

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Medicina clínica y Salud pública

**“INFLUENCIA GENÉTICA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO CON ABATACEPT EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE”**

NOELIA MÁRQUEZ PETE

Granada, junio 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Noelia Márquez Pete
ISBN: 978-84-1117-010-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/70444>

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA
SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

TESIS DOCTORAL

**“INFLUENCIA GENÉTICA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON ABATACEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE”**

Tesis presentada por Noelia Márquez Pete para optar al grado de Doctora.

Directores:

Dr. Fernando Martínez Martínez

Dra. María del Mar Maldonado Montoro

Granada, junio 2021

A mi madre,

A mi padre,

A mis abuelos,

A Sergio...

“Aprovecha el día.

No dejes que termine sin haber crecido un poco,

sin haber sido un poco más feliz,

sin haber alimentado tus sueños.

No te dejes vencer por el desaliento,

no abandones tus ansias de hacer de tu vida

algo extraordinario...

No dejes de creer que las palabras y las risas

sí pueden cambiar el mundo

No te resignes...

No traiciones tus creencias,

disfruta del pánico que provoca

tener la vida por delante...

Vívela intensamente,

sin mediocridades.

Piensa que en ti está el futuro

En enfrentar tu tarea con orgullo, impulso

y sin miedo.

Aprende de quienes pueden enseñarte...

No permitas que la vida

te pase por encima

sin que la vivas...”

CARPE DIEM

Walt Whitman

(1819-1892)



AGRADECIMIENTOS

Es momento de escribir la parte más importante de esta Tesis, porque nada de esto hubiera sido posible sin las personas que me han rodeado y acompañado durante estos años...por eso comienzo dándoos las GRACIAS infinitas.

Gracias a Fernando Martínez, uno de mis Directores de Tesis, por confiar en mí sin conocerme, por animarme a iniciar este camino del que yo dudaba, y estar siempre que he necesitado su ayuda. Sin duda, la oportunidad que me brindaste ha marcado el camino de mi vida, me ha ayudado a crecer como profesional y como persona, y siempre te estaré agradecida por ello. Gracias a mi otra Directora, María del Mar Maldonado. Aún recuerdo aquellas primeras reuniones en las que me contabas el proyecto con una pasión y entusiasmo que fuiste capaz de contagiarme, cuando yo aún no sabía dónde había aterrizado. Poco a poco fuimos dándole forma a la idea, me fuiste enseñando a desenvolverme en los millones de bases de datos clínicas, en la fisiología de la enfermedad, y en la de vida también... Sin duda, sin esos primeros pasos de tu mano, nada de esto hubiera sido posible. Gracias por estar ahí hasta el final, a pesar de todos los contratiempos.

Agradecer a Alberto Jiménez, Jefe del Servicio de Farmacia, la confianza depositada en mí desde el inicio de mi andadura en el hospital. Gracias por hacer posible este proyecto, y darme la oportunidad de desarrollar mi carrera como investigadora. Gracias por darme la oportunidad de trabajar dentro del Servicio de Farmacia, algo que sin duda ha marcado mi presente y marcará mi futuro. Gracias Alberto.

Gracias a mi tutor de Tesis, Dani Sabater, por su disponibilidad y amabilidad.

Sin duda, tengo que dar las gracias infinitas a Ana Moreno, por su ayuda, paciencia y disponibilidad. Gracias Ana por hacer fácil lo difícil, por tus consejos y sabiduría, por animarme en los momentos complicados, por estar siempre ahí.

Gracias a Cristina Pérez, mi mentora, mi maestra...gracias por enseñarme todo lo que sé a cerca de la farmacogenética, por haberme ayudado siempre sin pedir nada a cambio, por tu amabilidad, tu comprensión, tu humildad, tus consejos.... Sin duda, una de las mejores personas que me llevo de esta aventura. Gracias por ponerme los pies en el suelo y enseñarme a darle importancia a lo que de verdad la tiene. Eres una persona maravillosa.

Agradecer a todos los profesionales del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, desde farmacéuticos adjuntos, residentes, técnicos, celadores, administrativos. En especial quiero agradecer a María José Cantero, enfermera de la Unidad de Pacientes Externos, por facilitarme el trabajo en la recogida de muestras de los pacientes, además, con el tiempo se ha convertido en una gran consejera y buena amiga. A Charo, que siempre es capaz de sacarme una

sonrisa con sus consejos y ocurrencias, a Conchi, por su amabilidad y ayuda en todo lo que he necesitado. Gracias a Mar, por hacer la etapa *covid* más llevadera.

Gracias a mis compañeras de laboratorio de Farmacogenética, a Mabel, Cristina, Yasmín, Laura, Luciana, Sara, Susana... por los buenos consejos, por las risas que nos han salvado del caos en muchas ocasiones, por lo que he podido aprender de ellas, tanto profesional, como personalmente. Gracias a Almu, por transmitirme ese entusiasmo e ilusión por la farmacogenética, por tu sabiduría y consejos.

Gracias a mis *Bioenterprisers* (Elena, Lancharro, Andrea, Gándara, Sara, Dani, Lucía, Rafa y Romera), con ellos comencé esta etapa y, sin lugar a dudas, marcaron un punto de inflexión en mi vida. Siempre nos quedará una casa rural en la que volver a reencontrarnos.

Gracias a mis amigas de toda la vida (Medu, Claudia, Lola, Carmen, Mari Jose, Mamen, Marta, Melani y Rosario), porque siempre han sido las primeras en confiar en mí, en apoyarme, en aconsejarme... Mis incondicionales.

Gracias a Sergio, mi compañero de vida. Por todo. Gracias por no soltarme nunca de la mano, por tirar del carro cuando yo no he podido. Por estar siempre a mi lado, de manera incondicional. Por acompañarme en los mejores momentos, y en los no tan buenos... Por las risas, la complicidad, el apoyo y la fuerza.

Gracias a mi familia. A mis hermanos Ginés y Javi, porque juntos formamos el mejor equipo. Gracias a mis abuelos Antonia, Marcela, Rodrigo y Ventura, por ser mis abuelos, por sus valores, por quererme, por apoyarme, por sus consejos, por sus historias, que me han enriquecido desde pequeña hasta convertirme en la mujer que soy hoy.

Gracias a mis padres, María y Ginés. Gracias MAMÁ, por ser mi madre, mi pilar. Eres el mayor y mejor ejemplo que podría tener. Mujer fuerte, valiente, luchadora. Gracias por cuidarnos, protegernos y querernos como lo haces. Jamás podré devolverte todo lo que me has dado y me das cada día. Gracias PAPÁ, por tu apoyo, tu ayuda y comprensión en todo momento. Por enseñarme que todo se puede superar si estamos juntos. Gracias a los dos por darme la oportunidad de convertirme en la mujer que soy hoy, por darme la libertad de llevar las riendas de mi vida desde siempre, por ser mi motor de lucha. Todo lo que he conseguido es por y para vosotros. Porque no hay satisfacción mayor a alcanzar, que sentir que estais orgullosos de mí.



RESUMEN

TÍTULO

INFLUENCIA GENÉTICA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ABATACEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

INTRODUCCION

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología compleja en la que interviene factores sociodemográficos, ambientales y genéticos, cuya prevalencia en España es del 0.3-1.6%. El diagnóstico y tratamiento precoz de la AR son fundamentales para evitar el deterioro físico del paciente, que conlleva a un decremento de su calidad y esperanza de vida. El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la AR es muy amplio, y está enfocado en la modificación del curso de la enfermedad. El metotrexato y las terapias biológicas son los fármacos más utilizados. Abatacept (ABA), es una proteína de fusión humana formada por el dominio extracelular de CTLA4 y la Fc de IgG1. Actúa bloqueando la señal coestimuladora de linfocitos T debido a su unión al complejo CD80/CD86, presente en células dendríticas, monocitos y linfocitos B, e impide la interacción de éste con el receptor CD28. De esta forma, se produce la inhibición de la activación y proliferación de linfocitos T, así como, la producción de citoquinas proinflamatorias. Como consecuencia clínica, disminuye el infiltrado celular en la membrana sinovial, y, por tanto, el daño articular. Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento con ABA, ya que, entre el 20-30% de los pacientes no alcanzan el objetivo terapéutico, produciéndose un agravamiento irrecuperable de la patología. La búsqueda de biomarcadores de respuesta a la terapia con ABA es uno de los grandes objetivos a conseguir por numerosos investigadores. Algunos estudios previos han manifestado la asociación de variables clínicas y bioquímicas que parecen estar implicadas en dicha variabilidad (FAMEb previos, FR, ACPA). Sin embargo, hasta el momento no se han evaluado marcadores genéticos implicados en el mecanismo de acción de ABA, como son los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *CD28*, *FCGR2A* y *FCGR3A*, que se encuentran directamente implicados en la cascada de actuación de ABA y, cuyos polimorfismos podrían producir un cambio conformacional en los receptores que codifican, aumentando o disminuyendo la afinidad por ABA y modificando su función en el organismo.

HIPÓTESIS

“Marcadores clínicos, bioquímicos y genéticos podrían actuar como predictores de respuesta al tratamiento con Abatacept en pacientes diagnosticados de Artritis reumatoide”.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la influencia de SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A*, factores clínicos y bioquímicos, como marcadores predictores de la respuesta al tratamiento con ABA (respuesta EULAR, LDA y remisión), tras 6 y 12 meses, en pacientes diagnosticados de AR.

Objetivos específicos

- Determinar los SNPs **rs3087243** (*CTLA4*), **rs231775** (*CTLA4*), **rs5742909** (*CTLA4*), **rs57271503** (*CD80*), **rs1599795** (*CD80*), **rs9289131** (*CD80*), **rs1129055** (*CD86*), **rs2715267** (*CD86*), **rs9831894** (*CD86*), **rs9872483** (*CD86*), **rs3116496** (*CD28*), **rs1801274** (*FcGR2A*) y **rs396991** (*FcGR3A*) en pacientes tratados con ABA.
- Medir la efectividad de ABA según la respuesta EULAR, LDA y remisión, en función del DAS28, a los 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento, a través de parámetros bioquímicos (PCR, VSG) y físicos (NAD, NAT, EVAP, HAQ) en los pacientes tratados con ABA.
- Evaluar la influencia de las variables independientes: sexo, tabaquismo, edad de diagnóstico de AR, edad de inicio de tratamiento con ABA, años con AR sin ABA, edad de inicio de ABA, duración del tratamiento con ABA, vía de administración del fármaco, número de FAMEb previos, FAMEb previos, duración del tratamiento con FAMEb previos (meses), FAMEsc (MTX y LFN) y GC concomitantes, monoterapia con ABA, positividad de FR y ACPA, y, niveles basales de DAS28, NAT, NAD, EVAP, PCR, VSG y HAQ; con la efectividad del tratamiento, es decir, respuesta EULAR, LDA y remisión, en función del DAS28, tras 6 y 12 meses desde el inicio de ABA.
- Evaluar la asociación existente entre los genotipos obtenidos de los SNPs analizados y los parámetros determinantes de la efectividad del ABA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó 120 pacientes diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA, durante un tiempo de 6 a 12 meses de terapia, llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (HUVN).

Las variables clínicas, sociodemográficas y bioquímicas se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes y las entrevistas personales. Las muestras de ADN se

recogieron a través de hisopo bucal y se extrajeron utilizando un kit de extracción de ADN de saliva. Los polimorfismos que se analizaron fueron los siguientes: **rs3087243** (*CTLA4*), **rs231775** (*CTLA4*), **rs5742909** (*CTLA4*), **rs57271503** (*CD80*), **rs1599795** (*CD80*), **rs9289131** (*CD80*), **rs1129055** (*CD86*), **rs2715267** (*CD86*), **rs9831894** (*CD86*), **rs9872483** (*CD86*), **rs3116496** (*CD28*), **rs1801274** (*FcGR2A*) y **rs396991** (*FcGR3A*). La técnica utilizada para la determinación de los genotipos fue PCR a tiempo real utilizando sondas TaqMan™.

Se evaluó la asociación de los polimorfismos, las variables clínicas, sociodemográficas y bioquímicas con la respuesta a la terapia con ABA (respuesta EULAR, LDA y remisión), tras 6 y 12 meses de tratamiento a través del software *R* 3.5. aplicando los métodos estadísticos correspondientes para cada tipo de asociación.

RESULTADOS

Tras el análisis multivariante, la menor duración de las TB previas se vio asociada con la respuesta EULAR satisfactoria (OR=1.03; IC_{95%}=1.01-1.04; P=.001) y la remisión de la AR (OR=1.05; IC_{95%}=1.02-1.09; P=.006), tras 6 meses de terapia con ABA. Del mismo modo, los pacientes bionave para ABA presentaron una mayor remisión de la AR tras 12 meses de terapia con ABA (OR=6.37; IC_{95%}=1.59-28.84; P=.011). La mayor edad de inicio de terapia con ABA (OR=0.93; IC_{95%}=0.88-0.97; P=.002) se asoció con mejores ratios de LDA tras 12 meses terapia y los pacientes que presentaron una mayor duración del tratamiento con ABA (OR=0.94; IC_{95%}=0.89-0.97; P=.002) mostraron mayores tasas de remisión tras 6 meses de terapia con ABA. La no administración de GC concomitantes se asoció con mayores tasas de LDA tras 12 meses de terapia con ABA (OR=9.49; IC_{95%}=2.09-52.19; P=.005). En el análisis bivariante se encontró asociación entre la monoterapia y la respuesta EULAR satisfactoria (OR=7.86; IC_{95%}=1.29-154.13; P=.028) y la LDA (OR=5.20; IC_{95%}=1.07-28.22; P=.025) tras 12 meses de ABA, y la remisión (OR=9.13; IC_{95%}=1.39-68.97; P=.001) tras 6 meses de tratamiento con ABA.

En cuanto a los parámetros clínicos, menores niveles basales de DAS28 se asociaron con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de ABA (OR=2.32; IC_{95%}=1.35-4.29; P=.004), así como, valores iniciales de EVAP menores se asociaron con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 y 12 meses (OR=1.04; IC_{95%}=1.01-1.08; P=.014. OR=1.06; IC_{95%}=1.03-1.09; P<.001) y con mejores ratios de LDA tras 6 meses de tratamiento con ABA (OR=1.03; IC_{95%}=1.01-1.06; P=.033). Del mismo modo, los pacientes que mostraron valores basales menores de NAD (OR=2.03; IC_{95%}=1.44-3.32; P<.001) y VSG (OR=1.11; IC_{95%}=1.04-1.21; P=.007) presentaron mayores tasas de remisión de AR tras 6 meses de tratamiento, y, un menor valor de HAQ basal (OR=2.29;

IC_{95%}=1.18-4.69; P=.018) se asoció con la remisión tras 12 meses de ABA, en el análisis multivariante.

La realización del análisis multivariante entre las respuesta terapéuticas y las variables genéticas mostró que, el alelo *CTLA4* rs231775-G se asoció con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 y 12 meses de ABA (G vs. AA: OR=4.88; IC_{95%}=1.65-16.51; P=.006; OR=4.46; IC_{95%}=1.69-12.75; P=.003), con la LDA tras 12 meses de terapia con ABA (G vs. AA: OR=3.49; IC_{95%}=1.09-12.67; P=.042) y con la remisión tras 6 meses de tratamiento con ABA (OR=13.55; IC_{95%}=2.42-119.93; P=.007). De la misma forma, el alelo *CTLA4* rs5742909-T se asoció con la respuesta EULAR satisfactoria y la LDA tras 12 meses de ABA (T vs. CC: OR=3.75; IC_{95%}=1.19-12.92; P=.028. OR=4.80; IC_{95%}=1.42-17.44; P=.013). Asimismo, el genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA se asoció con la LDA tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA (AA vs. G: OR=3.16; IC_{95%}=1.19-8.66; P=.022. OR=11.09; IC_{95%}=2.54-73.79; P=.004). En el análisis bivalente, los pacientes portadores del alelo *CTLA4* rs3087243-G presentaron respuesta EULAR satisfactoria (G vs. AA: OR=3.39; IC_{95%}=1.14-12.36; P=.017) y remisión (OR=7.68; IC_{95%}=1.11-334.27; P=.024) tras 6 meses de ABA. La presencia de alelos de baja afinidad *FcGR2A/FcGR3A* (OR=1.59; IC_{95%}=1.01-2.58; P=.044) se asociaron con LDA tras 12 meses de tratamiento con ABA.

CONCLUSIONES

- I. El sexo masculino se ha asociado con la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de terapia con ABA.
- II. Un menor tiempo de enfermedad previo a la administración de ABA se ha relacionado con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de tratamiento con ABA.
- III. Una mayor edad del paciente, así como, una mayor duración de la terapia con ABA se han asociado con la LDA tras 12 meses y la remisión tras 6 meses de tratamiento con ABA, respectivamente.
- IV. Se encontró una tendencia entre la administración SC de ABA y la LDA tras 6 meses de tratamiento con ABA.
- V. La monoterapia con ABA y la no administración de GC concomitantes se relacionaron con la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA.
- VI. La administración de ABA en pacientes bionave, o con un menor número de FAMEb previos, así como, la menor duración de estos, se asoció con la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión tras 6 y 12 meses de terapia con ABA.

- VII. Un valor basal menor de las variables DAS28, NAD, NAT, EVAP, VSG y HAQ se relacionó con la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA.
- VIII. Se encontró una tendencia entre los ACPA positivos y la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de terapia con ABA.
- IX. Los alelos *CTLA4* rs3087243-G, rs231775-G, rs5742909-T se asociaron con la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de tratamiento con ABA. Además, los alelos *CTLA4* rs3087243-G, rs231775-G se asociaron con la remisión tras 6 meses de terapia con ABA; y rs231775-G, rs5742909-T se asociaron con la LDA tras 12 meses de administración de ABA.
- X. Se encontró tendencia a la asociación entre los alelos *CD80* rs1599795-T y rs9289131-C y la respuesta EULAR satisfactoria y la LDA, tras 6 meses de tratamiento con ABA, respectivamente.
- XI. El genotipo *CD86* rs2715267-GG se mostró como predictor de la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de terapia con ABA.
- XII. El genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA se encontró asociado a la efectividad de ABA.
- XIII. Se encontró tendencia a la asociación entre el alelo *FcGR3A* rs396991-A y la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de tratamiento con ABA.
- XIV. Los haplotipos *FcGR2A/FcGR3A* de baja afinidad se asociaron con una mayor LDA tras 12 meses de terapia con ABA.



ÍNDICE

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	43
1.1	Artritis Reumatoide: definición	43
1.2	Epidemiología de la AR	43
1.2.1	Prevalencia, incidencia y mortalidad de la AR.....	43
1.2.2	Factores de riesgo de AR	44
1.3	Fisiopatología de la AR.....	46
1.4	Clínica de la AR.....	48
1.5	Diagnóstico y pronóstico de la AR	50
1.5.1	Pruebas diagnósticas en AR.....	52
1.5.2	Pronóstico en la AR.....	57
2	TRATAMIENTO DE LA AR	58
2.1	Principios generales del tratamiento de la AR.....	58
2.2	Fármacos utilizados en el tratamiento de la AR	60
2.2.1	Antiinflamatorios no esteroideos.....	61
2.2.2	Glucocorticoides.....	61
2.2.3	FAME sintéticos convencionales	62
2.2.4	FAME sintéticos dirigidos	65
2.2.5	FAME biológicos	66
2.3	Resultados clínicos y de toxicidad de la terapia farmacológica en AR	72
2.3.1	Efectividad y toxicidad del tratamiento farmacológico con ABA en pacientes con AR	75
2.4	Factores de pronóstico del tratamiento farmacológico con ABA en AR.....	77
2.5	Farmacogenética de ABA en AR	80
2.5.1	CTLA4.....	81
2.5.2	CD80	83
2.5.3	CD86	84
2.5.4	CD28	86
2.5.5	FcGR: FcGR2A y FcGR3A	87
3	HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	93
4	OBJETIVOS	97
4.1	Objetivo principal	97
4.2	Objetivos específicos	97

5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	101
5.1	Diseño del estudio	101
5.2	Declaración ética	101
5.3	Población y ámbito de estudio	101
5.4	Alcance geográfico y temporal	101
5.5	Criterios de inclusión	101
5.6	Criterios de exclusión	102
5.7	Variables	102
5.7.1	Variables dependientes o de respuesta	102
5.7.2	Variables independientes.....	103
5.8	Análisis estadístico	107
6	RESULTADOS.....	111
6.1	Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes	111
6.2	Efectividad clínica de ABA	113
6.3	Distribución de genotipos	115
6.4	Predictores de respuesta de ABA a los 6 meses	118
6.4.1	Respuesta EULAR.....	118
6.4.2	Baja actividad de la enfermedad (LDA)	119
6.4.3	Remisión	120
6.5	Predictores de respuesta de ABA a los 12 meses	120
6.5.1	Respuesta EULAR.....	120
6.5.2	Baja actividad de la enfermedad (LDA)	121
6.5.3	Remisión	122
7	DISCUSIÓN	151
8	CONCLUSIONES	167
9	REFERENCIAS	171
10	ANEXOS.....	197
10.1	ANEXO 1. Comité ético del Proyecto “Influencia genética en la respuesta Individual a terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide”	197
10.2	ANEXO 2. Consentimiento Informado del paciente para el análisis farmacogenético.....	198
10.3	ANEXO 3. Hoja de información al paciente sobre el Proyecto.....	199

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de diagnóstico y clasificación de AR elaborados por la ACR en 1987.....	51
Tabla 2. Criterios de clasificación de la ACR/EULAR para AR de 2010.....	52
Tabla 3. Categorización de la AR en función de los índices de actividad compuestos.....	56
Tabla 4. Características de los SNPs utilizados y metodología de análisis.....	107
Tabla 5. Características demográficas, clínicas y bioquímicas de los 120 pacientes diagnosticados de AR y tratados con ABA.....	112
Tabla 6. Efectividad clínica global del tratamiento con ABA en 120 pacientes diagnosticados de AR tras 6 y 12 meses de tratamiento.....	114
Tabla 7. Efectividad clínica de ABA en función del número de FAMEb previos tras 6 meses de tratamiento con ABA.....	115
Tabla 8. Efectividad clínica de ABA en función del número de FAMEb previos tras 12 meses de tratamiento con ABA.....	115
Tabla 9. Equilibrio de Hardy-Weinberg para los SNPs incluidos en el estudio.....	116
Tabla 10. Desequilibrio de ligamiento de los SNPs estudiados.....	116
Tabla 11. Frecuencias de alelo menor para los SNPs estudiados.....	118
Tabla 12. Análisis bivalente de asociación entre la respuesta EULAR y las variables demográficas, clínicas y bioquímicas tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.....	123
Tabla 13. Análisis bivalente de asociación entre la LDA y las variables demográficas, clínicas y bioquímicas tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.....	127
Tabla 14. Análisis bivalente de asociación entre la remisión y las variables demográficas, clínicas y bioquímicas tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.....	131
Tabla 15. Análisis bivalente de asociación entre la respuesta EULAR y los SNPs tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.....	135
Tabla 16. Análisis bivalente de asociación entre la LDA y los SNPs tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.....	139

Tabla 17. Análisis bivalente de asociación entre la remisión y los SNPs tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.....	143
Tabla 18. Análisis multivariante de asociación entre las variables respuesta a la terapia con ABA y las variables demográficas, clínicas, bioquímicas y genéticas en pacientes diagnosticados de AR.....	147

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Carga de enfermedad por AR en España.	44
Figura 2. Fisiopatología de la AR.	48
Figura 3. Fases de desarrollo de la AR.	49
Figura 4. Recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas para el cálculo del DAS28.	57
Figura 5. Clasificación de los fármacos utilizados en la AR.	60
Figura 6. Mecanismo de acción de ABA.	71
Figura 7. Bloqueo de la señal coestimuladora de linfocitos T por ABA debido a su interacción con CD80/CD86.	72
Figura 8. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la AR.	75
Figura 9. <i>Single nucleotide polymorphisms</i> localizados en el gen <i>CTLA4</i>	83
Figura 10. <i>Single nucleotide polymorphisms</i> localizados en el gen <i>CD80</i>	84
Figura 11. <i>Single nucleotide polymorphisms</i> localizados en el gen <i>CD86</i>	86
Figura 12. <i>Single nucleotide polymorphisms</i> localizados en el gen <i>CD28</i>	87
Figura 13. <i>Single nucleotide polymorphisms</i> localizados en el gen <i>FCGR2A</i>	89
Figura 14. <i>Single nucleotide polymorphisms</i> localizados en el gen <i>FCGR3A</i>	89
Figura 15. Diagrama esquemático de LD para los SNPs estudiados.	117

ABREVIATURAS

ABA	Abatacept
ACPA	Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Ala	Alanina
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANK	Anakinra
APC	Células presentadoras de antígenos
AR	Artritis reumatoide
Arg	Arginina
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad y mala salud
AVD	Años vividos con discapacidad y mala salud
AVP	Años de vida perdidos por muerte
BARI	Baricitinib
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CDC	Citotoxicidad mediada por el complemento
Chr	Cromosoma
CXCL10	Citoquina 10 inducida por el interferón gamma
CTLA4	Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos
COX	Ciclooxigenasa
CTZ	Certolizumab pegol
D'	Lewontin's D prime
DAS28	Disease activity score 28
DC	Célula dendrítica
ETN	Etanercept
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
EVAM	Escala visual analógica del medico
EVAP	Escala visual analógica del paciente
Fab	Fragmento de unión a antígenos de un anticuerpo
FAME	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad

FAMEb	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico
FAMEbs	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biosimilar
FAMEsc	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional
FAMEsd	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético dirigido
Fc	Fracción cristalizable constante
FcGR	Receptor Fc gamma
FS	Fibroblastos sinoviales
FR	Factor reumatoide
FRET	Transferencia de energía de resonancia de Förster
GC	Glucocorticoide
GLM	Golimumab
GWAS	Estudios de asociación de todo el genoma
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCQ	Hidroxicloroquina
His	Histidina
HLA	Antígeno leucocitario humano
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg
HZV	Virus del herpes zóster
IC	Intervalo de confianza
IDO	Indolamina 2,3-dioxigenasa
IFN	Interferón
IFX	Infliximab
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
IV	intravenoso
JAK	Janus quinasa
LD	Desequilibrio de ligamiento
LDA	Baja actividad de la enfermedad
LFN	Leflunomida
MAF	Frecuencias de alelo menor
MAPK	Proteínas quinasas activadas por mitógenos
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MMP	Metaloproteinasas de matriz

MTX	Metotrexato
NAD	Número de articulaciones dolorosas
NAT	Número de articulaciones tumefactas
NFκB	Factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas
NK	Natural killer
OR	Odds ratio
p25	Percentil 25
p50	Percentil 50
p75	Percentil 75
PAD	Proteína arginina deiminasa
PADI4	Proteína arginina deiminasa tipo 4
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
Phe	Fenilalanina
PKC	Proteína quinasa 1
PTPN22	Proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22
R²	Coefficiente de desequilibrio de ligamiento
RANKL	Receptor activador de del NF-κB
RM	Resonancia magnética
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RTX	Rituximab
SC	Subcutánea
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido
SSZ	Sulfasalazina
STAT	Transductor de señal y activador de la transcripción
T2T	Treat to target
TB	Terapia biológica
TCR	Receptor de membrana de linfocitos T
TCZ	Tocilizumab
Th1	Linfocitos T helper 1 (o colaboradores)
Thr	Treonina
TNF	Factor de necrosis tumoral

<i>TNFi</i>	Fármaco inhibidor de TNF- α
<i>TNFR</i>	Receptor celular de TNF
<i>TOFA</i>	Tofacitinib
<i>TYK2</i>	Tirosina quinasa 2
<i>Val</i>	Valina
<i>VSG</i>	Velocidad de sedimentación globular



INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Artritis Reumatoide: definición

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a las articulaciones periféricas produciendo inflamación de la membrana sinovial y daño estructural, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes¹. El dolor, la hinchazón y la rigidez matutinas son los síntomas más comunes en los pacientes que la padecen. Desde el punto de vista clínico, se puede definir la AR como un síndrome o una enfermedad sistémica, ya que envuelve una serie de manifestaciones extra articulares, como afectación pulmonar, vasculitis o nódulos reumatoides; así como, manifestaciones sistémicas, afectando principalmente al metabolismo y la vasculatura². Todo ello puede provocar otra serie de síntomas como son astenia, cansancio o fiebre.

1.2 Epidemiología de la AR

1.2.1 Prevalencia, incidencia y mortalidad de la AR

La prevalencia global de AR oscila entre el 0.3% y el 1.2%, siendo la patología inflamatoria articular crónica más frecuente en España, con una prevalencia de entre 0.3% y 1.6%^{3,4} y afectando a casi 400.000 personas en nuestro país cada año⁵. Además, las mujeres tienen cuatro veces más predisposición a sufrir AR que los hombres³. Asimismo, la incidencia de AR en la población mundial disminuyó en la segunda mitad del siglo XX, volviendo a aumentar en la década de los 90^{6,7}. Expertos achacan esta variación en la incidencia a los factores de riesgo asociados a la enfermedad, como los ambientales⁷. En la actualidad, la incidencia anual de AR en el Sur de Europa se estima en unos 16.5 casos por 100.000 habitantes, siendo mayor en mujeres en edades de 50-60 años⁸.

La mortalidad por AR ha disminuido en las últimas décadas. Este hecho es debido a varios factores, entre los que destacan, la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos, el diagnóstico temprano de la enfermedad y el mejor pronóstico de la misma. Sin embargo, se ha producido un aumento en el número de pacientes con mala calidad de vida y discapacidad debido a la AR⁹. Además, el impacto en salud provocado por esta patología es mayor en España, que a nivel europeo y mundial⁹. Según estudios recientes, la AR es responsable del 0.6% del total de la carga de enfermedad en España, y de un 5% del total de la carga de enfermedades reumáticas en nuestro país⁹. La tasa de mortalidad por enfermedades reumáticas se sitúa en un 0.3% en España, ya que se trata de enfermedades crónicas, en las que el fallecimiento ocurre a edades avanzadas y debido al acúmulo de patologías⁹. Cuando se habla de la carga de enfermedad por AR (años de vida ajustados por discapacidad y mala salud, AVAD), la mortalidad

(años de vida perdidos por muerte, AVP) es del 7%, mientras que la mala salud (años vividos con discapacidad y mala salud, AVD) tiene un valor del 93% (**Figura 1**)⁹. Del mismo modo, el 84.6% de los pacientes con AR no pueden desempeñar sus tareas diarias de manera normal, y el 55.7% necesitan ayuda en su día a día. Esto se refleja en la esperanza de vida de estos pacientes, la cual se ve reducida en 5 y 10 años¹⁰.

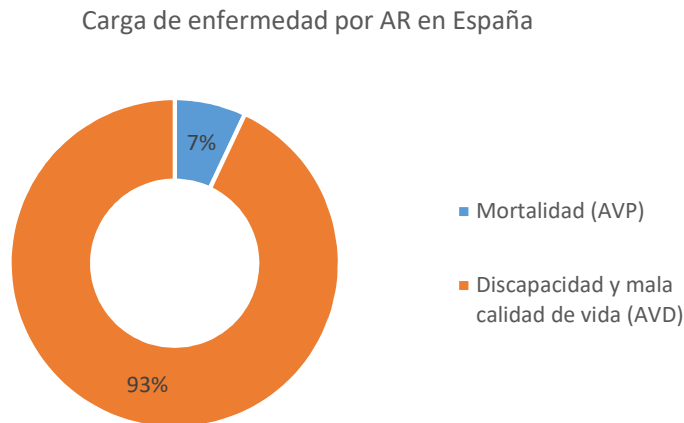


Figura 1. Carga de enfermedad por AR en España.

1.2.2 Factores de riesgo de AR

En la actualidad, se conoce que el inicio de la enfermedad se produce tiempo antes de la aparición de los primeros síntomas, desencadenada por distintos procesos biológicos de etiología heterogénea⁷. Los factores de riesgo que propician el desarrollo de la enfermedad son diversos y se siguen investigando en la actualidad. Entre los factores de riesgo desencadenantes de AR destacan el sexo, la edad, el hábito tabáquico, las infecciones y la genética del paciente⁷.

- FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS

El sexo es un factor de riesgo claro de AR ya que, según estudios previos, las mujeres tienen más prevalencia de AR que los hombres, con una sintomatología más severa y una progresión más acelerada de la enfermedad⁷. Factores hormonales podrían estar involucrados en la mayor patogenicidad de la AR en las mujeres⁷. Igualmente, la edad parece ser un factor de riesgo en el desarrollo y evolución de la AR. La aparición de esta patología es más frecuente en individuos mayores de 45 años, cuya correlación viene dada por una menor efectividad del sistema inmunitario. Del mismo modo, el pronóstico y severidad de la AR empeoran conforme avanza la edad del individuo⁷. Por otro lado, la menor prevalencia de AR en personas de etnia asiática y

africana, frente a caucásicos y tribus esquimales, ha situado la raza como un factor de riesgo de AR ligado a la genética⁷.

- FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

La AR tiene una implicación genética importante. Diferentes estudios han mostrado que las personas con antecedentes familiares de AR tienen de tres a nueve veces más riesgo de desarrollar la patología, que aquellas que no los tienen¹¹. En la actualidad, existen más de 100 genes implicados en la susceptibilidad de desarrollar AR¹². Los primeros en descubrirse fueron los de la región del antígeno leucocitario humano (*HLA*)-*DRB1*, en concreto los alelos *HLA-DRB1* *1, *4 y *10, conocidos como epítipo compartido. Su expresión da lugar a un péptido citrulinado específico implicado en el desarrollo de la AR^{7,13}. Otro de los genes implicados en el AR es el de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 (*PTPN22*), que codifica la proteína tirosina fosfatasa involucrada en la ruta de señalización de los linfocitos T y B^{14,15}. El gen de la proteína arginina deiminasa tipo 4 (*PADI4*), codifica la proteína arginina deiminasa (PAD), encargada de transformar la arginina (Arg) en residuos de citrulina¹⁶. Todos estos genes se han visto relacionados con el desarrollo de AR en pacientes con anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (ACPA) positivos¹⁷⁻¹⁹. A pesar de los numerosos estudios genéticos llevados a cabo hasta la fecha, la implicación real de estos genes en la fisiopatología de la enfermedad sigue sin estar del todo clara⁷.

- FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Uno de los factores con mayor implicación en el desarrollo de la AR es el consumo de tabaco, siendo responsable del 25% del riesgo de padecer la enfermedad²⁰. La obesidad, el mayor peso al nacer o un menor nivel educativo se han establecido como factores de riesgo de desarrollo de la patología^{21,22}. En cuanto al medio ambiente, la contaminación, la luz ultravioleta, el polvo de sílice o los disolventes han mostrado asociación con el riesgo de padecer AR en determinadas poblaciones²¹. Otros factores de riesgo analizados, como aquellos relacionados con la alimentación, el sistema endocrino, la periodontitis, el microbioma o las infecciones no han mostrado asociaciones claras con el desarrollo de AR⁷. La ingesta moderada de alcohol, así como la lactancia materna y niveles elevados de vitamina D, podrían tener un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad²¹.

Como podemos observar, no existen asociaciones claras entre un determinado factor de riesgo y el desarrollo de AR^{7,21}. Sin embargo, la etiología de la enfermedad podría incluir la combinación de varios factores de riesgo tanto genéticos como ambientales⁷. Se ha encontrado asociación entre el gen *HLA*, el tabaquismo y el desarrollo de AR seropositiva²³.

1.3 Fisiopatología de la AR

La fisiopatología de la AR es compleja ya que en ella participan gran variedad de mediadores celulares que actúan iniciando y manteniendo el proceso inflamatorio, así como deteniéndolo, comprometiendo tanto la inmunidad innata como la adaptativa²⁴. Asimismo, la genética juega un papel muy importante en la patogenia de la AR, diferentes investigaciones han demostrado la participación de genes codificadores de proteínas que estarían implicados en la respuesta de los linfocitos T durante el proceso inmunológico²⁵. El proceso fisiopatológico de la AR se centra, principalmente, en la membrana sinovial de las articulaciones, que es la estructura que tapiza su interior. La principal función de la membrana sinovial es producir el líquido articular encargado de lubricar y nutrir el cartílago, así como, regular la presión y la temperatura local. Del mismo modo, contribuye en la defensa y la respuesta inmunitaria articular²⁶. La membrana sinovial está formada por una capa íntima superficial, donde se encuentran los sinoviocitos B fibroblásticos y los macrófagos, encargados de fagocitar y eliminar los desechos y partículas intrarticulares; y una capa profunda. Cuando se desencadena el proceso inmunológico de la AR, se produce un aumento de la vascularización y la extravasación de células inflamatorias desde el torrente sanguíneo, como monocitos, linfocitos B y linfocitos T, hacia la membrana sinovial²⁶. Estas células inflamatorias son las encargadas de producir la hiperplasia de sinoviocitos B, así como, la alteración de su fenotipo. Todo este proceso contribuye al reclutamiento y activación de las células inflamatorias, junto con la angiogénesis y la destrucción del hueso y cartílago de la articulación afectada²⁶.

Como se ha comentado, los linfocitos T son una de las principales células implicadas en el desarrollo fisiopatológico de la AR. La activación de linfocitos T constituye un proceso complejo en el que intervienen numerosas células del sistema inmunitario²⁴. En primer lugar, las células presentadoras de antígenos (APC), principalmente las células dendríticas (DCs), son las encargadas de presentar los antígenos artritogénicos a los linfocitos T para producir su activación²⁴. Para ello se forma una quimera compuesta por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el antígeno artritogénico y el receptor de membrana de los linfocitos T específico de antígeno (TCR)²⁶. En la actualidad se desconoce el origen del antígeno artritogénico que desencadena el proceso inmunológico de la AR, algunas de las moléculas identificadas han sido las proteínas citrulinadas, la glicoproteína 39 del cartílago humano y la proteína de unión a cadenas pesadas²⁴. Este proceso llevaría a la anergia o apoptosis de las células si no se producen señales coestimuladoras secundarias²⁷. Existen diferentes señales coestimuladoras implicadas en la patogenia de la AR. Una de ellas se produce cuando

interacciona el complejo de receptores CD80/CD86 de las APC con la molécula CD28 de los linfocitos T²⁴. Una vez producidas ambas interacciones de forma simultánea, se desencadenan una serie de reacciones en el interior de los linfocitos T que dan lugar a su proliferación y a la producción de la cascada de citoquinas²⁶. Transcurrido un tiempo, se activa un mecanismo de inhibición de este proceso dentro de los mismos linfocitos T, para ello, se induce la expresión del receptor del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA4) en la membrana de las células T, de tal forma, que compite con CD28 en su unión al complejo CD80/CD86, teniendo en cuenta que el CTLA4 presenta mayor afinidad por el mismo²⁶. Según estudios previos, CD80 podría estar más involucrado en los efectos inhibitorios producidos por CTLA4, mientras que CD86 participaría en mayor medida en la activación de la respuesta inmune, a través de CD28²⁵.

Dentro de los linfocitos T, encontramos dos subtipos de células: linfocitos T colaboradores (CD4+) y linfocitos T citotóxicos (CD8+), cuya activación dependerá de la estimulación producida en el receptor CD28²⁴. Las células CD4+ reconocen antígenos presentados por las MHC de clase II de las APC; mientras que las células CD8+ reconocen antígenos presentados por las MHC de clase I. Una vez activadas, las células CD8+ actúan eliminando las células diana mediante la producción de proteasas (perforina y granzima) e interferón (IFN)- γ ²⁷. La activación de las células CD4+ es más dependiente de la coestimulación de CD28 que la activación de las células CD8+, mostrando, además, una mayor respuesta de unión²⁶. Todas las células CD4+ expresan el receptor CD28 en su membrana, mientras que, únicamente, el 50% de las células CD8+ lo expresan²⁶.

Tras la activación de CD4+, se inicia una cascada de citoquinas claves en el proceso inflamatorio en AR, como son interleuquina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Del mismo modo, se inicia la proliferación de diferentes subtipos celulares, que se perpetúa de forma mantenida en el tiempo, dando lugar a una inflamación activa y crónica²⁴. El TNF- α y la IL-1 estimulan los fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos, que liberan metaloproteinasas (MMPs) a la matriz celular, bloqueando la producción de sus inhibidores tisulares²⁴. Las MMPs degradan la matriz del tejido conectivo, siendo mediadoras imprescindibles en el daño articular²⁴. Además, la inducción de citoquinas estimula el desarrollo de osteoclastos, responsables de la destrucción ósea en pacientes con AR²⁴. Al mismo tiempo, en la membrana sinovial se van infiltrando de forma paulatina células procedentes del torrente sanguíneo entre los que se encuentran los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+, linfocitos B, monocitos que se diferencia a macrófagos, y osteoclastos; activando a los condrocitos articulares²⁸. Por otro lado, los linfocitos B activados comienzan a producir auto anticuerpos como son el factor reumatoide (FR) y los ACPA²⁶. Todo

este proceso conduce a la destrucción de la membrana sinovial, que lleva progresivamente a la destrucción del cartílago y el hueso articular (**Figura 2**)²⁶.

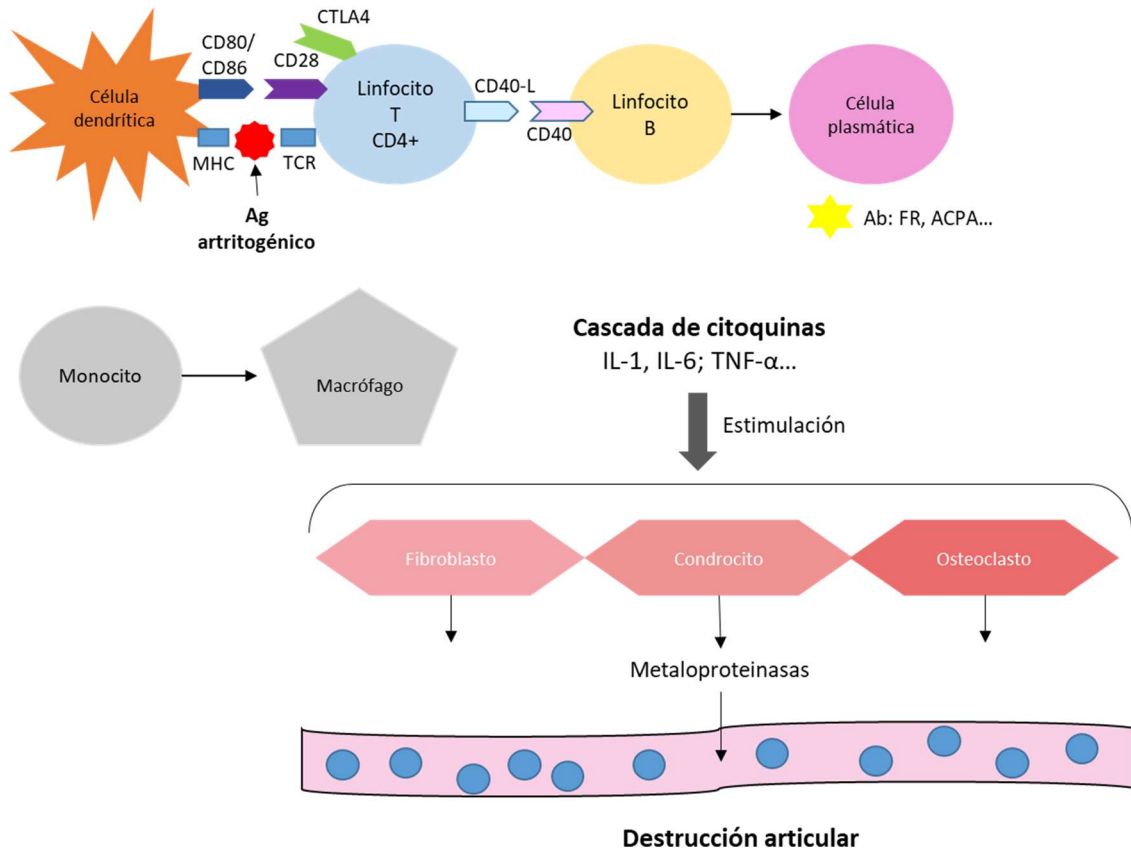


Figura 2. Fisiopatología de la AR. En la figura se muestran las células y moléculas, principales, que actúan en el mecanismo fisiopatológico de la AR. Ab, anticuerpo. ACPA, Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado. Ag, antígeno. CTLA4, receptor del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. FR, factor reumatoide. IL, interleuquina. MHC, Complejo mayor de histocompatibilidad. TCR, receptor de membrana de los linfocitos T específico de antígeno. TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa.

1.4 Clínica de la AR

En los últimos tiempos se ha descrito la clínica de la AR dividiéndola en seis fases de evolución²⁹. Las tres primeras fases son preclínicas y en ellas se produce el desarrollo de los desencadenantes de la enfermedad. Entre ellos se encuentran los factores genéticos que, junto a la exposición a factores ambientales, propician el inicio del proceso autoinmunitario sistémico⁹. Seguidamente se da una cuarta fase en la que aparecen algunos de los síntomas característicos de AR, pero

aún sin un proceso inflamatorio establecido de forma objetiva. Estudios recientes en pacientes con AR han mostrado que, el 20% de ellos presentaron artralgias no traumáticas al inicio, y el 60% presentaron artralgias inflamatorias simétricas de articulaciones de manos y pies en las primeras etapas de la enfermedad³⁰. En la quinta fase aparece la inflamación, pero aún no puede establecerse un diagnóstico claro de la enfermedad, siendo en la sexta y última fase, cuando se puede hablar de AR establecida (*Figura 3*)⁹.



Figura 3. Fases de desarrollo de la AR. El desarrollo de la AR se puede dividir en seis fases, cada una de ellas marcada por un desencadenante del proceso.

En la primera etapa de la AR se produce la inflamación de la membrana sinovial y perisinovial por una edematización del estroma sinovial, que da lugar a la tumefacción y engrosamiento de la pared endotelial. Por ello, pueden producirse trombos y hemorragias a nivel de los capilares vasculares, llegando a provocar pequeños focos de necrosis en el tejido afectado. La persistencia del proceso inflamatorio conlleva el desarrollo del pannus, que se extiende por toda la articulación, así como, un aumento de la vascularización del cartílago y los tejidos adyacentes. Finalmente, el pannus se transforma en tejido fibroso, provocando la deformación e inmovilidad de la articulación afectada^{31,32}.

El proceso inflamatorio crónico conduce a la destrucción progresiva del cartílago y el tejido óseo, produciendo la pérdida de funcionalidad de la articulación y dando lugar a sus síntomas clínicos característicos³³. Las manifestaciones clínicas más habituales en los pacientes diagnosticados de AR son la inflamación y dolor de articulaciones pequeñas de forma simétrica, principalmente, las articulaciones de las manos (muñecas, articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas) y los pies (metatarsfalángicas), cuyo dolor empeora con la movilización. Del mismo modo, las

rodillas y los hombros también suelen verse afectadas en estos pacientes. Otro de los síntomas característicos de la enfermedad es la rigidez generalizada, que empeora tras periodos de inactividad; y, la rigidez matutina³³. Normalmente, el transcurso de la enfermedad es progresivo. Al inicio comienza a afectando a una o dos articulaciones y extendiéndose al resto terminando en una poliartritis⁹.

Por otro lado, la AR desencadena una serie de manifestaciones extra articulares, en las que se ven afectados numerosos órganos. Entre ellas destacan la aparición de nódulos reumatoides, que se suelen formar en el tejido periarticular y subcutáneo, afectando a uno de cada cuatro pacientes. También puede aparecer escleritis, uveítis, neuropatía periférica, bronquiolitis o alveolitis fibrosante. Del mismo modo, se puede producir pericarditis, endocarditis, glomerulonefritis o nefropatías. Otras de las manifestaciones sistémicas más frecuentes son la aparición de astenia, mialgias, pérdida de peso, febrícula y/o depresión^{34,35}.

1.5 Diagnóstico y pronóstico de la AR

El diagnóstico y tratamiento precoz de la AR son fundamentales para evitar el deterioro físico del paciente, que conlleva a un decremento de su calidad y esperanza de vida³⁶. Sin embargo, en la práctica clínica es complicado realizar un diagnóstico temprano de esta patología, dado que los síntomas de la enfermedad se van manifestando de forma progresiva y la inflamación sinovial característica suele ser poco sintomática en los primeros estadios, de tal forma que únicamente será capaz de detectarse utilizando técnicas muy específicas y de alta sensibilidad³⁷. Por ello, en las últimas décadas se han propuesto diferentes criterios de diagnóstico de la enfermedad elaborados por distintas instituciones. En 1987, el *American College of Rheumatology* (ACR) elaboró unos criterios de clasificación de la enfermedad en los que se tenían en cuenta los síntomas clínicos, las pruebas de laboratorio y las pruebas de imagen (**Tabla 1**)³⁸. Sin embargo, aunque estos criterios sirvieron como punto de partida, reunían una serie de sesgos que dificultaban el diagnóstico temprano de la AR, ya que la media de duración de enfermedad de la cohorte utilizada fue de siete años⁹.

Por ello, la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) y la ACR se unieron en 2010 para determinar una nueva lista de criterios de clasificación de la AR, que son los que se utilizan en la actualidad para el diagnóstico y clasificación de los pacientes (**Tabla 2**)³⁹. Los criterios ACR/EULAR 2010 también se emplean para el desarrollo de ensayos clínicos y el diseño de estudios epidemiológicos⁹. Su principal objetivo es el aumento de la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico temprano de la AR. Son varias las diferencias existentes con

respecto a los de la ACR de 1987, en éstos no se requiere la presencia de daño articular, así como de nódulos reumatoides, ya que ambos son signos de AR avanzada, ni tampoco rigidez matutina. Además, se incluyeron parámetros de laboratorio como son los reactantes de fase aguda y los ACPA^{38,39}. Estos criterios se deben aplicar en pacientes que tengan, al menos, una articulación inflamada y en los que no exista posibilidad de que dicha inflamación se deba a otra enfermedad³⁹.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico y clasificación de AR elaborados por la ACR en 1987.

Criterios de clasificación de AR. ACR 1987

1. Rigidez matutina (1 hora al menos)
2. Inflamación de 3 o más grupos articulares
3. Inflamación articulaciones manos
4. Inflamación articulaciones simétricas
5. Nódulos reumatoides
6. FR positivo
7. Alteraciones radiológicas

Deben darse, al menos, 4 de los criterios. Los criterios del 1-4 deben darse durante, al menos, 7 semanas.

A continuación, se muestran los criterios de clasificación de la ACR/EULAR para AR de 2010 (**Tabla 2**)³⁹. El diagnóstico de AR se efectuará en el paciente que reúna un total de ≥ 6 puntos de las siguientes variables:

Tabla 2. Criterios de clasificación de la ACR/EULAR para AR de 2010.

Factores de clasificación	Puntuación
AFECTACIÓN ARTICULAR¹	[0-5]
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes ²	1
1-3 articulaciones pequeñas ³ (con o sin afectación de grandes articulaciones)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
SEROLOGÍA	[0-3]
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (<3 valor normal)	2
FR y/o ACPA positivos altos (>3 valor normal)	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	[0-1]
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	[0-1]
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
¹ Cualquier articulación dolorosa o inflamada detectada en la exploración física y en las pruebas de imagen.	
² Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.	
³ Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2ª y 5ª metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.	

Sin embargo, los criterios ACR/EULAR de AR 2010 no son capaces de diagnosticar y clasificar todos los casos de AR⁴⁰. Radner et al. mostraron que la sensibilidad en la detección de AR utilizando estos criterios era del 82% y la especificidad era del 61%⁴¹. Esta pérdida de sensibilidad se ve más afectada en pacientes que tienen FR y ACPA negativos, siendo los criterios ACR 1987 más efectivos para estos individuos⁴¹. Estudios realizados sobre los criterios de clasificación para AR existentes han sugerido que la combinación de los criterios ACR 1987 y los ACR/EULAR 2010 podrían mejorar el diagnóstico de pacientes con AR⁴⁰.

1.5.1 Pruebas diagnósticas en AR

Son muchas las herramientas necesarias para realizar un buen diagnóstico de la AR. Entre ellas destaca la historia clínica del paciente, las pruebas de laboratorio (VSG, PCR, FR y ACPA), la

exploración física y las pruebas de imagen (rayos X, resonancia magnética, ecografía)⁹. A continuación, se detallan cada una de ellas.

1.5.1.1 Historia clínica del paciente

La historia clínica es una herramienta imprescindible para cualquier clínico, ya que en ella se van a recoger todos los datos sobre los antecedentes personales del paciente, como pueden ser los hábitos diarios o las patologías previas, así como, los antecedentes familiares. Todos estos datos tienen un peso relevante, ya que, como se ha descrito anteriormente, existen factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la AR (tabaco, alcohol, genética, dieta, género femenino o edad), por lo que el conocimiento de estos datos por parte del reumatólogo puede ayudar a detectar una AR de inicio de forma precoz⁹.

Dentro de la historia clínica cabe destacar el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), que es una escala utilizada para evaluar el nivel de discapacidad del paciente⁴². Este test está formado por 20 ítems que tratan sobre las actividades diarias realizadas por el paciente (levantarse, asearse, vestirse, comer, caminar, coger objetos, entre otros) y la dificultad presentada para su realización, la puntuación va de 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad)⁴².

1.5.1.2 Análisis de laboratorio

Entre las pruebas biológicas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la AR destacan los reactantes de fase aguda. Se trata de proteínas plasmáticas cuyos niveles en sangre se ven alterados cuando se desencadena un proceso inflamatorio⁴³. En el diagnóstico de la AR encontramos dos proteínas determinantes:

- **Proteína C reactiva (PCR).** Se trata del marcador más utilizado en una reacción de fase aguda. Se encuentra involucrada en la respuesta inmune innata, dando lugar a la activación del complemento y a la fagocitosis. Su activación aumenta la inflamación y el daño tisular, pero también tiene acciones antiinflamatorias, por lo que actúa como un marcador promotor y regulador de la inflamación. Niveles elevados de PCR en sangre mantenidos en el tiempo se han asociado con un mayor daño articular y mayor gravedad de la AR⁴³.
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG).** Este análisis de laboratorio consiste en medir la tendencia que presentan los glóbulos rojos a formar agregados y precipitar transcurrida una hora, de esta forma se evalúa la viscosidad del plasma. Durante el proceso inflamatorio se producen alteraciones en las proteínas del plasma sanguíneo,

dando lugar a un cambio en la carga de los eritrocitos, de tal forma que éstos tienden a sedimentar rápidamente. El plasma puede verse alterado por numerosos factores ajenos al proceso inflamatorio, por ello, se trata de una prueba de baja especificidad⁴³.

Además de los reactantes de fase aguda, como se ha comentado anteriormente, existen una serie de auto anticuerpos característicos de la AR que también pueden ser determinados mediante técnicas de laboratorio:

- **Factor reumatoide (FR).** Debido al proceso inflamatorio que se desencadena en la AR, el sistema inmune produce una serie de auto anticuerpos que intensifican el ataque contra el propio organismo. El FR es un anticuerpo que actúa contra la fracción cristizable constante (Fc) de las inmunoglobulinas (Ig)-G, IgA o IgM. Tiene un alto valor pronóstico en los pacientes con AR ya que es positivo en el 75% de los casos, y puede variar con el transcurso de la enfermedad en función a la respuesta terapéutica del paciente. La seropositividad está asociada con un desarrollo de la enfermedad más agresivo, mayor destrucción articular, incapacidad y presentación de manifestaciones extra-articulares. El FR es un marcador importante en el diagnóstico de la AR, aunque también se puede presentar en otras enfermedades autoinmunes inflamatorias^{44,45}.
- **Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (ACPA).** Durante el proceso inflamatorio de la AR se producen péptidos citrulinados que desencadenan la respuesta del sistema inmune produciendo anticuerpos frente a ellos. La seropositividad de los ACPA se asocia a una mayor severidad de la patología^{45,46}.
- **Anticuerpos antinucleares (ANA).** Se trata de anticuerpos que actúan frente a los núcleos de las células. Son característicos de las enfermedades reumáticas⁴⁷.

1.5.1.3 Exploración física

La exploración física del paciente es un paso esencial a la hora de realizar el diagnóstico y pronóstico de la AR. Este proceso ayuda a evaluar el grado de inflamación, daño articular y discapacidad que presenta el paciente. Durante la exploración física se revisa la tumefacción, la movilidad, la deformidad y el dolor en las articulaciones. Además, se puede detectar la presencia de nódulos reumatoides y otras manifestaciones extra-articulares⁹.

Para la evaluación del dolor del paciente se utiliza la Escala Visual Analógica, que es una escala visual y numérica (puntuación 1-10), en la que tanto el paciente (EVAP), como el médico (EVAM), evalúan el estado de la enfermedad según su opinión subjetiva⁴⁸. Del mismo modo, se realizan recuentos del número de articulaciones dolorosas (NAD) y el número de articulaciones

tumefactas (NAT) que presenta el paciente, de esta forma, el clínico obtiene toda la información necesaria sobre el estado en el que se encuentra el individuo. Normalmente se realiza un recuento mínimo de 28 articulaciones⁹.

1.5.1.4 Pruebas de imagen y radiológicas

Este tipo de pruebas ayudan al reumatólogo a conocer las articulaciones que se encuentran afectadas por el proceso inflamatorio, y el estado de las mismas⁴⁹. La evaluación del grado de afectación de las articulaciones se hace visualizando la erosión y la densidad ósea que presentan⁵⁰. Para ello encontramos distintas pruebas:

- **Radiografía (rayos X).** Se trata de la prueba de imagen más empleada por los clínicos. Sin embargo, no es capaz de detectar la erosión ósea en las primeras etapas de desarrollo de la enfermedad. Se recomienda realizar radiografías de las articulaciones de las manos, pies y tórax al inicio de la enfermedad, y después, de forma periódica, para seguir su evolución^{51,52}.
- **Ecografía.** Es una técnica específica utilizada para detectar la erosión ósea en las etapas tempranas de la enfermedad, así como, para evaluar la sinovitis de las articulaciones. Tiene gran interés en el diagnóstico precoz de la AR⁵¹.
- **Resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET).** Se trata de técnicas más avanzadas y de mayor sensibilidad, capaces de captar imágenes más nítidas, por lo que se puede hacer una mejor evaluación del estado de los tejidos blandos^{51,53}.

Las técnicas de imagen, en general, permiten realizar un diagnóstico temprano de la AR, evaluar la eficacia de los tratamientos utilizados y realizar un pronóstico de la enfermedad^{49,51}.

1.5.1.5 Evaluación del grado de actividad inflamatoria en la AR

Una vez recogidos todos estos datos, se puede realizar el cálculo de los parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria, conocidos como índices de actividad compuestos⁹. Estos índices ayudan a conocer la gravedad de la enfermedad del paciente en un momento determinado, lo que permite poder clasificarlos y evaluar la respuesta a los tratamientos farmacológicos administrados⁹.

- **Disease activity score 28 (DAS28).** Es el índice recomendado por la EULAR para medir la actividad inflamatoria de la AR⁵⁴. Se calcula realizando el recuento de 28 articulaciones,

basándose en la presencia o ausencia de dolor y/o tumefacción en cada una de ellas⁵⁵. La puntuación en el grado de dolor y tumefacción toma valores de 0 a 10, de menor a mayor intensidad. Además del NAD y NAT, también se tienen en cuenta la VSG y la EVAP⁵⁵. Existe una variante que en lugar de utilizar la VSG como parámetro bioquímico, utiliza la PCR (**Figura 4**)⁵⁶. Su valor puede variar de cero a 10, de menor a mayor severidad de la AR. La fórmula utilizada para su cálculo es la siguiente:

$$\text{DAS28} = 0.56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0.28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0.70(\ln\text{VSG}) + 0.014(\text{EVAP})$$

$$\text{DAS28} = 0.56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0.28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0.36(\ln[\text{PCR}+1]) + 0.96 + 0.014(\text{EVAP})$$

- **Simplified Disease Activity Index (SDAI)**⁵⁷. Se trata de otro parámetro que consiste en la suma aritmética del NAD y NAT, EVAP, EVAM y el valor de PCR (mg/dL). Su valor oscila de menor a mayor gravedad de la AR de cero a 86⁵⁷. La fórmula es la siguiente:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EVAP} + \text{EVAM} + \text{PCR (mg/dL)}$$

- **Clinical Disease Activity Index (CDAI)**. Este medidor resulta de una variación del SDAI, en el que no se tiene en cuenta el valor de PCR. Su valor oscila de menor a mayor gravedad de la AR de cero a 76⁵⁸. A continuación, se detalla su fórmula:

$$\text{CDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EVAP} + \text{EVAM}$$

Los resultados obtenidos en el cálculo de estos parámetros permiten categorizar la actividad inflamatoria de la AR como: remisión, actividad baja, moderada y alta⁵⁹. Los valores asignados para cada una de las categorías y cada índice se muestran en la **Tabla 3**⁵⁹.

Tabla 3. Categorización de la AR en función de los índices de actividad compuestos.

	DAS28 (VSG)	SDAI	CDAI
Remisión	DAS28<2.6	SDAI≤3.3	CDAI≤2.8
Actividad baja	2.6≤DAS28<3.2	3.3<SDAI≤11	2.8<CDAI≤10
Actividad moderada	3.2≤DAS28≤5.1	11<SDAI≤26	10<CDAI≤22
Actividad alta	5.1<DAS28	26<SDAI	22<CDAI

DAS28, Disease Activity Score 28. VSG, Velocidad de sedimentación globular. SDAI, Simplified Disease Activity Index. CDAI, Clinical Disease Activity Index.

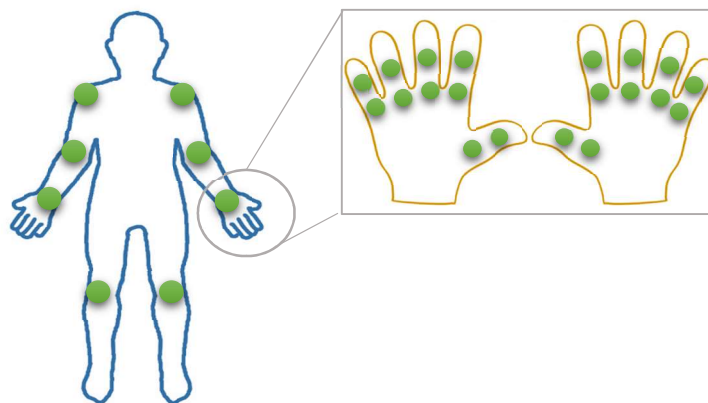


Figura 4. Recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas para el cálculo del DAS28. Los puntos marcados en verde en la figura son las articulaciones que se exploran para ver si tienen tumefacción y/o dolor, y, a partir de los resultados obtenidos, se calcula el DAS28 del paciente en un momento determinado.

1.5.2 Pronóstico en la AR

Existe una gran heterogeneidad en cuanto al desarrollo y pronóstico de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de AR⁵⁴. De este modo, el curso clínico, la velocidad de progresión y la extensión del deterioro articular no siguen un patrón de actuación determinado en todos los pacientes, debido a la interacción de diversos factores⁶⁰. De este hecho deriva la importancia de los índices de actividad compuestos, ya que, gracias a ellos, el reumatólogo puede realizar un seguimiento de la evolución de la enfermedad de forma individual para cada paciente. Por otro lado, estos parámetros son imprescindibles para conocer la respuesta al tratamiento farmacológico que recibe el paciente, y poder actuar de forma precisa y eficaz. Además de los índices de actividad compuestos, la medida de la discapacidad funcional o el daño radiológico son imprescindibles para conocer el pronóstico de los individuos que padecen AR⁵⁴.

Las últimas recomendaciones de la EULAR han diseñado diferentes estrategias de actuación y tratamiento, en función de los factores pronósticos del paciente⁵⁴. De esta forma, se han establecido una serie de factores de mal pronóstico de la AR relacionados con el nivel de actividad de enfermedad, los parámetros bioquímicos y radiológicos, así como, los fracasos terapéuticos que se hayan producido desde el inicio de la enfermedad⁵⁴. A continuación, se detallan los factores de mal pronóstico de la AR según las recomendaciones de la EULAR para AR 2019⁵⁴:

- Actividad de la enfermedad persistentemente moderada o alta a pesar del tratamiento con FAMEsc de acuerdo con medidas compuestas que incluyen recuentos articulares.
- Niveles elevados de reactantes de fase aguda.
- Recuento elevado de articulaciones inflamadas.
- Presencia de FR y/o ACPA, especialmente en niveles altos.
- Combinaciones de los anteriores.
- Presencia de erosiones tempranas.
- Fallo de dos o más FAMEsc.

La progresión de la enfermedad viene marcada por el daño radiológico, que conlleva un nivel elevado de discapacidad y, consecuentemente, una reducción en la calidad de vida del individuo. Son varios los factores que se han asociado con la presencia de daño radiológico importante, entre los que destacan la elevación de los reactantes de fase aguda en sangre, así como la positividad de FR y ACPA. Otros factores de riesgo asociados a una mayor discapacidad son la edad, el sexo femenino, elevado número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la presencia de erosiones y una puntuación alta del cuestionario HAQ^{61,62}. Una vez que aparece el daño estructural en el cartílago y hueso de las articulaciones, éste es irreversible, produciendo una pérdida funcional importante en el paciente. Es por ello que las recomendaciones en cuanto al manejo de la AR en la actualidad se basan en la consecución de la remisión de la enfermedad, ya que es la única forma de evitar o disminuir la destrucción articular, y con ello, el avance de la enfermedad, optimizando la capacidad física del paciente y mejorando su calidad de vida⁵⁴.

2 TRATAMIENTO DE LA AR

2.1 Principios generales del tratamiento de la AR

El tratamiento actual de la AR está enfocado en la modificación de la enfermedad, es decir, aliviar los signos y síntomas, inhibir la aparición y/o progresión del daño articular y mejorar la calidad de vida del paciente⁵⁴. Para lograr estos objetivos terapéuticos, las últimas recomendaciones de la EULAR destacan la importancia del tratamiento precoz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), de tal forma que se alcance cuanto antes el estado de remisión, o, en su defecto, la baja actividad de la enfermedad (LDA). La consecución de la remisión se plantea, principalmente, en aquellos pacientes naive para FAME;

mientras que, la LDA es el objetivo a alcanzar en pacientes que han fracasado con terapias previas⁵⁴.

Esta estrategia terapéutica se denomina tratamiento hasta el objetivo (“*treat to target*”, T2T). La importancia del tratamiento precoz de la AR se basa en la “ventana de oportunidad” que encontramos durante las primeras etapas de la enfermedad (15-20 semanas con síntomas), donde la susceptibilidad a responder a un tratamiento de forma efectiva es mucho mayor que en etapas más avanzadas, por lo que hay más posibilidad de conseguir la remisión de enfermedad. Gran parte de los individuos que inician el tratamiento con FAME y no consiguen una mejoría clínica a los tres meses, o que no logran el objetivo terapéutico tras seis meses de terapia, no conseguirán la modificación de la AR en etapas posteriores⁶³. La remisión implica la detención del proceso de daño articular y progresión estructural y funcional, por ello es el objetivo principal del tratamiento de la AR^{9,54}.

La estrategia terapéutica de la AR ha sufrido una revolución en los últimos tiempos debido al mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad, así como, al desarrollo de la biotecnología, en concreto, de la ingeniería molecular. De este modo, se han conseguido obtener moléculas complejas que actúan sobre células diana claves en la patogenia de la AR, mejorando en gran medida el arsenal terapéutico disponible para su tratamiento. Estas nuevas terapias, junto con los fármacos convencionales, han conseguido cambiar el curso de la AR en muchos individuos^{9,54}.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta sobre el tratamiento de la AR es la realización de un seguimiento continuo del estado del paciente. Según las recomendaciones de la EULAR, el seguimiento dependerá de la actividad de la enfermedad, cuando ésta sea alta, las revisiones deberán ser mensuales o trimestrales; en cambio, cuando la actividad de la enfermedad esté controlada, las revisiones se podrán realizar de forma semestral, e, incluso, anual⁵⁴.

Por último, el manejo de la enfermedad debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, en el que el reumatólogo será el principal encargado del proceso, incluyendo la participación del equipo de enfermería, así como, otros especialistas que puedan participar en diferentes aspectos de la patología. Para conseguir el objetivo terapéutico es requisito indispensable la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Para ello, es necesario el consenso y la comunicación entre médico y paciente, de tal forma que el paciente sea total conocedor de lo que implica su enfermedad y del objetivo terapéutico a alcanzar. Además del tratamiento farmacológico, es imprescindible que el paciente tenga unos hábitos de vida saludables que

ayuden a frenar la progresión de la enfermedad y a conseguir una mayor calidad de vida. Realizar ejercicio físico diario, evitar el consumo de tabaco y alcohol y mantener un peso adecuado, son pilares fundamentales en el planteamiento terapéutico de la AR^{9,54}.

2.2 Fármacos utilizados en el tratamiento de la AR

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la AR es amplio e incluye diferentes tipos de fármacos entre los que destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides (GCs) y FAME (*Figura 5*). Dentro de los FAME se incluyen: FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd)⁵⁴. El inicio precoz del tratamiento farmacológico con FAME se presenta como un requisito básico en el tratamiento de la enfermedad, siendo indispensable para la consecución de la remisión o la LDA en los individuos con AR⁹. El manejo de la AR se debe llevar a cabo teniendo en cuenta la eficacia clínica, funcional y estructural, la seguridad y los costes de los tratamientos; así como, la opinión del paciente⁵⁴.

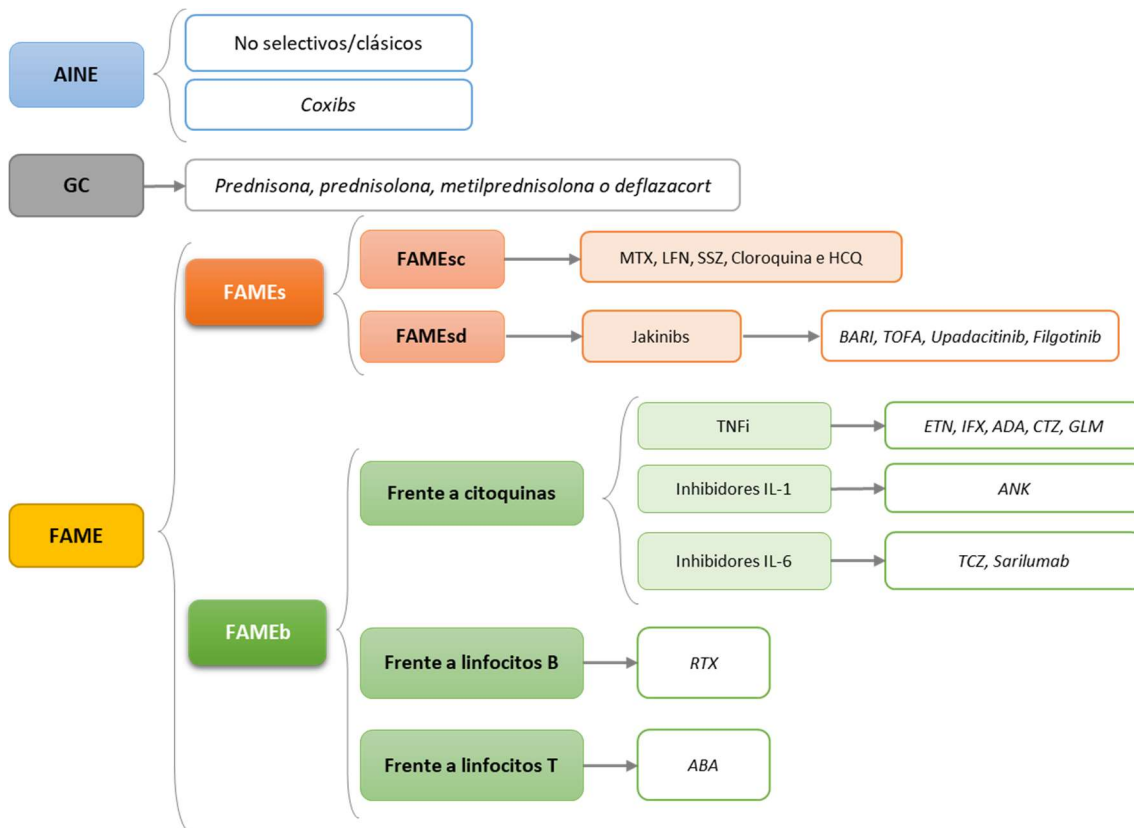


Figura 5. Clasificación de los fármacos utilizados en la AR. En la figura aparecen las diferentes categorías de fármacos pertenecientes al arsenal terapéutico empleado en el tratamiento de la AR. ABA, abatacept.

ADA, adalimumab. AINE, antiinflamatorio no esteroideo. ANK, anakinra. BARI, baricitinib. CTZ, certolizumab. GC, glucocorticoides. GLM, golimumab. ETN, etanercept. FAME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. FAMEb, FAME biológico. FAMEs, FAME sintético. FAMEsc, FAME sintético convencional. FAMEsd, FAME sintético dirigido. HCQ, hidroxiclороquina. IFX, infliximab. LFN, leflunomida. MTX, metotrexato. RTX, rituximab. SSZ, sulfasalazina. TCZ, tocilizumab. TNFi, inhibidor del factor de necrosis tumoral. TOFA, tofacitinib.

2.2.1 Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs actúan sobre la producción de eicosanoides, inhibiendo la ciclooxigenasa (COX)-1 y la COX-2, produciendo un efecto antiinflamatorio y analgésico moderado⁶⁴. Se suelen utilizar en las fases iniciales de la AR como tratamiento sintomático (rigidez matutina); o bien, cuando se produce una reactivación clínica de la enfermedad. Su administración se prolonga hasta que los FAME alcanzan el efecto terapéutico⁵⁴. Existen una gran variedad de AINEs, que se clasifican como: no selectivos o clásicos, e inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs)⁶⁴. No existen estudios que indiquen una mayor efectividad de unos sobre otros en AR, por ello su uso dependerá de las comorbilidades y los factores de riesgo que presente el paciente, teniendo en cuenta los efectos secundarios de estos fármacos a nivel gastrointestinal, renal y cardiovascular⁶⁵. En pacientes que presenten problemas gastrointestinales se deberá prescribir un fármaco inhibidor de la bomba de protones junto con el AINE. Asimismo, en pacientes que presenten factores de riesgo cardiovascular se deberá evitar prescribir coxibs, siendo el AINE clásico naproxeno el más idóneo en estos casos⁹.

2.2.2 Glucocorticoides

Los GC son fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, utilizados en pacientes con AR activa, de forma concomitante con los FAME, que ayudan a retrasar el daño articular, así como, a evitar su progresión⁹. La última actualización de las recomendaciones sobre AR de la EULAR indica el uso de GC a corto plazo al inicio del tratamiento con un FAMEsc y tras el cambio de éste, como terapia puente, hasta que alcance el efecto terapéutico⁵⁴. Una vez alcanzado el efecto deseado del FAMEsc, el GC se irá reduciendo de forma paulatina, hasta su retirada definitiva, aproximadamente a los tres meses desde su inicio, siempre que haya una respuesta clínica adecuada^{9,66}. Su administración no suele ser necesaria de forma concomitante con FAMEb o FAMEsd, ya que, estos grupos de fármacos tienen un inicio de acción rápido, y su uso combinado podría aumentar el riesgo infecciones⁵⁴. Siempre que sea posible, se administrarán

como dosis única a primera hora de la mañana y se recomienda su uso a dosis bajas (<7.5 mg/día)⁹.

Encontramos gran diversidad de agentes como son prednisona, prednisolona, metilprednisolona o deflazacort⁹. Asimismo, los GC presentan un perfil modesto de efectos adversos a dosis bajas, por lo que la relación beneficio/riesgo de estos fármacos hace que sean una terapia muy atractiva para el manejo de la AR⁹. La EULAR recomienda realizar una evaluación de los niveles de glucemia en ayunas de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con GC, así como, el seguimiento continuo en terapia con dosis bajas de GC cuando se detecte un proceso de osteoporosis o existan antecedentes familiares de glaucoma⁵⁴. Por último, los GC también se pueden administrar por vía intraarticular para el control local de la articulación como terapia adyuvante⁹.

2.2.3 FAME sintéticos convencionales

Se conoce como FAMEsc a las moléculas que fueron diseñadas de forma tradicional, sin tener identificadas las dianas terapéuticas de la AR, y que, posteriormente, mostraron su utilidad como tratamiento antirreumático⁶⁷. Estos fármacos se caracterizan por presentar un periodo de latencia hasta conseguir la eficacia terapéutica deseada⁹. Asimismo, en la mayoría de los casos es necesaria su monitorización debido al perfil de reacciones adversas que presentan⁹. Las recomendaciones sobre AR de la EULAR 2019 establecen el inicio de la terapia con un FAMEsc tan pronto como se diagnostique la enfermedad para conseguir frenar la progresión del daño articular⁵⁴. Los principales FAMEsc son metotrexato (MTX), leflunomida (LFN), sulfasalazina (SSZ), cloroquina e hidroxicloroquina (HCQ)⁵⁴.

2.2.3.1 Metotrexato

El MTX es el FAMEsc indicado como tratamiento de primera línea en pacientes diagnosticados de AR⁵⁴. Se trata de una molécula que actúa como antagonista del ácido fólico, inhibiendo la dihidrofolato reductasa y, consecuentemente, la síntesis de purinas⁶⁸. Del mismo modo, bloquea la proliferación de linfocitos y la producción de citoquinas proinflamatorias⁶⁸. Estudios han demostrado que la administración de MTX en pacientes con AR reduce las comorbilidades y la mortalidad asociadas a la enfermedad^{69,70}. Su administración está indicada tanto en monoterapia como en combinación con GC u otros FAMEsc, FAMEb o FAMEsd⁵⁴. Se puede administrar por vía oral o subcutánea (sc) una vez a la semana, siendo su dosis recomendada 0.3 mg/kg/semana, que debe alcanzarse de forma progresiva en un plazo de 4-6 semanas, siendo la dosis terapéutica óptima de 20-25 mg/semana⁶⁸. Además, se debe administrar junto a

una suplementación de ácido fólico para prevenir posibles efectos adversos⁷¹. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos y estomatitis), úlceras orales, alopecia, elevación de las transaminasas y citopenias⁷². Se puede producir otras reacciones adversas más graves como son cirrosis hepática, neumonitis intersticial o mielosupresión⁷².

Estudios recientes han demostrado que la administración de MTX junto con GC, puede lograr la LDA o remisión en casi el 50% de los individuos⁷³. Asimismo, la combinación de MTX y FAMEb no ha demostrado más eficacia que la combinación de MTX y GC en pacientes naive para MTX^{74,75}. En caso de no alcanzar una menor actividad de la enfermedad transcurridos tres meses de tratamiento, o no conseguir el objetivo terapéutico tras seis meses, se debe considerar el cambio de terapia⁵⁴. En el caso de que el paciente presente factores de mal pronóstico de la enfermedad, será necesario añadir un FAMEb o un FAMEsd; cuando el paciente no presente factores de mal pronóstico, se podrá cambiar el MTX por otro FAMEsc⁵⁴. En los pacientes en los que el MTX esté contraindicado o se haya producido una intolerancia precoz, se debe cambiar el MTX por otro FAMEsc, como LFN o SSZ⁵⁴.

2.2.3.2 Leflunomida

La LFN es el profármaco del metabolito activo teriflunamida⁷⁶. Tiene acción antiproliferativa y antiinflamatoria, además, posee efectos inmunomoduladores e inmunosupresores. Actúa inhibiendo la activación del factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas (NF- κ B) por lo que bloquea la producción de citoquinas proinflamatorias. Del mismo modo, inhibe la síntesis de pirimidinas y disminuye la producción de las MMPs de la membrana sinovial, previniendo la destrucción articular⁷⁶. Se administra por vía oral y su dosis inicial recomendada es de 20 mg/día⁷⁷. El efecto terapéutico aparece tras 4-6 semanas de tratamiento⁷⁶. Entre los efectos secundarios más frecuentes encontramos la elevación de las transaminasas y problemas gastrointestinales (diarrea)⁷⁸. Otros de los efectos adversos menos frecuentes son la aparición de hipertensión arterial, pérdida de peso y trastornos hematológicos (pancitopenia, aplasia)⁷⁸.

El uso de la LFN está indicado como estrategia de primera línea de tratamiento de la AR, tras fallo terapéutico o contraindicación del MTX, en monoterapia o en terapia concomitante con GC y FAMEb o FAMEsd⁵⁴. Numerosos estudios han sugerido que la LFN tiene una eficacia similar al MTX en el tratamiento de la AR^{79,80}.

2.2.3.3 Sulfasalazina

La SSZ es otro de los fármacos indicados como tratamiento de primera línea de la AR tras fallo o toxicidad de MTX⁵⁴. Su mecanismo de acción en la AR parece no estar muy definido. La SSZ se metaboliza dando lugar a sulfapiridina (acción antibacteriana) y ácido 5-aminosalicílico (acción antiinflamatoria local). Estos dos mecanismos podrían producir cambios en la flora intestinal, inhibición de la síntesis de prostaglandinas, alteración de la homeostasis intestinal y/o inmunomodulación, siendo responsables del efecto terapéutico en la AR⁸¹. Se administra por vía oral y la pauta recomendada es de 2-3 g/día con las comidas⁶³. Entre los efectos secundarios destacan los gastrointestinales (nauseas), pérdida de peso, mareo, cefalea o elevación de enzimas hepáticas⁸². De entre todos los FAMEsc, la SSZ presenta un perfil de seguridad aceptable en embarazadas⁸³.

2.2.3.4 Cloroquina e hidroxiclороquina

Los fármacos antipalúdicos como la cloroquina y la HCQ, son otros de los FAMEsc indicados en el tratamiento de la AR⁵⁴. La cloroquina presenta un mecanismo inmunosupresor, mientras que, la HCQ, tiene acción antimalárica e inmunosupresora (inhibe la función de monocitos y macrófagos, estabiliza la membrana lisosomal e inhibe las fosfolipasas A2 y C)⁸⁴. La dosis de inicio recomendada de fosfato de cloroquina es de 250 mg/día, mientras que la de HCQ es de 400 mg/día. En cuanto al perfil de seguridad, la cloroquina es menos segura ya que se acumula en los tejidos en mayor medida que la HCQ⁸⁵. Se debe prestar especial atención a los efectos adversos oculares que pueden aparecer (retinopatía), siendo recomendable la realización de revisiones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con antipalúdicos^{86,87}. Se suelen utilizar en terapia combinada (MTX, SSZ e HCQ) o en monoterapia en pacientes con AR leve, sobre todo en países orientales⁸⁴. Se ha visto que pueden reducir el riesgo cardiovascular en la AR debido a su acción sobre el metabolismo de lípidos y glucosa⁸⁸.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta sobre los FAMEsc es que las recomendaciones de la EULAR 2019 sobre AR indican el cambio de un FAMEsc por otro fármaco del mismo grupo, cuando no se ha conseguido el objetivo terapéutico y el paciente no tiene factores de mal pronóstico, combinando su uso con GC⁵⁴. Asimismo, cuando un paciente se encuentra en estado de remisión persistente, se puede disminuir la dosis de forma gradual del FAMEsc⁵⁴.

2.2.4 FAME sintéticos dirigidos

Los FAMEsd son fármacos que actúan inhibiendo las Janus quinasas (JAK) implicadas en la regulación de vías intracelulares de diferentes citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e IL-23)⁸⁹. En la actualidad se conocen cuatro JAK, que tienen una estructura molecular similar: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa-2 (TYK2)⁹⁰. Las enzimas JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan en todos los tejidos del organismo, mientras que JAK3 se expresa principalmente en las células hematopoyéticas⁹¹. Las JAK actúan transduciendo señales intracelulares que activan citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento involucrados en los procesos de inflamación, inmunidad y hematopoyesis⁹². La inhibición de las enzimas JAK se traduce en una disminución de la señalización de numerosas citoquinas proinflamatorias y en el bloqueo de la activación de la vía JAK y los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) (vía JAK/STAT)⁹⁰.

Los *jakinibs* son fármacos diseñados con una estructura molecular pequeña que permite su administración por vía oral, lo cual supone una gran ventaja frente a los FAMEb⁹¹. Asimismo, presentan una eficacia y seguridad similares a los biológicos⁸⁹. Sin embargo, en los estudios realizados hasta el momento se ha visto que los FAMEsd presentan una mayor incidencia de reactivación de herpes zoster (HZV) y un aumento del riesgo trombótico (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar)⁹³.

La EULAR recomienda el uso de FAMEsd tras el fallo terapéutico con un FAMEsc, en pacientes que presenten factores de mal pronóstico. La elección entre un FAMEsd o un FAMEb dependerá del reumatólogo, teniendo en cuenta las contraindicaciones que presentan estos fármacos, así como la opinión del paciente y los costes⁵⁴. De la misma forma, se recomienda el uso combinado de FAMEsd y FAMEsc, principalmente MTX y LFN, ya que se ha visto un aumento de la eficacia en pacientes con terapia combinada⁶³. Tras el fallo terapéutico con un FAMEsd, se puede iniciar administrar otro FAMEsd o un FAMEb⁵⁴. Cuando un paciente, que está siendo tratado con un FAMEsd, alcanza el objetivo terapéutico de remisión mantenida tras la retirada de los GC, se puede reducir de forma gradual el FAMEsd⁵⁴. Esta acción se ha visto asociada con la aparición de nuevos brotes de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, sin embargo, una vez instaurado de nuevo el FAMEsd gran parte de ellos vuelven a recuperar el objetivo terapéutico⁵⁴.

- **Baricitinib (BARI)**. Se trata de un fármaco inhibidor selectivo reversible de JAK1 y JAK2, que produce consecuentemente la inhibición intracelular de las señales proinflamatorias de numerosas citoquinas como IL-6, IL-12, IL-23 y IFN- γ ⁹⁴. Se

comercializa en España desde 2017 para el tratamiento de la AR activa moderada-grave en pacientes adultos que responden inadecuadamente o son intolerantes a uno o más FAMEsc⁵⁴. La dosis recomendada es de 4 mg/día, o 2 mg/día en pacientes con factores de riesgo previos⁹⁴.

- **Tofacitinib (TOFA)**. Es un efectivo inhibidor selectivo de JAK1 y JAK3, además, tiene cierta actividad sobre JAK2 y en menor medida, sobre TYK2⁹⁵. Se trata del primer jakinib aprobado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (2012 en USA y 2017 en España)⁹⁵. La dosis recomendada es de 5 mg/12 h⁹⁵.
- **Upadacitinib**. Se trata de un inhibidor selectivo reversible de JAK1⁹⁶. La dosis recomendada es de 15 mg/día⁹⁶.
- **Filgotinib**. Actúa inhibiendo de forma selectiva y reversible la enzima JAK1⁹⁷. La dosis recomendada es de 200 mg/día⁹⁷. Este fármaco aún no se encuentra comercializado, está pendiente de autorización de comercialización⁹⁷.

Encontramos otros jakinibs como son Ruxolitinib, Oclacitinib, Decernotinib, Perficitinib, Solcitinib y Itacitinib, encontrándose la mayor parte de ellos en fase de desarrollo⁹³.

2.2.5 FAME biológicos

Los FAMEb son proteínas de fusión de receptores o anticuerpos monoclonales, diseñados mediante biotecnología de ADN recombinante a partir de organismos vivos (células humanas, levaduras, bacterias), que han sido diseñados para dirigirse contra una molécula extracelular concreta (proteínas solubles o receptores de superficie celular), implicada en la patogenia de la AR⁹. En los últimos años han surgido los FAMEb biosimilares (FAMEbs), que son fármacos que contienen una versión del principio activo de un FAMEb previamente autorizado y comercializado⁹⁸. Como los FAMEb son producidos por organismos vivos, los biosimilares no son idénticos a la molécula original⁹⁸. Las últimas recomendaciones sobre el manejo de la AR de la EULAR 2019, indican el uso de FAMEb tras el fallo terapéutico con un FAMEsc, en pacientes que presentan factores de mal pronóstico⁵⁴. Al igual que ocurre con los FAMEsd, se recomienda su uso concomitante con FAMEsc (MTX o LFN, principalmente). En pacientes que han sufrido una reacción adversa o presentan intolerancia a FAMEsc, se recomienda el uso de FAMEb inhibidores de IL-6, frente al resto de biológicos⁵⁴. Del mismo modo, en caso de fallo terapéutico a un primer FAMEb, se recomienda el uso de cualquier otro FAMEb, con el mismo o distinto mecanismo de acción; o bien, un FAMEsd⁵⁴. Cuando un paciente se encuentra en remisión mantenida tras la retirada de GC, se puede plantear la retirada del FAMEb⁵⁴.

2.2.5.1 FAMEb dirigidos frente a citoquinas

La terapia farmacológica de la AR basada en fármacos anticitoquinas ha supuesto una revolución en el manejo de la enfermedad debido a su alta eficacia y seguridad. En la AR se produce un desequilibrio en los mecanismos que regulan la producción de citoquinas proinflamatorias, dando lugar a la inflamación persistente en el tejido articular, responsable del daño articular²⁴. Las citoquinas actúan principalmente, de forma local, en el tejido en el que se producen, aunque pueden pasar al torrente sanguíneo ejerciendo una acción sistémica y dando lugar a las comorbilidades que se producen en la AR⁹⁹. Las citoquinas se unen a sus receptores específicos, localizados en la superficie de diferentes células dianas, e inician rutas de señalización intracelular⁹⁹. En la mayoría de los casos, en estas rutas intracelulares están implicadas varias citoquinas proinflamatorias, por ello se dice que muchas de ellas actúan de forma sinérgica²⁴. Por todo ello, es difícil establecer el papel exacto que ejerce cada citoquina en la patogenia de la AR.

El objetivo principal del tratamiento anticitoquinas es reducir la inflamación, inhibiendo de forma selectiva este proceso tras equilibrar la producción de moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias¹⁰⁰. Asimismo, se trata de una terapia inmunomoduladora, ya que actúan modificando la enfermedad gracias a las amplias rutas de actuación que presentan estas citoquinas diana¹⁰⁰. Las principales citoquinas proinflamatorias implicadas en el proceso fisiopatológico de la AR son el TNF- α , la IL-1 y la IL-6⁹⁹. A continuación, se detallan los FAMEb que actúan contra estas citoquinas diana.

2.2.5.1.1 Agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

Según los estudios realizados, el TNF- α es la citoquina proinflamatoria por excelencia implicada en el proceso fisiopatológico de la AR⁹⁹. Es producido, principalmente, por macrófagos activados, y actúa uniéndose a los receptores celulares de TNF (TNFR)I y TNFRII, produciendo múltiples efectos, como la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción articular¹⁰¹.

Los fármacos inhibidores del TNF- α (TNFi) producen una disminución de la inflamación ya que actúan reduciendo el infiltrado inflamatorio en la articulación, la angiogénesis y osteoclastogénesis, y con ello, la remodelación articular¹⁰². De la misma forma, inhiben la expresión de otras citoquinas proinflamatorias implicadas en las mismas rutas intracelulares que el TNF- α y favorecen la activación de rutas antiinflamatorias¹⁰². Los TNFi fueron los primeros FAMEb utilizados en el tratamiento de la AR⁵⁴. Se trata de fármacos de acción rápida y progresiva, que alcanzan su efecto terapéutico óptimo transcurridas de 2-4 semanas desde su

inicio¹⁰³. La reacción adversa más frecuente de los TNFi es la aparición de infecciones, sobre todo, de tipo respiratorias, urinarias y dermatológicas⁶⁷.

- **Etanercept (ETN)**. Se trata de una proteína de fusión dimérica humana formada por la Fc de la IgG1 humana y el dominio extracelular de los receptores TNFRI y TNFRII del TNF- α , obtenida mediante ADN recombinante a partir de células de ovario de hámster chino¹⁰⁴. Su administración se realiza por vía SC con una dosis de 25 mg dos veces a la semana; o bien 50 mg/semana⁹.
- **Infliximab (IFX)**. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de hibridoma murino¹⁰⁵. Actúa uniéndose al receptor de TNF- α , tanto a su forma soluble como transmembrana. Presenta gran inmunogenicidad debido a su carácter quimérico¹⁰⁵. Se administra mediante perfusión intravenosa (IV) en dosis de 3 mg/kg en las semanas 0,2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas⁹.
- **Adalimumab (ADA)**. Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa, producido mediante tecnología recombinante en células de ovario de hámster chino¹⁰⁶. Actúa inhibiendo la interacción entre TNF- α y los receptores celulares TNFRI y TNFRII¹⁰⁶. Se administra por vía SC en dosis inicial de 40 mg en semanas alternas⁹.
- **Certolizumab pegol (CTZ)**. Está formado por el fragmento de unión a antígenos de un anticuerpo (Fab) recombinante humanizado contra TNF- α expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol¹⁰⁷. Actúa neutralizando de manera selectiva el TNF- α . Al no contener la fracción Fc de IgG1, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Asimismo, en ensayos in vitro se ha observado que no induce apoptosis en monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni produce la desgranulación de neutrófilos¹⁰⁷. La fracción pegilada (polietilenglicol) hace que su vida media sea mayor, disminuyendo la producción de anticuerpos anti-fármaco¹⁰⁷. Se administra por vía SC con una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, y una dosis de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas alternas, o 400 mg cada cuatro semanas⁹.
- **Golimumab (GLM)**. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humano producido mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de hibridoma murino¹⁰⁸. Presenta una alta afinidad al TNF- α soluble y a su forma transmembrana, inhibiendo la unión a los receptores celulares¹⁰⁸. Se administra por vía SC de forma mensual con una dosis de 50 mg (individuos >40 kg)⁹.

2.2.5.1.2 Agentes inhibidores de interleuquina-1

La IL-1 es una citoquina proinflamatoria involucrada en la inflamación de la membrana sinovial en la AR¹⁰⁹. Es producida por macrófagos, linfocitos T y B, y actúa sobre condrocitos y sinoviocitos induciendo la producción de MMPs. En el organismo existen moléculas que son inhibidores naturales de la IL-1 como son los anticuerpos anti-IL-1, el antagonista del receptor de IL-1 y los receptores solubles de IL-1¹⁰⁹. Sin embargo, estos mecanismos no siempre son efectivos en el proceso inflamatorio de la AR. Por ello, se han creado fármacos inhibidores de IL-1 como es **anakinra (ANK)**, que actúa como antagonista del receptor humano de IL-1, neutralizando su actividad¹⁰⁹. Sin embargo, en la actualidad está prácticamente en desuso como tratamiento de la AR debido a su baja eficacia en comparación con el resto de FAMEb¹⁰⁹.

2.2.5.1.3 Agentes inhibidores de interleuquina-6

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria producida por macrófagos activados, linfocitos B y sinoviocitos en el proceso inflamatorio de la AR, que actúa mediante la unión a su receptor celular^{33,110}. Esta citoquina está implicada en la activación de la respuesta inmunitaria de los linfocitos, la estimulación de sinoviocitos, la maduración de osteoclastos y la producción de reactantes de fase aguda⁹⁹.

- **Tocilizumab (TCZ)**. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de IgG1 que actúa uniéndose a los receptores de IL-6 e inhibiendo la señalización intracelular producida por la citoquina¹¹¹. Tiene acción terapéutica rápida, mostrando eficacia clínica a las dos semanas desde su inicio¹¹². Se puede administrar por infusión IV con una dosis de 8 mg/kg cada cuatro semanas; o bien, por vía SC con una dosis de 162 mg/semana¹¹². Entre los efectos adversos más frecuentes destacan las infecciones graves, como neumonías o celulitis¹¹².
- **Sarilumab**. Es un anticuerpo monoclonal humano que actúa de forma selectiva frente al receptor de IL-6¹¹³. Se administra por vía SC en dosis de 200 mg cada dos semanas⁹.

2.2.5.1.4 FAMEb dirigidos frente a linfocitos B

Los linfocitos B son células claves en la patogenia de la AR³³. **Rituximab (RTX)** es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano formado por una Ig glicosilada con la Fc de la IgG1 humana y las secuencias de la fracción variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas¹¹⁴. Actúa uniéndose al antígeno de superficie CD20, localizado en linfocitos B maduros, induciendo la muerte celular de estos mediante apoptosis, citotoxicidad mediada por complemento (CDC)

y ADCC^{115,116}. Del mismo modo, disminuye la presentación de antígenos a los linfocitos T y la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los linfocitos B³³. Se administra mediante ciclos de dos perfusiones IV de 1 g separadas en dos semanas⁹. Transcurridas 24 semanas del último ciclo se realiza la evaluación de la necesidad de un nuevo ciclo de RTX¹¹⁵. Entre los efectos adversos más frecuentes, destaca la reacción local en la zona de infusión (prurito, urticaria), así como la elevación de la presión arterial o la aparición de tos¹¹⁷.

2.2.5.1.5 FAMEb inhibidores de la coestimulación de linfocitos T

Abatacept (ABA) es una proteína de fusión humana formada por el dominio extracelular del CTLA4 y la Fc de la IgG¹. Actúa bloqueando la señal coestimuladora de linfocitos T ya que se une al complejo CD80/CD86, presente en DCs, monocitos y linfocitos B, e impide la unión de éste al receptor CD28²⁶. De esta forma, se produce la inhibición de la activación y proliferación de linfocitos T, así como, la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de estas células (*Figura 6*)²⁶. Como consecuencia clínica en la AR, se produce la disminución del infiltrado celular en la membrana sinovial, por lo que disminuye el daño articular¹¹⁶. Se administra por vía IV, cuya dosis depende del peso: 500 mg (< 60 kg); 750 mg (60-100 kg); 1.000 mg (>100 kg) en las semanas 0, 2, 4 respectivamente, y cada 4 semanas posteriormente a igualdad de dosis (cada vial contiene 50 mg); o SC (125 mg/semana)¹¹⁸. Se ha visto que ABA produce menor número de infecciones que otros FAMEb¹¹⁹.

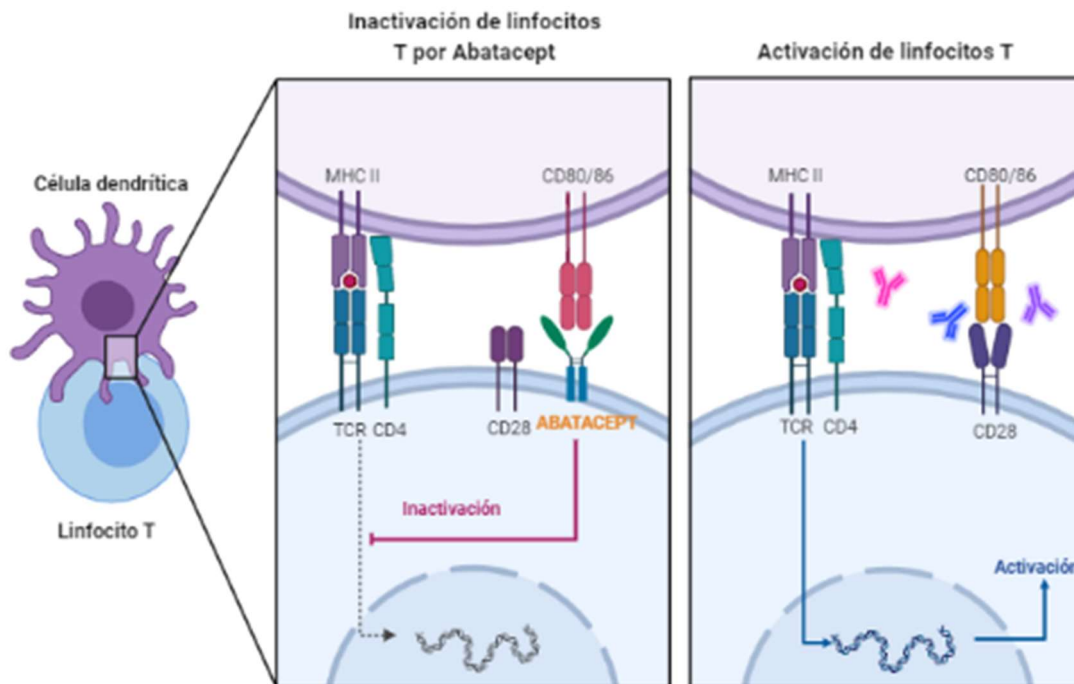


Figura 6. Mecanismo de acción de ABA. En la izquierda de la figura se muestra la unión a abatacept al complejo CD80/CD86 inhibiendo la activación de los linfocitos T. En la parte derecha, podemos apreciar el mecanismo fisiológico de activación de linfocitos T debido a la interacción de CD28 con el complejo CD80/CD86 implicado en la patogenia de la AR.

ABA presenta mayor afinidad por el complejo CD80/CD86 que las moléculas CD28 y CTLA4 nativas debido a que el dominio extracelular de CTLA4 se encuentra fusionado a la Fc de IgG1 humana mediante los dominios bisagra CH₂-CH₃, por lo que se consigue obtener un receptor CTLA4 soluble con una vida media de eliminación de dos semanas, aproximadamente²⁵. Del mismo modo, la región Fc de IgG1 ha sido genéticamente modificada insertando un cambio de cisteína por serina en las posiciones 130, 136 y 139; y, de prolina por serina, en la posición 148²⁸. Esta modificación ayuda a reducir la ADCC y la CDC mediada por Fc debido a que no se puede unir a los receptores Fc gamma (FcGR)-2 y FcGR3, y lo hace muy débilmente al FcGR1²⁵. La fracción de ABA con actividad farmacológica es el dominio extracelular de CTLA4, que es el encargado de unirse al complejo CD80/CD86²⁸. Por otra parte, en un estudio reciente se vio que, tras la administración de ABA, la expresión de CD80 disminuyó en mayor medida que la expresión de CD86 en linfocitos B, lo que llevaría a pensar que ABA presenta mayor afinidad por CD80 y llevaría a cabo su función mediante la regulación proteómica¹²⁰.

ABA a través de mecanismo de señalización intramolecular en las APC, induce la producción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) favoreciendo el catabolismo del triptófano en DCs, lo que lleva a la inhibición de la proliferación de los linfocitos T¹²¹. Del mismo modo, disminuye la adhesión de monocitos a las células endoteliales y su migración a través de las células transendoteliales, lo que explica una mayor concentración de monocitos en sangre periférica en pacientes tratados con ABA¹²¹. La baja migración de monocitos en estos pacientes podría contribuir a disminuir la inflamación de la membrana sinovial, mejorando la enfermedad¹²¹. La actuación de ABA sobre los macrófagos disminuye la producción de citoquinas y evita su diferenciación a osteoclastos, inhibiendo la osteoclastogénesis mediada por el receptor activador de NFκB (RANKL) y TNF en la membrana sinovial¹²¹. Por otro lado, en un estudio publicado recientemente se ha visto que ABA produce una regulación negativa de los genes involucrados en la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en los fibroblastos sinoviales (FS), células mayoritarias de la membrana sinovial, reduciendo los niveles de MMP-1, 3 y 13¹²². Del mismo modo, los linfocitos B actúan secretando citoquinas proinflamatorias y presentando antígenos a los linfocitos T. Además, los linfocitos B

autorreactivos producen FR y ACPA. Se ha demostrado que los pacientes con AR expresan niveles más altos del complejo CD80/CD86 en sus linfocitos B, en comparación con individuos sanos, lo que lleva a entender que los linfocitos B son también células diana para ABA¹²¹. Así, se ha visto que ABA modula las funciones de los linfocitos B, inhibiendo la producción de auto anticuerpos y reduciendo la expansión de los linfocitos B de memoria (**Figura 7**)¹²¹.

En cuanto a la inmunogenicidad e ABA, según un estudio llevado a cabo durante 8 años, únicamente el 4% de los pacientes tratados con ABA desarrollaron anticuerpos contra el fármaco durante el tratamiento, concluyendo la baja inmunogenicidad que tiene^{118,123}. Este hecho puede ser debido a la menor actuación de ABA sobre los linfocitos T CD8+, que son los encargados de reconocer antígenos virales y tumorales, mejorando su perfil de seguridad¹²³.

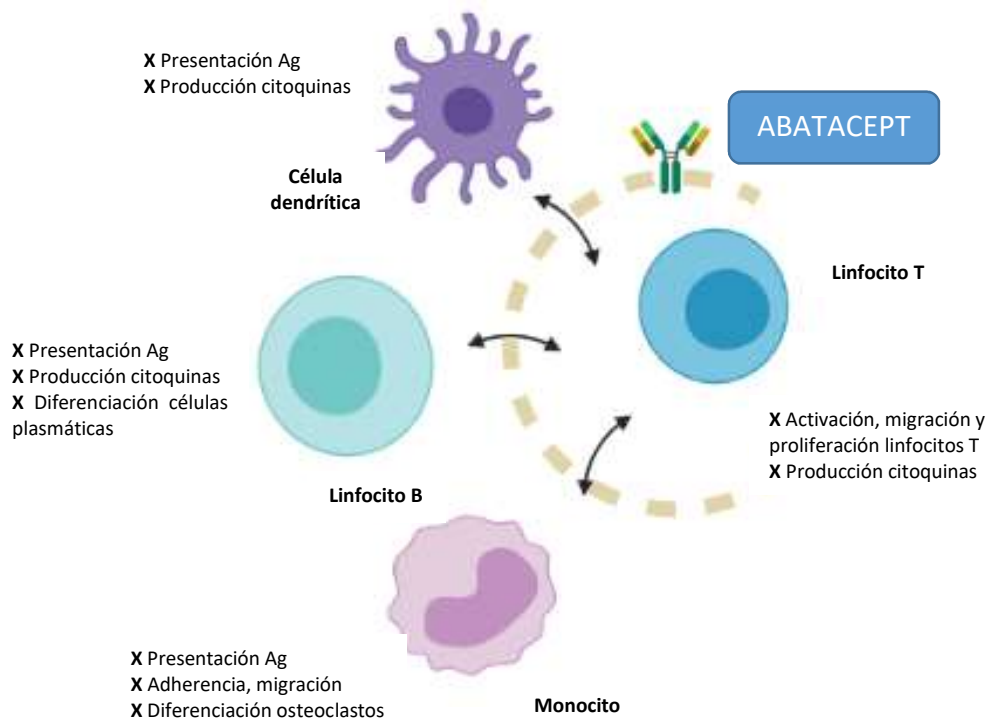


Figura 7. Bloqueo de la señal coestimuladora de linfocitos T por ABA debido a su interacción con CD80/CD86. