 [1.0-3.0]	1 [0.0-2.0]	0.055	0.73	[0.51-1.03]		2 [1.0-3.0]	1 [0.0-2.7]	0.089	0.76	[0.53-1.07]
FR																		
neg	31	9 (29.0%)	22 (71%)	0.819			31	10 (32.3%)	21 (67.7%)	0.261			27	11 (40.7%)	16 (59.3%)	0.043	3.43	[1.16-10.11]
pos	56	19 (33.9%)	37 (66.1%)		53	10 (18.9%)	43 (81.1%)	48	8 (16.7%)		40 (83.3%)							
ACPA																		
neg	26	8 (30.8%)	18 (69.2%)	1			26	7 (26.9%)	19 (73.1%)	1			24	6 (25%)	18 (75%)	1		
pos	57	18 (31.6%)	39 (68.4%)		54	13 (24.1%)	41 (75.9%)	48	12 (25%)		36 (75%)							

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

DAS28-vsg Basal	87	5.6 [5.0-6.0]	5.6 [4.6-6.4]	0.806			84	5.5 [4.4-6.2]	5.7 [5.0-6.4]	0.248			75	5.60 [4.5-6.3]	5.70 [5.1-6.4]	0.360		
NADBasal	87	9 [6.0-16.0]	9 [5.0-12.0]	0.578			84	8.5 [2.0-14.7]	9.0 [7.0-12.7]	0.379			75	9 [5.0-14.0]	10 [7.0-13.7]			
NAT Basal	87	3.5 [2-5.7.5]	4.0 [2.0-8.0]	0.127			84	4 [2.0-6.7]	4[2.0-8.0]	0.195			75	3 [1.0-6.0]	5 [2.2-8.0]	0.033	1.18	[1.00-1.40]
EVA paciente	87	60 [50.0-78.7]	68 [47.5-80.0]	0.823			84	60 [50.0-80.0]	70 [50.0-75.0]	0.949			75	70 [50.0-80.0]	70 [50.0-80.0]	0.930		
PCR Basal	87	1.2 [0.7-4.9]	1.5 [0.4-4.0]	0.607			84	1 [0.7-5.2]	1.4 [0.5-3.1]	0.900			75	1 [0.5-3.3]	1.3 [0.4-3.0]	0.845		
VSG Basal	87	29 [19.2-46.5]	30 [15.0-54.0]	0.624			84	27 [17.5-42.2]	30 [15.7-52.7]	0.475			75	28 [14.0-50.0]	30 [18.0-49.5]	0.518		
HAQ	87	1.7 [1.2-2.0]	1.7 [1.2-2.1]	0.684			84	1.9 [1.4-2.0]	1.7 [1.1-2.0]	0.488			75	1.8 [1.4-2.0]	1.7 [1.0-2.0]	0.388		
FCGR3A																		
GG	12	4 (33.3%)	8 (66.7%)	0.223			12	2 (16.7%)	10 (83.3%)	0.083			11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	0.730		
GT	48	12 (25%)	36 (75%)				45	15 (33.3%)	30 (66.7%)				38	11 (28.9%)	27 (71.1%)			
TT	27	12 (44.4%)	15 (55.6%)				27	3 (11.1%)	24 (88.9%)				26	6 (23.1%)	20 (76.9%)			
T_	75	24 (32.0%)	51 (68.0%)		1		72	18 (25%)	54 (75%)				64	17 (26.6%)	47 (73.4%)		0.719	
G_	60	16 (26.7%)	44 (73.3%)	0.163			57	17 (29.8%)	40 (70.2%)	0.108			49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	0.961		
FCGR2A																		
CC	23	7 (30.4%)	16 (69.6%)	0.934			23	4 (17.4%)	19 (82.6%)	0.665			20	5 (25%)	15 (75%)			
CT	41	14 (34.1%)	27 (65.9%)				40	10 (25%)	30 (75%)				36	8 (22.2%)	28 (77.8%)	0.749		
TT	23	7 (30.4%)	16 (69.6%)				21	6 (28.6%)	15 (71.4%)				19	6 (31.6%)	13 (68.4%)			
C_	64	21 (32.8%)	43 (67.2%)	1			63	14 (22.2%)	49 (77.8%)	0.767			56	13 (23.2%)	43 (76.8%)	0.545		
T_	64	21 (32.8%)	43 (67.2%)	1			61	16 (26.2%)	45 (73.8%)	0.575			55	14 (25.5%)	41 (74.5%)	1		

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism, EVAp : escala visual analógica, paciente GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR: proteína C reactiva , TB: terapia biológica, TCZ: Tocilizumab, TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral, VSG: velocidad de sedimentación globular.

Table R7. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con remisión a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Variable Clínica	6 MESES						12 MESES						18 MESES					
	N	REMISIÓN		P	OR	CI <sub>95%</sub>	N	REMISIÓN		p	OR	CI <sub>95%</sub>	N	REMISIÓN		p	OR	CI <sub>95%</sub>
Sexo																		
Mujer	70	35 (50.0%)	35 (50.0%)	1			68	28 (41.2%)	40 (58.8%)	0.655			61	24 (39.3%)	37 (60.7%)	0.656		
Hombre	17	8 (47.1%)	9 (52.9%)		16	5 (31.2%)	11 (68.8%)	14	4 (28.6%)		10 (71.4%)							
Edad DX	87	47 [41.0-52.0]	44 [27.5-50.7]	0.174			84	47 [40.5-52.0]	45 [29.0-51.0]	0.449			75	48 [41.7-53.0]	43 [27-49]	0.022	0.96	[0.92-1.0]
Edad inicioTCZ	87	57 [50.0-63.0]	50 [40.2-59.7]	0.037	0.96	[0.93-1.0]	84	56 [47.5-65.0]	52 [42.0-60.0]	0.115			75	57.5 [53.2-65.7]	50 [40.0-60]	0.045	0.95	[0.91-0.99]
ADM																		
sc	24	6 (25.0%)	18 (75.0%)	0.010			24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	0.015	4.67	[1.42-15.32]	20	4 (20%)	16 (80%)	0.109		
iv	63	37 (58.7%)	26 (41.3%)		4.26	[1.49-12.21]	60	29 (48.3%)	31 (51.7%)				55	24 (43.6%)	31 (56.4%)			
GC concom.																		
no	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1			6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0.457			6	0 (0%)	6 (100%)	0.078		
si	81	40 (49.4%)	41 (50.6%)		78	32 (41.0%)	46 (59%)	69	28 (40.6%)		41 (59.4%)							
TB previas																		
no (naive)	24	6 (24.0%)	18 (76.0%)	0.006	4.68	[1.64-13.36]	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	<0.001	12.73	[2.75-58.95]	5	19 (79.2%)	0.077			
si	63	37 (59.7%)	26 (40.3%)				59	31 (52.5%)	28 (47.5%)				23	28 (54.9%)				
Nº TB previas	87	2 [1.0-3.0]	1 [0.0-2.0]	0.001	0.58	[0.42-0.82]	84	3 [1.0-3.0]	1 [0.0-2.0]	<0.001	0.54	[0.38-0.76]	2 [1.0-3.0]	1 [0-2]	0.098	0.79	[0.57-1.08]	
FR																		
neg	31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	0.415			31	13 (41.9%)	18 (58.1%)	0.882			13 (48.1%)	14 (51.9%)	0.229			

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

pos	56	30 (53.6%)	26 (46.4%)				53	20 (37.7%)	33 (62.3%)				15 (31.2%)	33 (68.8%)			
ACPA																	
neg	26	13 (50.0%)	13 (50.0%)	0.893			26	9 (34.6%)	17 (65.4%)	0.778			9 (37.5%)	15 (62.5%)	1		
pos	57	26 (45.6%)	31 (54.4%)				54	22 (40.7%)	32 (59.3%)					18 (37.5%)		30 (62.5%)	
DAS28-VSG Basal	87	5.6 [4.8-6.1]	5.7 [4.8-6.5]	0.388			84	5.5 [4.62-6.15]	5.7 [5.0-6.4]	0.355			5.65 [4.7-6.3]	5.70 [5.1-6.4]	0.831		
NADBasal	87	9 [6.0-16.0]	9 [7.0-12.0]	0.789			84	9 [5.0-16.0]	9 [7.0-12.0]	0.956			10 [6.0-13.7]	9 [7.0-14.0]	0.913		
NATBasal	87	4 [2.0-6.0]	4 [2.2-8.7]	0.101			84	4 [2.0-6.5]	4 [2.0-8.0]	0.142			4 [2.0-6.7]	5 [2.0-8.0]	0.140		
EVA paciente	87	70 [50.0-80.0]	65 [40.0-75.0]	0.342			84	70 [50.0-80.0]	65 [50.0-75.0]	0.286			70 [50.0-75.0]	65.5 [40.0-80]	0.826		
PCR Basal	87	2 [0.9-5.0]	1 [0.3-3.1]	0.047	1.02	[0.97-1.06]	84	1 [0.7-4.0]	1.4 [0.4-3.2]	0.755			1 [0.5-2.9]	1.4 [0.4-3.0]	0.839		
VSG Basal	87	26 [14.0-44.0]	36.5 [18-5.75.0]	0.142			84	28 [19-4.50.0]	33 [14.0-55.0]	0.364			27 [17.5-45.0]	30 [14.0-52.0]	0.507		
HAQ	87	2 [1.2-2.0]	1.6[1.0-2.1]	0.254			84	2 [1.22-2.0]	1.6[1.2-2.1]	0.580			1.7[1.2-2.0]	1.7[1.0-2.1]	0.783		
FCGR3A																	
GG	12	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0.257			12	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0.744			3 (27.3%)	8 (72.7%)	0.398		
GT	48	20 (41.7%)	28 (58.3%)				45	19 (42.2%)	26 (57.8%)				17 (44.7%)	21 (53.3%)			
TT	27	16 (59.3%)	11 (40.7%)				27	9 (33.3%)	18 (66.7%)				8 (30.8%)	18 (69.2%)			
T <sub>-</sub>	75	36 (48.0%)	39 (52.0%)	0.723			72	28 (38.9%)	44 (61.1%)	1			25 (39.1%)	39 (60.9%)	0.522		
G <sub>-</sub>	60	27 (45.0%)	33 (55.0%)	0.318			57	24 (42.1%)	33 (57.9%)	0.596			20 (40.8%)	29 (59.2%)	0.545		
FCGR2A																	
CC	23	10 (43.5%)	13 (56.5%)	0.501			23	8 (34.8%)	15 (65.2%)	0.826			8 (40%)	12 (60%)	1		
CT	41	23 (56.1%)	18 (43.9%)				40	17 (42.5%)	23 (57.5%)				13 (36.1%)	23 (63.9%)			
TT	23	10 (43.5%)	13 (56.5%)				21	8 (38.1%)	13 (61.9%)				7 (36.8%)	12 (63.2%)			
C <sub>-</sub>	62	33 (51.6%)	31 (48.4%)				63	25 (39.7%)	38 (60.3%)	1			21 (37.5%)	35 (62.5%)	1		
T <sub>-</sub>	62	33 (51.6%)	31 (48.4%)	0.673			61	25 (41%)	36 (59%)	0.788			20 (36.4%)	35 (63.6%)	0.986		

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism, EVAp : escala visual analógica, paciente GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR: proteína C reactiva , TB: terapia biológica, TCZ: Tocilizumab, TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral, VSG: velocidad de sedimentación globular.

Table R8. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con LDA a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

Variable Clínica	6 MESES						12 MESES						18 MESES					
	N	LDA		p	OR	CI <sub>95%</sub>	N	LDA		p	OR	CI <sub>95%</sub>	N	LDA		p	OR	CI <sub>95%</sub>
		NO	SI					NO	SI					NO	SI			
Sexo																		
Mujer	70	15 (21.4%)	55 (78.6%)	0.342			68	12 (17.6%)	56 (82.4%)	1			61	13 (21.3%)	48 (78.7%)	0.446		
Hombre	17	6 (35.3%)	11 (64.7%)				16	2 (12.5%)	14 (87.5%)				14	1 (7.1%)	13 (92.9%)			
Edad DX	87	48 [44.0-52.0]	45 [31.2-51.0]	0.284			84	48.5 [46.7-52.0]	44.5 [29.0-50.2]	0.072	0.95	[0.91-1.01]	75	48 [36.5-52.0]	45 [31.0-51.5]	0.615		
Edad inicio TCZ	87	60 [48.5-63.5]	53 [44.2-60.5]	0.215			84	58 [53.7-64.2]	54 [42.0-60.5]	0.111			75	58 [45.7-66.2]	55 [42.0-60.0]	0.324		
ADM																		
sc	63	18 (28.6%)	45 (71.4%)	0.199			60	13 (21.7%)	47 (78.3%)	0.059	6.36	[0.78-51.65]	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	0.095	5.88	[0.71-48.26]
iv	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)				24	1 (4.2%)	23 (95.8%)				20	1 (5.0%)	19 (95.0%)			
GC concom.																		
no	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0.628			6	0 (0%)	6 (100%)	0.583			6	0 (0%)	6 (100%)	0.586		
si	81	19 (23.5%)	62 (76.5%)				78	14 (17.9%)	64 (82.1%)				69	14 (20.3%)	55 (79.7%)			
TB previas																		
no (naive)	25	0 (0%)	25 (100%)	0.002	np		25	0 (0%)	25 (100%)	0.008	np		24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	0.029	7.86	[0.96-64.17]
si	62	21 (33.9%)	41 (66.1%)				59	14 (23.7%)	45 (76.3%)				51	13 (25.5%)	38 (74.5%)			
Nº TB previas		3 [2.0-3.0]	1 [0.0-2.0]	< 0.001	0.56	[0.39-0.82]		3 [1.0-4.0]	1 [0.0-2.0]	0.011	0.62	[0.41-0.93]		3 [1.0-3.2]	1 [0.0-2.5]	0.019	0.65	[0.41-0.93]
FR																		
neg	31	7 (22.6%)	24 (77.4%)	1			31	8 (25.8%)	23 (74.2%)	0.157			27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	0.129		
pos	56	14 (25.0%)	42 (75.0%)				53	6 (11.3%)	47 (88.7%)				48	6 (12.5%)	42 (87.5%)			
ACPA																		
neg	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	1			26	5 (19.2%)	21 (80.8%)	0.763			24	5 (20.8%)	19 (79.2%)	1		
pos	57	13 (22.8%)	44 (77.2%)				54	9 (16.7%)	45 (83.3%)				48	9 (18.8%)	39 (81.2%)			
DAS28-VSG Basal	87	5.7 [5.2-6.1]	5.5 [4.6-6.4]	0.402			84	5.6 [5.0-6.4]	5.6 [4.8-6.4]	0.687			75	5.6 [5.0-6.4]	5.6 [4.8-6.4]	0.687		
NADBasal	87	13 [7.5-16.0]	8.5 [5.0-12.0]	0.066	0.92	[0.8-1.0]	84	11 [7.0-16.5]	9 [6.0-12.0]	0.303			75	11 [7.0-16.5]	9 [6.0-12.0]	0.303		
NATBasal	87	4 [2.0-6.5]	4 [2.0-8.0]	0.516			84	4.5 [2.0-7.0]	4 [2.0-8.0]	0.804			75	4.50 [2.0-7.0]	4 [2.0-8.0]	0.804		

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

EVA paciente	87	60 [50.0-80.0]	66 [50.0-80.0]	0.855			84	65 [57.5-80.0]	66 [50.0-77.5]	0.418			75	65 [57.5-80.0]	66 [50.0-77.5]	0.418		
PCR Basal	87	1.6 [0.8-8.5]	1.4 [0.4-3.4]	0.239			84	0.90 [0.6-9.4]	1.50 [0.5-3.3]	0.746			75	0.9 [0.6-9.4]	1.5 [0.5-3.3]	0.746		
VSG Basal	87	30 [17.0-52.5]	29.5 [16.5-52.2]	0.988			84	27 [19.0-38.2]	30 [14.7-52.2]	0.532			75	27 [19.0-38.2]	30 [14.7-52.2]	0.532		
HAQ	87	1.7 [1.2-2.0]	1.7 [1.23-2.02]	0.984			84	1.90 [1.3-2.0]	1.74 [1.1-2.0]	0.624			75	1.90 [1.3-2.0]	1.7 [1.1-2.0]	0.624		
FCGR3A																		
GG	12	3 (25%)	9 (75%)	0.366			12	2 (16.7%)	10 (83.3%)	1			11	2 (18.2%)	9 (81.8%)	1		
GT	47	9 (18.8%)	38 (81.2%)				45	9 (20.0%)	36 (80.0%)				38	8 (21.1%)	30 (78.9%)			
TT	28	9 (33.3%)	18 (66.7%)				27	3 (11.1%)	24 (88.9%)				26	4 (15.4%)	22 (84.6%)			
T_	75	18 (24%)	57 (76%)	1			72	12 (16.7%)	60 (83.3%)	1			64	12 (18.8%)	52 (81.2%)	1		
G_	60	12 (20%)	48 (80%)				57	11 (19.3%)	46 (80.7%)	0.532			49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	0.759		
FCGR2A																		
CC	23	5 (21.7%)	18 (78.3%)	0.858			23	4 (17.4%)	19 (82.6%)	1			20	3 (15.0%)	17 (85%)	1		
CT	41	11 (26.8%)	30 (73.2%)				40	7 (17.5%)	33 (82.5%)				36	6 (16.7%)	30 (83.3%)			
TT	23	5 (21.7%)	18 (78.3%)				21	3 (14.3%)	18 (85.7%)				19	5 (26.3%)	14 (73.7%)			
C_	64	16 (25%)	48 (75%)	0.977			63	11 (17.5%)	52 (82.5%)	1			56	9 (16.1%)	47 (83.9%)	0.326		
T_	64	16 (25%)	48 (75%)	0.977			61	10 (16.4%)	51 (83.6%)	1			55	11 (20.0%)	44 (80.0%)	0.747		

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism; EVAp : escala visual analógica, paciente GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, LDA: baja actividad de la enfermedad, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR: proteína C reactiva , TB: terapia biológica, TCZ: Tocilizumab, TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral, , VSG: velocidad de sedimentación globular.

Table R9. Asociación bivalente entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con Variación del DAS28 a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con TCZ.

VARIACIÓN DEL DAS28									
Variable Clínica	6 MESES			12 MESES			18 MESES		
	N		p	N		p	N		p
Sexo									
mujer	70	3,0439±1,55	0.059	68	3,20±1,55	0.377	61	3,15±1,55	0.396
hombre	17	2,2265±1,67		16	2,83±1,09		15	2,78±1,21	
Edad Dx	87	Rho Pearson -0.169	0.117	84	Rho Pearson -0.127	0.250	76	Rho Pearson -0.161	0.164
Edad inicio TCZ	87	Rho Pearson -0.224	0.037	84	Rho Pearson -0.201	0.066	76	Rho Pearson -0.268	0.019
ADM									
sc	63	2,62±1,61596	0.014	60	2,88±1,50	0.015	56	2,90±1,58	0.090
iv	24	3,56±1,38384		24	3,74±1,23		20	3,56±1,09	
GC concom.									
no	6	2,75±1,10	0.833	6	3,21±1,38	0.877	6	3,38± 0,53	0.266
si	81	2,89±1,63		78	3,12±1,49		70	3,05±1,54	
TB previas									
no (naive)	25	3,66±1,40	0.003	25	3,89±1,29	0.002	24	3,62±1,28	0.030
si	62	2,57±1,58		59	2,81±1,44		52	2,82±1,53	
Número de TB previas	87	Rho Pearson -0.365	0.258	84	Rho Pearson -0.241	0.189	76	Rho Pearson -0.177	0.136
Factor Reumatoide									
negativo	31	2,90 ± 1,51	0.916	31	3,03±1,44	0.631	27	2,87±1,49	0.380
positivo	56	2,87 ± 1,66		53	3,19±1,51		49	3,19±1,49	

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

ACPA									
negativo	26	3,00 ±1,71	0.810	26	3,20±1,49	0.826	24	3,14±1,39	0.817
positivo	57	2,90±1,58		54	3,12±1,52		49	3,06±1,58	
DAS28-VSG Basal	87	Rho Pearson -0.594	0.0001	84	Rho Pearson -0.728	0.001	76	Rho Pearson -0.585	0.0001
NADBasal	87	Rho Pearson -0.307	0.004	84	Rho Pearson -0.479	0.001	76	Rho Pearson -0.402	0.0001
NATBasal	87	Rho Pearson -0.534	0.0001	84	Rho Pearson -0.599	0.001	76	Rho Pearson -0.542	0.0001
EVA paciente	87	Rho Pearson -0.215	0.047	84	Rho Pearson -0.156	0.158	76	Rho Pearson -0.165	0.157
PCR Basal	87	Rho Pearson -0.188	0.188	84	Rho Pearson -0.168	0.126	76	Rho Pearson -0.206	0.074
VSG Basal	87	Rho Pearson -0.421	0.421	84	Rho Pearson -0.413	0.001	76	Rho Pearson -0.394	0.0001
HAQ	87	Rho Pearson 0.184	0.088	84	Rho Pearson 0.169	0.125	76	Rho Pearson 0.078	0.504
FCGR3A									
GG	12	3,30 ± 1,45	0,304	12	3,59 ± 1,31	0,473	11	3,89 ± 1,39	0,149
GT	48	2,98 ± 1,73		45	3,00 ± 1,73		39	2,96 ± 1,58	
TT	27	2,52±1,39		27	3,15±1,00		26	2,90±1,33	
T_	75	2,81±1,62	0.327	72	3,05±1,49	0.249	65	2,94±1,47	0.051
G_	60	3,04±1,67	0.158	57	3,12±1,66	0.926	50	3,17±1,57	0.464
FCGR2A									
CC	23	2,68±1,55	0.776	23	2,84±1,43	0.554	20	2,85±1,52	0.640
CT	41	2,92±1,59		40	3,25±1,61		37	3,23±1,47	
TT	23	3,00±1,71		21	3,20±1,25		19	3,00±1,53	
C_	64	2,83±1,57	0.667	63	3,10±1,55	0.787	57	3,10±1,49	0.809
T_	64	2,95±1,62	0.492	61	3,24±1,49	0.279	56	3,15±1,48	0.438
<p>ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism; EVAp : escala visual analógica, paciente GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, LDA: baja actividad de la enfermedad, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR: proteína C reactiva , TB: terapia biológica, TCZ: Tocilizumab, TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral, VSG: velocidad de sedimentación globular.</p>									

## 7.5 PREDICTORES DE RESPUESTA A RITUXIMAB

### 7.5.1 PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 6 MESES

#### 7.5.1.1 Respuesta EULAR

En el análisis bivariante, la presencia del genotipo TT en el polimorfismo del gen FCGR2A (ORTT/CT-CC: 4.861, IC<sub>95%</sub>: 1.119-21.125; p=0.041), el menor número de TB recibidos previos a RTX (OR: 0.567, IC<sub>95%</sub>: 0.285-1.127; p=0.077), y un menor valor basal de EVA (OR: 0.974; IC<sub>95%</sub>: 0.942-1.006, p=0.092) se relacionó con un mayor número de pacientes que alcanzaban respuesta EULAR satisfactoria (Tabla R11).

En el análisis multivariante, la única variable independiente que se asoció a mejor respuesta EULAR fue la presencia del genotipo TT del polimorfismo del gen FCGR2A (OR TT/CT-CC: 4.861, IC<sub>95%</sub>: 1.119, 21.125, p=0.035) (Tabla R10).

#### 7.5.1.2 Remisión

En el análisis bivariante, la presencia del genotipo TT en el polimorfismo del gen FCGR2A (OR TT/CT-CC: 7.312, IC<sub>95%</sub>: 1.046-51.1; p=0.057), y un menor valor basal de EVA (OR: 0.948; IC<sub>95%</sub>: 0.905,0.994, p=0.080) se relacionó con una mayor remisión de la enfermedad (Tabla R12).

En el análisis multivariante, los factores independientemente asociados con mayor remisión fueron los pacientes que portaban el genotipo TT en el polimorfismo del gen FCGR2A (OR: 10.625; IC<sub>95%</sub>: 1.070, 105.475; p=0.044) y un menor valor de EVA al inicio del tratamiento con RTX (OR: 0.940; IC<sub>95%</sub>: 0.891, 0.992, p=0.025) (Tabla R10).

#### 7.5.1.3 LDA

La variable asociada con mejores resultados de LDA en el análisis bivariante fue un valor basal bajo de EVA (OR: 0.965; IC<sub>95%</sub>: 0.934-0.996; p=0.045) (Tabla R13). En el análisis multivariante, sólo se asoció un valor basal menor de EVA al inicio de tratamiento con RTX (OR: 0.965; IC<sub>95%</sub>: 0.934, 0.996; p=0.029) con baja LDA (Tabla R10).

#### 7.5.1.4 Variación del DAS28

En el análisis bivariante, la mayor variación del DAS28 se observó en los pacientes con un valor inicial elevado de DAS28 (coeficiente de correlación de Spearman=0,475, p=0,0001), NAD (coeficiente de correlación de Spearman 0,372, p=0,007), y NAT (coeficiente de correlación de

Spearman 0,498,  $p=0,0001$ ). La mayor variación se vio en pacientes con un mayor valor de VSG al inicio de tratamiento (coeficiente de correlación de Spearman: 0,280;  $p=0,044$ ) (Tabla R14).

En el análisis multivariante, las variables independientes asociadas a una mayor variación del DAS28 fueron un valor elevado inicial del DAS28 ( $B=0.687$ ,  $IC_{95\%}$ : 0.343, 1.031,  $p<0.001$ ), un valor bajo de VSG ( $B=-0.017$ ,  $IC_{95\%}$ : -0.035, 0.002,  $p=0.077$ ) y un menor número de TB previas ( $B=-0.328$ ,  $IC_{95\%}$ : -0.628, -0.027,  $p=0.033$ ) (Tabla R10).

## **7.5.2 PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 12 MESES**

### **7.5.2.1 Respuesta EULAR**

En el análisis bivariante, el mayor número de pacientes que alcanzaron la respuesta EULAR satisfactoria presentaron el genotipo TT en el polimorfismo del gen FCGR2A ( $OR_{TT/CT-CC}$ : 4.861;  $IC_{95\%}$ : 1.119-21.125;  $p=0.041$ ) (Tabla R11).

Al realizar el análisis multivariante, el factor independientemente asociado con mayor respuesta EULAR fue la presencia del genotipo TT en el polimorfismo del gen FCGR2A ( $OR_{TT/CT-CC}$ : 4.667;  $IC_{95\%}$ : 0.903-24.120;  $p=0,066$ ) (Tabla R10).

### **7.5.2.2 Remisión**

La variable asociada con mayor remisión en el análisis bivariante fue un menor número de terapias biológicas previas ( $OR$ : 0.206  $IC_{95\%}$ : 0.039-1.101;  $p=0.033$ ) (Tabla R12). Esta variable se mantuvo estadísticamente significativa en el análisis multivariante ( $OR$ : 0.206;  $IC_{95\%}$ : 0.039-1.101;  $p=0.065$ ) (Tabla R10).

### **7.5.2.3 LDA**

En el análisis bivariante, un menor valor basal de la EVA ( $OR$ : 0.968;  $IC_{95\%}$ : 0.933-1.003;  $p=0.077$ ), un valor basal elevado de PCR ( $OR$ :1.024;  $IC_{95\%}$ : 0.982-1.067;  $p=0.088$ ), el sexo (72.7% de respuesta LDA en hombres frente a 32.3% en mujeres;  $p=0.033$ ) se relacionó con LDA (Tabla R13).

En el análisis multivariante, las variables independientes que se asociaron con LDA fueron un menor valor de EVA al inicio del tratamiento con RTX ( $OR$ : 0.954;  $IC_{95\%}$ : 0.912-0.997;  $p=0.035$ ) y el sexo (hombre) ( $OR$ : 6.59;  $CI_{95\%}$ : 1.06, 40.62;  $p=0.042$ ) (Tabla R10).

#### 7.5.2.4 Variación del DAS28

En el análisis bivalente, una mayor variación del DAS28 se observó en aquellos pacientes con el genotipo TT del polimorfismo del FCGR2A ( $2,51 \pm 1,81135$  vs  $1,1846 \pm 1,16951$  vs  $0,8167 \pm 0,52694$ ;  $p=0.048$ ), con un mayor valor basal de DAS28 (coeficiente de correlación de Spearman:  $0,464$ ,  $p=0,02$ ) y VSG (coeficiente de correlación de Spearman:  $0,355$ ,  $p=0,021$ ) (Tabla R14).

En el análisis multivariante hubo un mayor descenso del DAS28 en los pacientes con el genotipo TT del polimorfismo del FCGR2A ( $B=0.782$ ,  $IC_{95\%}: -0.150, 1.715$ ,  $p=0.098$ ) y un valor basal elevado de DAS28 ( $B=0.564$ ,  $IC_{95\%}: 0.206, 0.922$ ,  $p=0.003$ ) (Tabla R10).

### 7.5.3 PREDICTORES DE RESPUESTA A LOS 18 MESES

#### 7.5.3.1 Respuesta EULAR

La variable asociada con mayor respuesta EULAR en el análisis bivalente fue portar el genotipo TT del polimorfismo del FCGR2A ( $OR: 2.400$ ,  $IC_{95\%}: 0,444-12.980$ ,  $p=0,309$ ) (Tabla R11).

En el análisis multivariante, la única variable que se relacionó con una mayor respuesta EULAR satisfactoria fue la presencia del genotipo TT del polimorfismo del FCGR2A en el paciente ( $OR=2.487$ ,  $IC_{95\%}: 0.357, 17.316$ ,  $p=0.357$ ) (Tabla R10).

#### 7.5.3.2 Remisión

En el análisis bivalente ( $OR: 1.465$ ,  $IC_{95\%}: 0.987-2.172$ ,  $p=0.015$ ) como en el multivariante ( $OR: 1.465$ ,  $IC_{95\%}: 0.987, 2.172$ ,  $p=0.058$ ) (Tabla R12), la única variable relacionada con una mayor remisión de la enfermedad fue un valor basal de NAT elevado (Tabla R10).

#### 7.5.3.3 LDA

Mejores resultados de LDA se observaron en el análisis bivalente en aquellos pacientes portadores del alelo G del polimorfismo genético rs396991 del gen FCGR3A ( $OR: 3.500$ ,  $IC_{95\%}: 0.768-15.958$ ;  $p=0,106$ ) y con un valor basal elevado de NAT ( $OR: 1.318$ ,  $IC_{95\%}: 1.010-1.719$ ;  $p=0.015$ ) (Tabla R13). En el análisis multivariante, la presencia del alelo G en el polimorfismo genético de FCGR3A ( $OR_{GG-GT/TT}: 4.904$ ,  $IC_{95\%}: 0.844, 28.488$ ,  $p=0.077$ ) fue la única variable independiente predictora de LDA (Tabla R10).

#### 7.5.3.4 Variación del DAS28

En el análisis bivalente, la mayor variación del DAS28 fue en pacientes con el genotipo GG del polimorfismo genético de FCGR3A ( $2,1250 \pm 0,52520$ ,  $p=0.051$ ), el genotipo TT del polimorfismo genético de FCGR2A ( $2,2889 \pm 1,94964$ ,  $p=0.164$ ), positividad al inicio del tratamiento a ACPA ( $1,7882 \pm 1,70436$  vs  $0,5231 \pm 1,40722$ ,  $p= 0.040$ ) y al FR ( $1,5656 \pm 1,64799$  vs  $0,3833 \pm 0,82077$ ,  $p= 0.052$ ). También, la mayor variación del DAS28 se observó en los pacientes con un valor inicial elevado de DAS28 (coeficiente de correlación de Spearman= $0,577$ ,  $p=0,0001$ ), NAD (coeficiente de correlación de Spearman=  $0,459$ ,  $p=0,004$ ), NAT (coeficiente de correlación de Spearman=  $0,700$ ,  $p= 0,0001$ ) y VSG (coeficiente de correlación de Spearman= $0,379$ ,  $p= 0,019$ ) (Tabla R14).

En el análisis multivariante, las variables independientes que se relacionaron con una mayor variación del DAS28 fueron el genotipo TT del polimorfismo de FCGR2A (BTT/CT-CC=  $1.414$ , IC95%:  $0.195, 2.632$ ,  $p= 0.025$ ), el genotipo GG del polimorfismo de FCGR3A (BTT/GT-GG=  $-1.083$ , IC95%:  $-1.984, -0.183$ ,  $p= 0.021$ ), la positividad al inicio del tratamiento frente a ACPA (B=  $0.942$ , IC95%:  $-0.150, 2.035$ ,  $p= 0.087$ ) un valor basal elevado de DAS28 (B=  $0.793$ , IC95%:  $0.165, 1.420$ ,  $p= 0.016$ ) y un menor valor basal de VSG (B=  $-0.029$ ; IC95%:  $-0.061, 0.002$ ,  $p= 0.068$ ) (Tabla R10).

Tabla R10. Predictores de respuesta al tratamiento con Rituximab (análisis multivariante).

Variable respuesta	Variable independiente	B	OR	p-valor (variable)	IC <sub>95%</sub>	R <sup>2</sup>	Bondad del ajuste	p-valor (modelo)
<b>6 meses</b>								
Remisión	FCGR2A (TT vs C)	2.363	10.625	0.044	1.070, 105.475	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.180 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.384	$\chi^2= 11.196$ $p= 0.130$	$\chi^2= 10.336$ $p= 0.006$
	EVAp	-0.062	0.940	0.025	0.891, 0.992			
Baja actividad	EVAp	-0.036	0.965	0.029	0.934, 0.996	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.102 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.137	$\chi^2=4.193$ $p= 0.651$	$\chi^2=5.570$ $p= 0.018$
Respuesta EULAR	FCGR2A (TT vs C)	1.581	4.861	0.035	1.119, 21.125	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.081 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.125	$\chi^2=0$ $p= -$	$\chi^2=4.367$ $p= 0.037$
Variación DAS28	DAS28_basal	0.687		<0.001	0.343, 1.031	R <sup>2</sup> =0.469 R <sup>2</sup> corregida=0.398		p<0.001
	VSG_basal	-0.017		0.077	-0.035, 0.002			
	NºTB previas	-0.328		0.033	-0.628, -0.027			
<b>12 meses</b>								
Remisión	NºTB previas	-1.580	0.206	0.065	0.039, 1.101	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.114 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.282	$\chi^2=1.324$ $p= 0.723$	$\chi^2=5.060$ $p= 0.024$
Baja actividad	Sexo varón	1.886	6.590	0.042	1.069, 40.624	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.304 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.408	$\chi^2=12.149$ $p= 0.145$	$\chi^2=15.231$ $p= 0.002$
	EVAp	-0.047	0.954	0.035	0.912, 0.997			
Respuesta EULAR	FCGR2A (TT vs C)	1.540	4.667	0.066	0.903, 24.120	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.076 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.122	$\chi^2=0$ $p= -$	$\chi^2=3.327$ $p= 0.068$
Variación DAS28	FCGR2A (TT vs C)	0.782		0.098	-0.150, 1.715	R <sup>2</sup> =0.352 R <sup>2</sup> corregida=0.319		P<0.001
	DAS28_basal	0.564		0.003	0.206, 0.922			
<b>18 meses</b>								
Remisión	NAT	0.382	1.465	0.058	0.987, 2.172	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.105 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.215	$\chi^2=5.798$ $p= 0.446$	$\chi^2=4.227$ $p= 0.040$
Baja actividad	FCGR3A (G vs TT)	1.590	4.904	0.077	0.844, 28.488	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.230 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.308	$\chi^2=0.819$ $p= 0.664$	$\chi^2=9.647$ $p= 0.008$
Respuesta EULAR	FCGR2A (TT vs C)	0.911	2.487	0.357	0.357, 17.316	R <sup>2</sup> Cox-Snell= 0.179 R <sup>2</sup> Nagelkerke= 0.278	$\chi^2=8.257$ $p= 0.310$	$\chi^2=7.489$ $p= 0.024$

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

Variación DAS28							
	FCGR2A (TT vs C)	1.414		0.025	0.195, 2.632	R <sup>2</sup> =0.676 R <sup>2</sup> corregida=0.587	P<0.001
	FCGR3A (TT vs G)	-1.083		0.021	-1.984, -0.183		
	ACPA positivo	0.942		0.087	-0.150, 2.035		
	DAS28_basal	0.793		0.016	0.165, 1.420		
	VSG_basal	-0.029		0.068	-0.061, 0.002		
<p>ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies BT: Terapia biológica, DAS28: 28-joint Disease Activity Score, VSG: Velocidad de sedimentación globular, EULAR: European League Against Rheumatism, NAT: número articulaciones tumefactas, NAD: número articulaciones dolorosas, RA: Artritis Reumatoide RTX: Rituximab, EVAp: escala visual analógica paciente.</p>							

**TablaR11. Asociación bivariante entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con respuesta EULAR a los 6,12 y 18 meses de tratamiento con RTX.**

Variable Clínica	6 MESES						12 MESES						18 MESES					
	N	RespuestaEULAR		p	OR	IC <sub>95%</sub>	N	Respuesta EULAR		p	OR	IC <sub>95%</sub>	N	Respuesta EULAR		p	OR	IC <sub>95%</sub>
Sexo																		
Mujer	40	31 (77.5%)	9 (22.5%)	1			31	26 (83.9%)	5 (16.1%)	0.412			27	22 (81.5%)	5 (18.5%)	0.667		
Hombre	12	10 (83.3%)	2 (16.7%)				11	8 (72.7%)	3 (27.3%)				11	8 (72.7%)	3 (27.3%)			
Edad Dx en AR	52	46 [39.5-51.0]	41 [24.0-48.0]	0.186			42	46.5 [41.0-52.0]	43.5 [28.2-47.2]	0.320			38	44.5 [41.0-51.0]	46.5 [32.7-62.7]	0.566		
Edad inicio RTX	52	54 [49.5-61.5]	50 [36.0-67.0]	0.432			42	55.5 [50.0-62.0]	53.5 [39.2-59.5]	0.336			38	56 [50.0-62.0]	50 [45.0-72.2]	0.641		
GC concom.																		
No	1	1 (100%)	0 (0%)	1			1	1 (100%)	0 (0%)	1			1	1 (100%)	0 (0%)	1		
SI	51	40 (78.4%)	11 (21.6%)				41	33 (80.5%)	8 (19.5%)				37	29 (78.4%)	8 (21.6%)			
Número TB previas		2 [1.0-3.0]	1 [1.0-2.0]	0.077	0.56	[0.28-1.12]		2 [1.0-3.0]	1.5 [1.0-2.0]	0.237				2 [1.0-3.0]	2 [0.2-3.0]	0.809		
Factor reumatoide																		
negativo	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)	1			6	6 (100%)	0 (0%)	0.323			6	6 (100%)	0 /0%	0.309		
positivo	40	30 (75%)	10 (25%)				35	27 (77.1%)	8 (22.9%)				32	24 (75%)	8 (25%)			
ACPA																		
negativo	20	15 (75%)	5 (25%)	1			16	13 (81.2%)	3 (18.8%)	1			13	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.196		
positivo	24	19 (79.2%)	5 (20.8%)				16	14 (77.8%)	4 (22.2%)				17	12 (70.6%)	5 (29.4%)			
DAS28-ESR basal	52	5.6 [4.8-6.2]	5.4 [4.5-5.7]				42	5.5 [4.7-6.0]	5.2 [4.5-6.12]	0.761			38	5.30 [4.4-6.2]	5.70 [5.4-5.7]	0.223		
NAD basal	52	10 [7.5-12.5]	8 [4.0-12.0]	0.291			42	9.5 [7.0-12.2]	10 [5.2-12.0]	0.860			38	10 [6.75-13.0]	10 [9.0-12.0]	0.440		
NAT basal	52	4[3.0-8.0]	6 [4.0-8.0]	0.349			42	5.5 [4.0-8.0]	4 [2.2-7.5]	0.272			38	4.50 [3-7.25]	7 [6.0-8.0]	0.125		
EVA	52	70	50	0.092	0.97	[0.94-	42	70	60	0.550			38	70	60	0.786		

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

paciente		[60.0-80.0]	[50.0-80.0]			1.00]		[50.0-80.0]	[36.5-80.0]				[50.0-80.0]	[50.0-80.0]						
PCR basal	52	3.60 [1.0-13.0]	5 [0.74-16.0]	0.893			42	3.3 [1.0-14.0]	10 [2.4-15.7]	0.304			38	3.45 [1.0-12.0]	7.80 [1.1-23.5]	0.654				
VSG basal	52	23 [10.0-46.5]	27 [17.0-40.0]	0.646			42	70 [50.0-80.0]	60 [36.5-80.0]	0.550			38	18.5 [10.0-50.0]	33 [20.0-38.7]	0.578				
HAQ	52	2 [1.5-2.5]	1.50 [1.1-2.1]	0.144			42	3.3 [1.0-14.0]	10 [2.4-15.7]	0.304			38	2 [1.4-2.5]	1.9 [1.57-2.10]	0.602				
FCGR3A																				
GG	5	5 (100%)	0 (0%)	1			4	4 (100%)	0 (0%)	1			4	4 (100%)	0 (0%)	1				
GT	31	24 (77.4%)	7 (22.6%)				25	19 (76%)	6 (24%)					22	16 (72.7%)		6 (27.3%)			
TT	16	12 (75%)	4 (25%)				13	11 (84.6%)	2 (15.4%)					12	10 (83.3%)		2 (16.7%)			
T <sub>-</sub>	47	36 (76.6%)	11 (23.4%)	0.571			38	30 (78.9%)	8 (21.1%)	0.572			34	26 (76.5%)	8 (23.5%)	0.560				
G <sub>-</sub>	36	29 (80.6%)	7 (19.4%)	0.719			29	23 (79.3%)	6 (20.7%)	1			26	20 (76.9%)	6 (23.1%)	1				
FCGR2A																				
CC	8	6 (75%)	2 (25%)	1			6	6 (100%)	0 (0%)	1			6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	1				
CT	33	29 (87.9%)	4 (12.1%)				26	22 (84.6%)	4 (15.4%)					23	19 (82.6%)		4 (17.4%)			
TT	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)				10	6 (60%)	4 (40%)					9	6 (66.7%)		3 (33.3%)			
C <sub>-</sub>	41	35 (85.4%)	6 (14.6%)	0.041			32	28 (87.5%)	4 (12.5%)	0.075	4.66	[0.90-24.12]	29	24 (82.8%)	5 (17.2%)					
T <sub>-</sub>	44	35 (79.5%)	9 (20.5%)	1			36	28 (77.8%)	8 (22.2%)	0.576			32	25 (78.1%)	7 (21.9%)	1				

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism;EVAp : escala visual analógica, paciente GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR:proteína C reactiva , TB: terapia biológica,RTX:Rituximab, VSG: velocidad de sedimentación globular.

TablaR12. Asociación bivariante entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con remisión a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

Variable Clínica	6 MESES						12 MESES						18 MESES					
	N	Remisión		p	OR	IC <sub>95%</sub>	N	Remisión		p	OR	IC <sub>95%</sub>	N	Remisión		p	OR	IC <sub>95%</sub>
		NO	SI					NO	SI					NO	SI			
Sexo																		
Mujer	40	36 (90.0%)	4 (10%)	1			31	29 (93.5%)	2 (6.5%)	1			27	24 (88.9%)	3 (11.1%)	1		
Hombre	12	11 (91.7%)	1 (8.3%)				11	10 (90.9%)	1 (9.1%)					11	10 (90.9%)		1 (9.1%)	
Edad Dx en AR	52	45 [39-50]	41 [26-57]	0.756			42	46 [41.0-52.0]	41 [22.0-50.0]	0.129			38	45.5 [41.0-51.2]	37.5 [24.0-57.7]	0.432		
Edad inicio RTX	52	54 [49.0-61.0]	49 [35.5-64.5]	0.524			42	56 [50.0-62.0]	49 [27.0-56.0]	0.179			38	56 [50.0-62.0]	46 [31.2-62.2]	0.122		
GC concom.																		
No	1	1 (100%)	0 (0.0%)	1			1	1 (100%)	0 (0%)	1			1	1 (100%)	0 (0%)	1		
SI	51	46 (90.2%)	5 (9.8%)				41	38 (92.7%)	3 (7.3%)					37	33 (89.2%)		4 (10.8%)	
Número TB previas	52	2 [1.0-3.0]	2 [0.5-2.5]	0.548			42	2 [1.0-3.0]	1 [0.0-2.0]	0.033	0.20	[0.03-1.10]	38	2 [1.0-3.0]	1 [0.0-2.0]	0.114		
Factor reumatoide																		
negativo	7	7 (100%)	0 (0.0%)	1			6	6 (100%)	0 (0%)	1			6	6 (100%)	0 (0%)	1		
positivo	40	36 (90.0%)	4 (10.0%)				35	32 (91.4%)	3 (8.6%)					32	28 (87.5%)		4 (12.5%)	
ACPA																		
negativo	20	19 (95.0%)	1 (5.0%)	0.614			16	15 (93.8%)	1 (6.2%)	1			13	12 (92.3%)	1 (7.7%)	1		
positivo	24	21 (87.5%)	3 (12.5%)				18	17 (94.4%)	1 (5.6%)					17	15 (88.2%)		2 (11.8%)	
DAS28-ESR basal	52	5.4 [4.8-6.2]	5.6 [3.5-6.7]	0.840			42	5.4 [4.8-6.0]	5.6 [4.30-6.0]	0.678			38	5.3[4.4-6.0]	5.7[5.4-7.3]	0.133		
NAD basal	52	10 [7.0-12.0]	10 [4.0-18.0]	0.901			42	10 [7.0-12.0]	10 [4.0-11.0]	0.807			38	10 [7.0-12.2]	11 [8.5-21.0]	0.340		
NAT basal	52	4[3.0-8.0]	8[3.5-8.0]	0.416			42	5[4.0-8.0]	6[1.0-8.0]	0.863			38	5[3.0-7.0]	8[8.0-9.5]	0.015	1.46	[0.98-2.17]
EVA paciente	52	70 [60.0-80.0]	50 [16.0-70.0]	0.080	0.94	[0.90-0.99]	42	70 [50.0-80.0]	50 [30.0-60.0]	0.522			38	70 [50.0-80.0]	70 [50.0-80.0]	0.904		
PCR basal	52	3.70 [1.0-15.0]	1.60 [0.20-17.0]	0.494			42	3.70 [1.0-16.0]	5 [1.6-12.0]	0.864			38	3.95 [1.0-15.2]	2.6 [0.4-17.4]	0.520		
VSG basal	52	23 [10.0-46.0]	35 [14.0-51.5]	0.652			42	23 [10.0-47.0]	36 [35.0-40.0]	0.212			38	21 [10.0-42.5]	31.5 [20.0-57.2]	0.294		
HAQ	52	2 [1.5-2.5]	1.5 [0.81-2.10]	0.275			42	2 [1.5-2.5]	1.5 [1.1-2.0]	0.240			38	2 [1.5-2.3]	2.1 [1.3-2.4]	0.830		

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

FCGR3A																
GG	5	5 (100%)	0 (0%)	1			4	4 (100%)	0 (0.0%)	1			4	4 (100%)	0 (0%)	1
GT	31	27 (87.1%)	4 (12.9%)				25	23 (92.0%)	2 (8.0%)				22	19 (86.4%)	3 (13.6%)	
TT	16	15 (93.8%)	1 (6.2%)				13	12 (92.3%)	1 (7.7%)				12	11 (91.7%)	1 (8.3%)	
T_	47	42 (89.4%)	5 (10.6%)	1			38	35 (92.1%)	3 (7.9%)	1			34	30 (88.2%)	4 (11.8%)	1
G_	36	32 (88.9%)	4 (11.1%)				29	27 (93.1%)	2 (6.9%)	1			26	23 (88.5%)	3 (11.5%)	1
FCGR2A																
CC	8	6 (75.0%)	2 (25.0%)	1			6	6 (100%)	0 (0%)	1			6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	1
CT	33	33 (100%)	0 (0.0%)				26	25 (96.2%)	1 (3.8%)				23	22 (95.7%)	1 (4.3%)	
TT	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)				10	8 (80.0%)	2 (20.0%)				9	7 (77.8%)	2 (22.2%)	
C_	41	39 (95.1%)	2 (4.9%)	0.057	7.31	[1.04-51.10]	32	31 (96.9%)	1 (3.1%)	0.136			29	27 (93.1%)	2 (6.9%)	0.233
T_	44	41 (93.2%)	3 (6.8%)	0.164			36	33 (91.7%)	3 (8.3%)	1			32	29 (90.6%)	3 (9.4%)	0.513
ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism;EVAp : escala visual analógica paciente, GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR:proteína C reactiva , TB: terapia biológica,RTX:Rituximab, VSG: velocidad de sedimentación globular.																

TablaR13. Asociación bivariante entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con LDA a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

Variable Clínica	6 MESES						12 MESES						18 MESES					
	N	LDA		p	OR	IC <sub>95%</sub>	N	LDA		P	OR	IC <sub>95%</sub>	N	LDA		p	OR	IC <sub>95%</sub>
		NO	SI					NO	SI					NO	SI			
Sexo																		
Mujer	40	25 (62.5%)	15 (37.5%)	0.512			31	21 (67.7%)	10 (32.3%)	0.033	3.6	[1.6-4.2]	27	16 (59.3%)	11 (40.7%)	0.491		
Hombre	12	6 (50.0%)	6 (50.0%)		11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	11	5 (45.5%)				6 (54.5%)					
Edad Dx en AR	52	44 [38.0-49.0]	45 [34.5-52.0]	0.702			42	46.5 [39.0-51.7]	43.5 [41.0-49.0]	0.899			38	47 [42.5-52.0]	43 [34.5-48.0]	0.176		
Edad inicio RTX	52	54 [49.0-61.0]	51 [48.0-64.5]	0.837			42	52 [49.0-60.7]	59 [54.7-63.2]	0.781			38	56 [51.5-62.0]	51 [46.0-64.5]	0.453		
GC concom.																		
No	1	0 (0.0%)	1 (100%)	0.404			1	1 (100%)	0 (0.0%)	1			1	1 (100%)	0 (0.0%)	1		
SI	51	31 (59.6%)	20 (39.2%)		41	23 (56.1%)	18 (43.9%)	37	20 (54.1%)		17 (45.9%)							
Número TB previas	52	2 [2.0-3.0]	1 [1.0-3.0]	0.108			42	2 [1.0-2.7]	2 [1.7-3.0]	0.129			38	2 [1.0-2.0]	2 [1.0-3.0]	0.266		
Factor reumatoide																		
negativo	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1			6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0.205			6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.672		
positivo	40	23 (57.5%)	17 (42.5%)		35	18 (51.4%)	17 (48.6%)	32	17 (53.1%)		15 (46.9%)							
ACPA																		
negativo	20	13 (65.0%)	7 (35.0%)	0.675			16	10 (62.5%)	6 (37.5%)	1			13	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0.201		
positivo	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)		18	11 (61.1%)	7 (38.9%)	17	8 (47.1%)		9 (52.9%)							
DAS28-ESR basal	52	5.6 [4.8-6.6]	5.4 [4.4-5.7]	0.208			42	5.7 [5.2-6.4]	5.2 [4.3-5.7]	0.101			38	5.5 [4.6-6.4]	5.3 [4.6-5.7]	0.436		
NAD basal	52	10 [7.0-16.0]	9 [5.0-11.5]	0.191			42	9.5 [7.0-13.0]	10 [5.0-11.2]	0.655			38	10 [7.0-14.5]	10 [7.5-12.0]	0.906		
NAT basal	52	4 [3.0-8.0]	6 [3.5-8.0]	0.721			42	5 [4.0-7.7]	5 [2.0-8.0]	0.450			38	4 [2.5-7.0]	6 [5.0-8.0]	0.015	1.31	[1.0-1.7]
EVA paciente	52	74 [65.0-80.0]	60 [50.0-80.0]	0.045	0.96	[0.93-0.99]	42	72 [61.2-80.0]	60 [47.5-75.0]	0.077	0.96	[0.9-1.0]	38	70 [50.0-80.0]	70 [50.0-77.0]	0.604		
PCR basal	52	3 [1.0-11.0]	4 [0.8-19.0]	0.722			42	2.5 [1.0-7.3]	10 [1.0-24.0]	0.088	1.02	[0.9-1.0]	38	3 [1.5-9.5]	3.9 [1.0-23.0]	0.669		
VSG basal	52	30 [10.0-53.0]	23 [10.0-35.5]	0.262			42	35.5 [12.2-51.5]	20 [9.5-39.2]	0.247			38	35 [10.5-59.0]	17 [10.0-34.0]	0.158		
HAQ	52	2 [1.5-2.5]	1.8 [1.1-2.1]	0.116			42	2 [1.5-2.5]	2 [1.4-2.3]	0.467			38	2 [1.4-2.2]	2 [1.5-2.5]	0.724		

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

FCGR3A																
GG	5	4 (80.0%)	1 (20.0%)	1			4	3 (75.0%)	1 (25.0%)	1			4	3 (75.0%)	1 (25.0%)	1
GT	31	17 (54.8%)	14 (45.2%)				25	13 (52.0%)	12 (48.0%)				22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	
TT	16	10 (62.5%)	6 (37.5%)				13	8 (61.5%)	5 (38.5%)				12	9 (75.0%)	3 (25.0%)	
T_	47	27 (57.4%)	20 (42.6%)	0.637			38	21 (55.3%)	17 (44.7%)	0.623			34	18 (52.9%)	16 (47.1%)	0.613
G_	36	21 (58.3%)	15 (41.7%)	1			29	16 (55.2%)	13 (44.8%)	0.962			26	12 (46.2%)	14 (53.8%)	0.190
FCGR2A																
CC	8	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1			6	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1			6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	1
CT	33	21 (63.6%)	12 (36.4%)				26	16 (61.5%)	10 (38.5%)				23	12 (52.2%)	11 (47.8%)	
TT	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)				10	5 (50.0%)	5 (50.0%)				9	5 (55.6%)	4 (44.4%)	
C_	41	25 (61.0%)	16 (39.0%)	0.739			32	19 (59.4%)	13 (40.6%)	0.720			29	16 (55.2%)	13 (44.8%)	1
T_	44	27 (61.4%)	17 (38.6%)	0.700			36	21 (58.3%)	15 (41.7%)	1			32	17 (53.1%)	15 (46.9%)	0.672
ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism; EVAp : escala visual analógica paciente, GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, LDA: baja actividad de la enfermedad, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR:proteína C reactiva , TB: terapia biológica,RTX:Rituximab, VSG: velocidad de sedimentación globular.																

TablaR14. Asociación bivariante entre variables clínicas y polimorfismos genéticos con Variación del DAS28 a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX.

VARIACIÓN DEL DAS28									
Variable Clínica	6 MESES			12 MESES			18 MESES		
	N		p	N		p	N		p
Sexo									
Mujer	40	1,52 ± 1,35	0.753	31	1,39 ± 1,50	0.909	27	1,48 ± 1,67	0.458
Hombre	12	1,27 ± 1,54		11	1,59 ± 1,12		11	1,11 ± 1,44	
Edad Dx en AR	52	Rho Pearson -0.025	0.858	42	Rho Pearson 0.70	0.658	38	Rho Pearson -0.133	0.427
Edad inicio RTX	52	Rho Pearson -0.118	0.407	42	Rho Pearson 0.208	0.186	38	Rho Pearson -0.200	0.228
GC concom.									
No	1	2,30 ± 1,39	0.286.	1	0,30 ± 1.46	0.231	1	0,40 ± 1.36	0.157
SI	51	1,44 ± 1.41		41	1,47 ± 1,40		37	1,42 ± 1,59	
Número TB previas	52	Rho Pearson -0.320	0.021	42	Rho Pearson 0.068	0.669	38	Rho Pearson 0.018	0.915
Factor reumatoide									
negativo	7	0,82 ± 1,36	0.204	6	0,88 ± 1,49	0.293	6	0,38 ± 0,82	0.052
positivo	40	1,67 ± 1,37		35	1,57 ± 1,39		32	1,56 ± 1,64	
ACPA									
negativo	20	1,07 ± 1,14	0.229	16	1,11 ± 1,17	0.679	13	0,52 ± 1,40	0.040
positivo	24	1,61 ± 1,51		18	1,51 ± 1,66		17	1,78 ± 1,70	
DAS28-ESR basal	52	Rho Pearson 0.475	0.0001	42	Rho Pearson 0.464	0.002	38	Rho Pearson 0.577	0.0001
NAD basal	52	Rho Pearson 0.372	0.007	42	Rho Pearson 0.293	0.060	38	Rho Pearson 0.459	0.004
NAT basal	52	Rho Pearson 0.498	0.0001	42	Rho Pearson 0.276	0.076	38	Rho Pearson 0.700	0.0001
EVA paciente	52	Rho Pearson 0.157	0.265	42	Rho Pearson 0.202	0.199	38	Rho Pearson 0.229	0.168
PCR basal	52	Rho Pearson 0.081	0.569	42	Rho Pearson 0.290	0.063	38	Rho Pearson 0.069	0.681
VSG basal	52	Rho Pearson 0.280	0.044	42	Rho Pearson 0.355	0.021	38	Rho Pearson 0.379	0.019
HAQ	52	Rho Pearson 0.086	0.542	42	Rho Pearson 0.192	0.377	38	Rho Pearson 0.206	0.215
FCGR3A									
GG	5	1,40 ± 0,56	0.943	4	1,72 ± 0,68	0.398	4	2,12 ± 0,525	0.051
GT	31	1,49 ± 1,56		25	1,63 ± 1,52		22	1,65 ± 1,67	
TT	16	1,43 ± 1,24		13	1,00 ± 1,27		12	0,63 ± 1,49	
T_	47	1,47 ± 1,45	0.864	38	1,41 ± 1,45	0.403	34	1,29 ± 1,66	0.110
G_	36	1,47 ± 1,46	0.743	29	1,64 ± 1,42	0.220	26	1,72 ± 1,55	0.030
FCGR2A									
CC	8	0,78 ± 1,69	0.197	6	0,81 ± 0,52	0.048	6	0,76 ± 1,69	0.164
CT	33	1,40 ± 1,00		26	1,18 ± 1,16		23	1,18 ± 1,33	

**Polimorfismos genéticos en los genes FCGR3A/FCGR2A y variables clínicas como marcadores de respuesta a Rituximab y Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

TT	11	2,13 ± 1,92		10	2,51 ± 1,81		9	2,28 ± 1,94	
C <sub>-</sub>	41	1,28 ± 1,17	0.324	32	1,11 ± 1,08	0.032	29	1,09 ± 1,39	0.122
T <sub>-</sub>	44	1,58 ± 1,31	0.091	36	1,55 ± 1,47	0.094	32	1,49 ± 1,58	0.149

ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies, AR: Artritis Reumatoide, DAS28: 28-joint Disease Activity Score; Edad Dx: edad de diagnóstico, EULAR: European League Against Rheumatism; EVAp : escala visual analógica paciente, GC: glucocorticoides, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas, PCR:proteína C reactiva , TB: terapia biológica,RTX:Rituximab, VSG: velocidad de sedimentación globular.





# DISCUSIÓN

---



## 8 DISCUSIÓN

TCZ y RTX son dos TB dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, IL-6 y CD20 respectivamente que se comercializaron para el tratamiento de la AR con posterioridad al grupo de los TNFi. La falta de experiencia clínica y la ausencia de comparaciones directas en los ensayos clínicos frente a TNFi, relegó inicialmente el uso de TCZ a pacientes que hubiesen fracasado al menos a un tratamiento con TNFi y RTX a pacientes que hubieran recibido más de dos líneas de tratamiento [70], a pesar de los resultados obtenidos en sus ensayos clínicos [71-73]. La combinación de TCZ y MTX ha sido previamente investigada en dos estudios pivotaes con 1220 y 622 pacientes con AR, respectivamente, que incluían pacientes naive a TB. La respuesta EULAR buena-moderada después de 24 semanas de tratamiento se observó en el 79% y 80% de los pacientes y remisión en el 27% y 30% de los pacientes, respectivamente [71, 72]. Resultados similares se mostraron en un estudio (499 pacientes AR) que incluían pacientes refractarios a TNFi y tratados con TCZ, obteniéndose respuesta EULAR moderada a las 12 semanas en el 67,7% de los pacientes y remisión en el 30,1% de los pacientes [74]. La respuesta EULAR satisfactoria en nuestro estudio fue similar a la obtenida en los ensayos pivotaes, dado que se alcanza un 76,1% de respuesta a las 24 semanas. Sin embargo, nuestro valor de remisión fue superior alcanzando un 64% a los 18 meses.

En un ensayo pivotal de RTX en el que se incluyen 311 pacientes refractarios a TNFi, se alcanzó respuesta EULAR buena-moderada en el 65% de los pacientes a los 6 meses [73], mientras que nuestro estudio reportó el 21,2% a los 6 y 18 meses. Esta diferencia se puede deber a que en el estudio pivotal el porcentaje de pacientes que se incluyeron y que eran refractarios a dos o más TNFi fue del 40%, mientras que nuestros pacientes representaron el 80%, lo que podría haber condicionado la respuesta al fármaco.

La posterior publicación de estudios que comparan la efectividad de TCZ y RTX [30, 31] frente a TNFi y una mayor experiencia clínica, hace que ambos fármacos se posicionen como una primera opción más de tratamiento [29] en pacientes naive y refractarios a un TNFi respectivamente. La existencia de múltiples opciones terapéuticas para tratar a un paciente candidato a TB pone de manifiesto la necesidad de disponer de predictores de respuesta que permitan seleccionar el tratamiento al que mejor vaya a responder el paciente.

Para el tratamiento con TNFi, los predictores clínicos de respuesta que se han identificado son el sexo masculino, una edad de inicio del tratamiento  $\leq 54$  años, elevado valor de DAS28 al

inicio del tratamiento, tratamiento concomitante con FAMES, y un valor negativo o bajo de PCR como único valor bioquímico [32-34, 75]. Respecto a otros predictores bioquímicos, dos metaanálisis (5561 y 5703 pacientes AR) no encontraron asociación entre los valores de FR ni ACPA con la respuesta a TNFi[39, 40].

En nuestros pacientes tratados con TCZ, se observó en el análisis multivariante que las variables clínicas asociadas a respuesta fueron ser naive a terapia biológicas, recibir el tratamiento vía subcutánea, haber recibido un menor número de TB previas, una menor edad al diagnóstico e inicio del tratamiento, y valores basales elevados de DAS28, NAD y NAT. Respecto a las variables bioquímicas, un valor elevado de VSG y el FR se asociaron con respuesta EULAR a los 6 y 18 meses respectivamente. Las variables que hemos observado que se asocian con predicción de respuesta a TCZ están en consonancia con lo encontrado en otros estudios donde ser naive a TB, haber recibido un menor número de TB previas, un mayor valor basal de DAS28 y la positividad al FR se relacionó con una mayor respuesta [37, 38, 41, 76].

En los pacientes de nuestro estudio tratados con RTX, en el análisis multivariante las variables clínicas que aparecen vinculadas con respuesta al tratamiento son tener un valor basal elevado de DAS28 al inicio del tratamiento y un menor número de TB previas. Un mayor NAT y sexo masculino se asoció con respuesta EULAR a los 12 y 18 meses respectivamente. Un valor bajo EVAp, a diferencia del resto de variables, al inicio de tratamiento obtuvo mayor remisión a los 6 y 12 meses. De las variables bioquímicas, un valor bajo de VSG y un valor positivo a ACPA fueron factores independientes capaces de predecir mejor variación del DAS28 a los 6,18, y 18 meses respectivamente.

Estos resultados estuvieron en consonancia con estudios previos que describieron una asociación entre respuesta EULAR y las variables clínicas DAS28 basal y el número de TB previas [35, 36]. Respecto a las variables bioquímicas, la presencia de ACPA, como en nuestro estudio, y el FR se relacionó con respuesta a RTX [35, 41]. En nuestro análisis multivariante el FR no aparece como predictor, aunque en el análisis bivariante sí pudimos encontrar alguna tendencia como predictor de remisión a los 6 y 18 meses.

El mayor valor al inicio de DAS28, menor edad al diagnóstico de AR y sexo masculino son predictores clínicos de respuesta a TNFi, TCZ y RTX. Estas variables actúan como predictores de respuesta en los tres tratamientos de la misma forma, por lo tanto, no pueden ser utilizados para priorizar un tratamiento con respecto a otro.

En nuestro estudio el valor elevado inicial de NAT, NAD y de VSG fueron también predictores de respuesta a TCZ y RTX, mientras que no lo fueron para TNFi. Sin embargo, es posible que estas variables no permitan una selección apropiada del tratamiento dado que se incluyen en la fórmula para obtener el DAS28 [64], que está asociado con respuesta a TNFi.

Por otro lado, los biomarcadores ACPA y el FR evalúan la actividad de la enfermedad independientemente de la fórmula del DAS28, estando asociados a respuesta tanto en la bibliografía [35, 41] como en nuestro estudio. Por esta razón, estos predictores bioquímicos necesitan ser respaldados por otros predictores de respuesta como pueden ser los genéticos para la toma de decisión en la selección del tratamiento.

La genética juega un papel clave en la comprensión de la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento con TB [46, 56, 59, 77-81] y los predictores genéticos de respuesta se pueden utilizar de forma conjunta con los clínicos y bioquímicos para seleccionar la mejor terapia.

La influencia de los polimorfismos del FCGR2A y FCGR3A en la respuesta a TCZ no se ha estudiado de forma previa. En nuestros pacientes, aquellos que portaban el genotipo TT del rs396991FCGR3A, genotipo de baja afinidad, mostraron mayor respuesta EULAR a los 12 meses. Sin embargo, no se observó ninguna influencia entre la respuesta y el polimorfismo rs1801274 del FCGR2A. Es posible que TCZ al igual que se ha observado en los TNFi [42], una menor afinidad del receptor por la fracción constante de TCZ se relaciona con una menor eliminación del fármaco en plasma y una mayor respuesta. Sin embargo, un metaanálisis con 3058 pacientes con AR no encontró asociación entre el polimorfismo de FCGR2A con respuesta a TNFi a excepción de los tratados con Adalimumab que responden mejor aquellos que presentan el genotipo de menor afinidad [82]. A pesar de la hipótesis propuesta, un metaanálisis [54] (899 pacientes con AR) no encontró asociación entre FCGR3A rs396991 y la variación del DAS28 en pacientes tratados con TNFi.

Según los resultados de nuestro estudio, los pacientes portadores del genotipo TT del rs1801274 FCGR3A podrían ser buenos candidatos para ser tratados con TCZ, dado que se obtiene una mejor respuesta EULAR. La contrariedad de los resultados obtenidos en los metaanálisis pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios para confirmar la influencia de estos polimorfismos sobre la respuesta a TCZ.

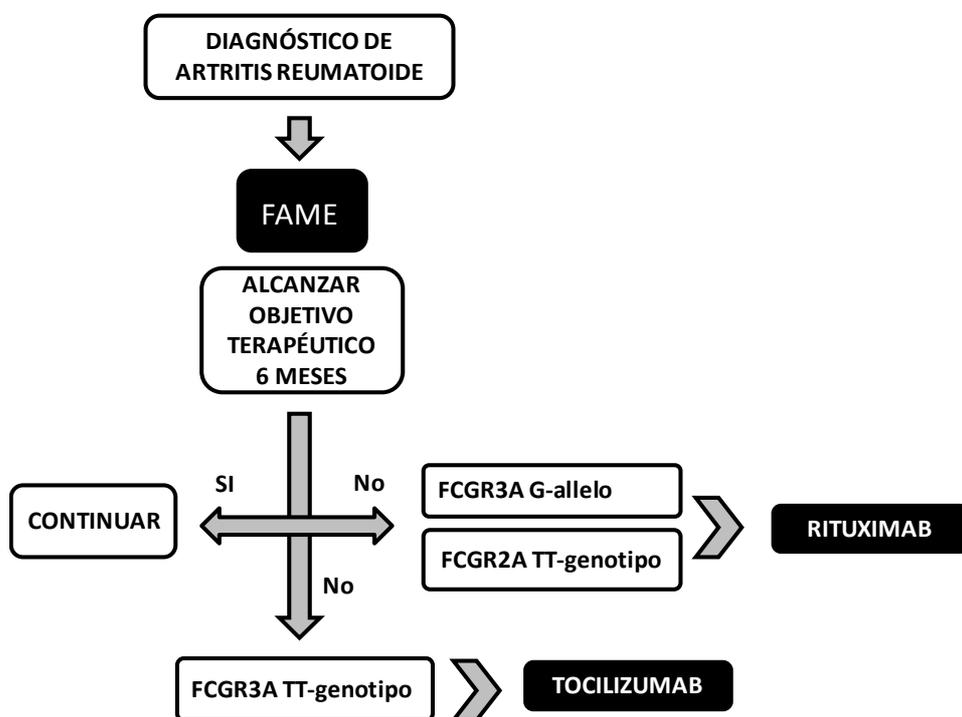
En nuestro estudio, los pacientes que recibieron RTX y eran portadores del alelo G del rs396991 del gen FCGR3A presentaron una mayor LDA y variación del DAS28 a los 18 meses. La presencia del alelo G del rs396991 hace que el receptor FC $\gamma$ Ry tenga una mayor afinidad por la fracción constante de RTX lo que se correlaciona con una mayor respuesta inmunológica por citotoxicidad mediada por el complemento, apoptosis y citotoxicidad celular y por tanto una mayor respuesta del tratamiento [83]. La influencia del polimorfismo rs396991 en la respuesta a RTX ha sido demostrada no sólo en AR [47, 55] sino también en el linfoma no Hodgkin [48, 49, 84] observándose mayor respuesta en los pacientes con el alelo G de mayor afinidad, independientemente de la enfermedad estudiada. Teniendo en cuenta nuestros resultados el rs396991 podría utilizarse como predictor de respuesta a RTX.

La influencia del polimorfismo rs1801274 del gen FCGR2A en la respuesta a RTX no se ha estudiado en AR como sucede con el de FCGR3A. En nuestros pacientes tratados con RTX y portadores del alelo T rs1801274, el cual es el alelo de mayor afinidad, presentaron una mayor respuesta EULAR a los 6, 12 y 18 meses, mayor remisión de la enfermedad a los 6 meses y una mayor variación del DAS28 a los 12 y 18 meses. Sin embargo, un estudio con TNFi encontró asociación significativa entre el genotipo CC del rs1801274 FCGR2A y respuesta a Adalimumab ( $p=0.022$ ) e Infliximab ( $p=0.035$ ) a los 3 meses de tratamiento. Estos resultados contradictorios pueden ser debidos a que el mecanismo de acción de RTX involucra la vía de ADCC, exhibiendo una mayor respuesta citotóxica si la afinidad por el receptor FCGR es mayor.

Con los resultados observados se podría proponer el polimorfismo rs1801274 como predictor de respuesta al tratamiento con RTX, aunque serán necesarios estudios posteriores para su confirmación.

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral, lo que hace que su potencia sea del 70%, valor inferior al requerido (80%). Sin embargo, este limitado tamaño muestral fue suficiente para demostrar asociaciones consistentes en los genes FCGR2A y FCGR3A con las distintas variables respuesta, posicionando estos SNPs como potenciales biomarcadores para identificar aquellos pacientes que se beneficiarían del tratamiento con TCZ y RTX en la práctica clínica. Estudios posteriores serán necesarios para confirmar esas asociaciones en otras poblaciones.

En resumen, estos resultados muestran que el rs1801274 (FCGR2A) y el rs396991 (FCGR3A) pueden actuar significativamente como predictores de respuesta al tratamiento con TCZ y RTX.





# CONCLUSIONES

---





## 9 CONCLUSIONES

Como predictores de respuesta al tratamiento con TCZ se encuentran los siguientes biomarcadores:

- el genotipo TT del polimorfismo genético FCGR3A es un buen predictor de respuesta EULAR a los 12 meses de tratamiento con TCZ.
- Ser naïve a TB o haber estado con el menor número de estas muestran mejores tasas de respuesta EULAR, remisión, LDA, y variación del DAS28 a los 6 meses de tratamiento. Además, a los 12 y 18 meses se obtiene mejor respuesta de remisión, LDA, y EULAR.
- La administración subcutánea del fármaco se asocia con mejores resultados de remisión (6 meses) y LDA (12 meses).
- Una edad más temprana de diagnóstico y de inicio al tratamiento con TCZ proporcionan mejores resultados de remisión, EULAR, y variación de DAS28 a los 6 meses y 18 meses.
- Un valor basal elevado de NAT tiene mejores tasas de LDA a los 6 meses de tratamiento.
- Un valor basal elevado de NAD tiene mejores tasas de EULAR a los 18 meses de tratamiento.
- Un valor basal elevado de DAS28 da lugar a una mayor variación del DAS28 en los tres tiempos de respuesta.
- Un valor elevado de EVAp se ha asociado a mayor variación del DAS28 a los 6 meses.
- El FR positivo al inicio del tratamiento predice mejor respuesta EULAR a los 18 meses de tratamiento.

Como predictores de respuesta al tratamiento con RTX se encuentran los siguientes biomarcadores:

- El genotipo TT del polimorfismo rs1801274 del gen FCGR2A es un buen predictor de respuesta EULAR a los 6, 12 y 18 meses de tratamiento. Este SNP también predice mayor remisión y variación del DAS28 a los 6 y 12 meses.
- Los pacientes portadores del alelo G del polimorfismo rs396991 del gen FCGR3A, junto con la positividad de ACPA, un valor basal elevado de DAS28, y un valor basal disminuido de VSG presentan una mayor variación del DAS28 y LDA y a los 18 meses.
- Un número de TB previas es predictor de mejores resultados de variación del DAS28 a los 6 meses y de remisión a los 12 meses.

- Un mayor valor de EVAp al inicio del tratamiento predice mejores tasas de LDA a los 6 y 12 meses, y de remisión a los 6 meses.
- Los pacientes de sexo varón responden mejor al tratamiento según la LDA a los 12 meses.





# REFERENCIAS

---



## 10 REFERENCIAS

1. Cross, M., et al., *The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): p. 1316-22.
2. Carmona, L., *Epidemiología de la artritis reumatoide*. TITLEREVISTA, 2002. **29**(03): p. 86-90.
3. Avouac, J., L. Gossec, and M. Dougados, *Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(7): p. 845-51.
4. Canete, J.D., *[Biopathology of the synovial membrane in psoriatic arthritis]*. Reumatol Clin, 2012. **8 Suppl 1**: p. S10-4.
5. Boers, M., *Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(7): p. 1771-4.
6. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
7. Sanayama, Y., et al., *Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(6): p. 1421-31.
8. Sanmarti, R., et al., *2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis*. Reumatol Clin, 2015. **11**(5): p. 279-94.
9. Nell, V.P., et al., *Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(7): p. 906-14.
10. Bori Segura, G., et al., *[Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology]*. Reumatol Clin, 2009. **5**(1): p. 3-12.
11. Gaffo, A., K.G. Saag, and J.R. Curtis, *Treatment of rheumatoid arthritis*. Am J Health Syst Pharm, 2006. **63**(24): p. 2451-65.
12. Buttgereit, F., et al., *Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(11): p. 3408-17.
13. Cronstein, B.N., *Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis*. Pharmacol Rev, 2005. **57**(2): p. 163-72.
14. Fries, J.F., D.R. Ramey, and G. Singh, *Suggested guidelines for monitoring liver toxicity in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: comment on the article by Kremer et al.* Arthritis Rheum, 1994. **37**(12): p. 1829-30.
15. Curtis, J.R., et al., *Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 43-7.

16. Behrens, F., M. Koehm, and H. Burkhardt, *Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis - strengths and weaknesses*. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. **23**(3): p. 282-7.
17. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(3): p. 492-509.
18. Martinez-Augustin, O., et al., *Genomic analysis of sulfasalazine effect in experimental colitis is consistent primarily with the modulation of NF-kappaB but not PPAR-gamma signaling*. *Pharmacogenet Genomics*, 2009. **19**(5): p. 363-72.
19. Ma, X. and S. Xu, *TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis*. *Biomed Rep*, 2013. **1**(2): p. 177-184.
20. Ducreux, J., et al., *Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(1): p. 15-23.
21. Herrero-Beaumont, G., M.J. Martinez Calatrava, and S. Castaneda, *Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile*. *Reumatol Clin*, 2012. **8**(2): p. 78-83.
22. Hernandez-Cruz, B., et al., *[Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety]*. *Reumatol Clin*, 2011. **7**(5): p. 314-22.
23. Ternant, D., et al., *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Approved to Treat Rheumatoid Arthritis*. *Clin Pharmacokinet*, 2015. **54**(11): p. 1107-23.
24. Tracey, D., et al., *Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review*. *Pharmacol Ther*, 2008. **117**(2): p. 244-79.
25. Beenhouwer, D., et al., *Mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections*. *J Rheumatol*, 2004. **31**(10): p. 1888-92.
26. Gottenberg, J.E., et al., *Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2016. **316**(11): p. 1172-1180.
27. Song, S.N. and K. Yoshizaki, *Tocilizumab for treating rheumatoid arthritis: an evaluation of pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical efficacy*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015. **11**(2): p. 307-16.
28. Bornstein, G.G., et al., *Development of a new fully human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies*. *Invest New Drugs*, 2010. **28**(5): p. 561-74.
29. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 960-977.
30. Backhaus, M., et al., *Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice*. *Clin Rheumatol*, 2015. **34**(4): p. 673-81.
31. Soliman, M.M., et al., *Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(8): p. 1108-15.

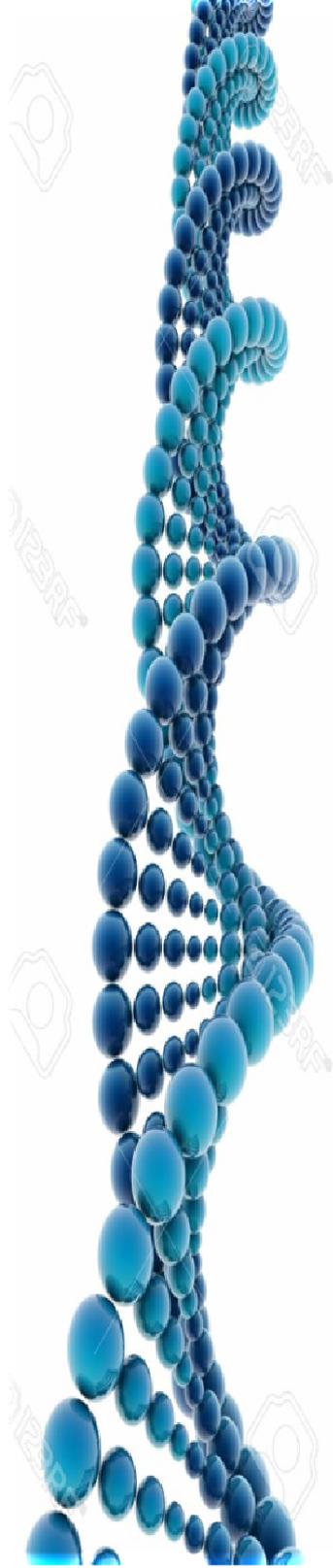
32. Conigliaro, P., et al., *Factors Predicting 2 Years of Remission and Low Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with TNF-inhibitors*. *Isr Med Assoc J*, 2017. **19**(8): p. 467-472.
33. Pomirleanu, C., et al., *A predictive model for remission and low disease activity in patients with established rheumatoid arthritis receiving TNF blockers*. *Clin Rheumatol*, 2013. **32**(5): p. 665-70.
34. Atzeni, F., et al., *Predictors of response to anti-TNF therapy in RA patients with moderate or high DAS28 scores*. *Joint Bone Spine*, 2014. **81**(1): p. 37-40.
35. Chatzidionysiou, K., et al., *Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(9): p. 1575-80.
36. Quartuccio, L., et al., *Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48**(12): p. 1557-9.
37. Forsblad-d'Elia, H., et al., *Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. **54**(7): p. 1186-93.
38. Pers, Y.M., et al., *Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(1): p. 76-84.
39. Lv, Q., et al., *The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFalpha agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2014. **9**(2): p. e89442.
40. Salgado, E., et al., *Rheumatoid factor and response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Joint Bone Spine*, 2014. **81**(1): p. 41-50.
41. Maneiro, R.J., et al., *Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2013. **43**(1): p. 9-17.
42. Canete, J.D., et al., *Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1547-52.
43. Ravetch, J.V. and S. Bolland, *IgG Fc receptors*. *Annu Rev Immunol*, 2001. **19**: p. 275-90.
44. Tutuncu, Z., et al., *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): p. 2693-6.
45. Hatjiharissi, E., et al., *Increased natural killer cell expression of CD16, augmented binding and ADCC activity to rituximab among individuals expressing the Fc{gamma}RIIIa-158 V/V and V/F polymorphism*. *Blood*, 2007. **110**(7): p. 2561-4.

46. Avila-Pedretti, G., et al., *Variation at FCGR2A and functionally related genes is associated with the response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0122088.
47. Quartuccio, L., et al., *The 158VV Fcgamma receptor 3A genotype is associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis: results of an Italian multicentre study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(4): p. 716-21.
48. Cartron, G., et al., *Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgammaRIIIa gene*. Blood, 2002. **99**(3): p. 754-8.
49. Kim, D.H., *FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma*, ed. D.H. Kim, et al. Vol. 108. 2006. 2720-2725.
50. Rooryck, C., et al., *Influence of FCGR3A-V212F and TNFRSF1B-M196R genotypes in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab therapy*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(2): p. 340-2.
51. Kastbom, A., et al., *Fcgamma receptor type IIIA genotype and response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(2): p. 448-52.
52. Ramirez, J., et al., *FCGR2A/CD32A and FCGR3A/CD16A variants and EULAR response to tumor necrosis factor-alpha blockers in psoriatic arthritis: a longitudinal study with 6 months of followup*. J Rheumatol, 2012. **39**(5): p. 1035-41.
53. Morales-Lara, M.J., et al., *Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients*. Scand J Rheumatol, 2010. **39**(6): p. 518-20.
54. Montes, A., et al., *FCGR polymorphisms in the treatment of rheumatoid arthritis with Fc-containing TNF inhibitors*. Pharmacogenomics, 2015. **16**(4): p. 333-45.
55. Ruysen-Witrand, A., et al., *Fcgamma receptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 875-7.
56. Wang, J., et al., *Genome-wide association analysis implicates the involvement of eight loci with response to tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*. Pharmacogenomics J, 2013. **13**(3): p. 235-41.
57. Maldonado-Montoro, M., et al., *Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis*. Pharmacological Research, 2016. **111**: p. 264-271.
58. Maldonado-Montoro, M., et al., *Influence of IL6R gene polymorphisms in the effectiveness to treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis*. Pharmacogenomics J, 2016.
59. Enevold, C., et al., *Interleukin-6-receptor polymorphisms rs12083537, rs2228145, and rs4329505 as predictors of response to tocilizumab in rheumatoid arthritis*. Pharmacogenet Genomics, 2014. **24**(8): p. 401-5.
60. Weinblatt, M.E., et al., *A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate*. N Engl J Med, 1999. **340**(4): p. 253-9.

61. Lipsky, P.E., et al., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1594-602.
62. Weinblatt, M.E., *Rheumatoid arthritis in 2003: where are we now with treatment?* Ann Rheum Dis, 2003. **62 Suppl 2**: p. ii94-6.
63. Walker, U.A., et al., *Rituximab done: what's next in rheumatoid arthritis? A European observational longitudinal study assessing the effectiveness of biologics after rituximab treatment in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(2): p. 230-6.
64. Prevoo, M.L., et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
65. van Gestel, A.M., et al., *ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology*. J Rheumatol, 1999. **26**(3): p. 705-11.
66. Aletaha, D., et al., *Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(9): p. 2625-36.
67. Lombard, V., et al., *EMBL-Align: a new public nucleotide and amino acid multiple sequence alignment database*. Bioinformatics, 2002. **18**(5): p. 763-4.
68. Rodriguez, S., T.R. Gaunt, and I.N.M. Day, *Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies*. American Journal of Epidemiology, 2009.
69. Gaunt, T.R., S. Rodriguez, and I.N. Day, *Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype frequencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX'*. BMC Bioinformatics, 2007. **8**: p. 428.
70. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010.
71. Genovese, M.C., et al., *Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(10): p. 2968-80.
72. Smolen, J.S., et al., *Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial*. Lancet, 2008. **371**(9617): p. 987-97.
73. Cohen, S.B., et al., *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): p. 2793-806.
74. Emery, P., et al., *IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2008. **67**(11): p. 1516-1523.

75. Katchamart, W., et al., *Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(8): p. 1128-43.
76. Narvaez, J., et al., *Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice*. Semin Arthritis Rheum, 2015.
77. Davila-Fajardo, C.L., et al., *FcGR genetic polymorphisms and the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis*. Pharmacogenomics, 2015. **16**(4): p. 373-81.
78. Marotte, H., et al., *Association between the level of circulating bioactive tumor necrosis factor alpha and the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism at -308 in patients with rheumatoid arthritis treated with a tumor necrosis factor alpha inhibitor*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(5): p. 1258-63.
79. Maxwell, J.R., et al., *Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis*. Hum Mol Genet, 2008. **17**(22): p. 3532-8.
80. Morales-Lara, M.J., et al., *Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis*. Joint Bone Spine, 2012. **79**(6): p. 591-6.
81. Swierkot, J., et al., *Analysis of associations between polymorphisms within genes coding for tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors and responsiveness to TNF-alpha blockers in patients with rheumatoid arthritis*. Joint Bone Spine, 2015. **82**(2): p. 94-9.
82. Lee, Y.H. and S.C. Bae, *Associations between PTPRC rs10919563 A/G and FCGR2A R131H polymorphisms and responsiveness to TNF blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. Rheumatol Int, 2016. **36**(6): p. 837-44.
83. Scott, D.L., F. Wolfe, and T.W. Huizinga, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1094-108.
84. Liu, D., et al., *The FCGR3A polymorphism predicts the response to rituximab-based therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis*. Ann Hematol, 2016. **95**(9): p. 1483-90.





**ANEXOS**





## **11 ANEXOS**

### **11.1 Hoja de Información al Paciente (ANEXO 1)**

### **11.2 Consentimiento Informado (ANEXO 2)**

### **11.3 Certificado comité de ética (ANEXO 3)**

## ANEXO 1

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES  
Unidad de Farmacogenética  
Servicio de Farmacia. U.G.C. Farmacia  
HMI 4ª pta.  
Avda. Fuerzas Armadas 2  
18014 Granada



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

**Título del proyecto:** INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

**PROMOTOR DEL PROYECTO:** Unidad de Farmacogenética – Servicio de Farmacia Hospitalaria  
**INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO:** M<sup>ra</sup> del Mar Maldonado Montoro

**Objetivos:** Evaluar la influencia de los polimorfismos en los genes TNF, TNFR1A, TNFR1B, TRAILR1, FCGR3A, FCGR2A, IL-1B, IL-1RN, BLY5, CTLA-4, CDB6, CDB0, CD69, GALNT18, ENOX1, KCNMB1, CLEC2D en la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos (IFX, ADA, ETN, GLM, RTX, ABT y TZM) en pacientes con AR a los, 6, 12 y 18 meses del inicio de la terapia.

**Procedimientos:** Deseo participar en este estudio y conozco que:

- Tendré 3 citas con el farmacéutico investigador cada 6 meses durante un periodo de 18 meses de seguimiento, coincidiendo con mis citas de seguimiento clínico.
- Se me realizará una extracción ADN a partir de una muestra de saliva recogida en la primera visita, para analizar los marcadores farmacogenéticos y su relación con mi respuesta al tratamiento prescrito. Esta muestra sólo se utilizará para los fines exclusivos de esta investigación.
- En caso de no autorizar la cesión de las muestras al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Respuesta Negativa al Punto 2 del Consentimiento Informado), esta muestra sólo se utilizará para los fines exclusivos de esta investigación.
- En caso de autorizar que los remanentes de las muestras pasen a formar parte del Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Respuesta Positiva al Punto 2 del Consentimiento Informado), la muestra sólo podrá ser utilizada en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica) y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente. En este caso, se renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra que cede para investigación.

**Beneficios:** Pueden no obtenerse beneficios directos con la participación en este proyecto, aunque también puede mejorar el estado de salud del paciente por disponer de la contribución de otro profesional de la salud, el farmacéutico, que es el especialista en medicamentos. Además, tendrá información sobre todos los medicamentos de su tratamiento, así como la posibilidad de aclarar las dudas que tenga sobre ellos. En caso de autorizar la cesión de remanentes de muestras al Biobanco, es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que repercutirá en un beneficio para la sociedad.

**Riesgos:** Con respecto al seguimiento farmacoterapéutico, no tendrá riesgos, pues sólo consiste en responder una serie de preguntas. Para el estudio Farmacogenético, es necesario una muestra de saliva, por lo que no existe riesgo ninguno.

**Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación:** Los análisis farmacogenéticos de este estudio se llevarán a cabo en la Unidad de Farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Al término de la investigación, se cederán al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves las muestras de aquellos pacientes que así lo hayan autorizado con una Respuesta Positiva al Punto 2 del Consentimiento Informado. Las muestras de aquellos pacientes que sólo acepten participar en este estudio, pero no autoricen la donación de su muestra al Biobanco (Respuesta Negativa al Punto 2 del Consentimiento Informado) se considerarán destinadas exclusivamente a fines de investigación, y por tanto se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida. Por tanto, serán destruidas a la finalización del mismo. Los datos genéticos de carácter personal de estos pacientes se conservarán durante un periodo mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación, de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

F-PO-F-12-51  
Ed 00. Versión 29.05.2014

## ANEXO 1

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES  
Unidad de Farmacogenética  
Servicio de Farmacia. U.G.C. Farmacia  
HMI 4ª pta.  
Avda. Fuerzas Armadas 2  
18014 Granada



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

**Título del proyecto:** INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

**PROMOTOR DEL PROYECTO:** Unidad de Farmacogenética – Servicio de Farmacia Hospitalaria  
**INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO:** M<sup>a</sup> del Mar Maldonado Montoro

**Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto:** Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

**Confidencialidad:** Toda la información obtenida en este estudio es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Los datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre. Asimismo, se podrá solicitar en todo momento la información y resultados obtenidos de esta investigación relacionados con su persona, siempre que la muestra no se encuentre anonimizada. Podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de los datos personales, reconocidos en la citada Ley Orgánica 15/1999, con las limitaciones establecidas en dicha Ley. Para ello, deberá dirigirse a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, nº18, Sevilla.

**Información sobre resultados del Estudio:** Los resultados de la investigación, conforme normativa vigente, se harán públicos mediante difusión y posterior publicación en prensa científica, sin que se facilite ningún dato que identifique al paciente.

En el caso de cesión al Biobanco, éste tendrá a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice su muestra. El comité de ética externo del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada.

**Derecho de recusa o desistencia:** La participación en el estudio es totalmente voluntaria, siendo libre para retirarse de la investigación en cualquier momento sin que afecte o ponga en riesgo su asistencia médica.

El consentimiento prestado para cesión de muestras al Biobanco podrá ser retirado o revocado en cualquier momento, excepto si las muestras se encuentran anonimizadas. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco, pudiendo solicitar la eliminación o la anonimización de las muestras. Los efectos de esta revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.

La farmacéutica M<sup>a</sup> del Mar Maldonado Montoro me ha comentado toda esa información, poniéndose a disposición del paciente para contestar a cualquier duda que tenga, ya sea por teléfono (958 020 108) o en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Para consultas relacionadas con el Biobanco, podrá dirigirse al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, o a su Representante Legal. En caso de producirse un eventual cierre del Biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

F-PO-F-12-51  
Ed 00. Versión 29.05.2014

## ANEXO 2

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES  
Unidad de Farmacogenética. Servicio de Farmacia. U.G.C. Farmacia  
HMI 4ª pta. Avda. Fuerzas Armadas 2. 18014 Granada



### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS

Nombre del paciente:

Nº Historia Clínica:

NUHSA:

1. Yo..... declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendo la Hoja de Información del proyecto "INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE" y acepto participar.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado.
3. Comprendo las características y el objetivo del estudio y doy mi consentimiento para recoger la muestra de saliva contemplada para su desarrollo.
4. He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de ADN.
5. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas.
6. Comprendo que mi participación es voluntaria:
7. Comprendo que soy libre de retirarme del análisis en cualquier momento. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada. Si se hubiera retirado previamente el vínculo de identificación de la muestra, no se podrá relacionar conmigo, de forma que no se podrá destruir.
8. Entiendo que los resultados del mismo se comunicarán sólo en caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad de mejorar su condición de salud.

**Punto 1.-** Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el análisis farmacogenético a mis muestras de ADN en la Unidad de Farmacogenética del Hospital Virgen de las Nieves.

**Punto 2.-** Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para ceder el remanente de mi muestra de ADN al Biobanco de Células, Tejidos y Tumores del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma (marcar una opción):

- CODIFICADA:** Identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo.
- ANONIMIZADA:** Con desvinculación irreversible de la identidad. No se podrán asociar las muestras conmigo.

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en .....

**Autorizo** para que se pueda **contactar conmigo posteriormente**

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo: .....

Fecha: ...../...../.....

Firma del paciente:.....

Representante legal en caso de incapacidad del paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc.).

Nombre del Representante Legal .....

DNI .....

Firma .....

Persona que proporciona la información y el consentimiento:

Nombre .....

DNI .....

Firma .....

F-PO-F-12-50

Ed 00. Versión 29.05.2014

### ANEXO 3



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-GRANADA)

#### CERTIFICA

Que este Comité ha analizado la propuesta de la Unidad Farmacogenética del HUVN para que se realice el Proyecto- Tesis doctoral titulado: "Influencia Genética en la respuesta individual a Terapias Biológicas en pacientes con Artritis Reumatoide." y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

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

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> del Mar Maldonado Montoro como investigador principal en el mismo y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a treinta de junio de dos mil catorce.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández



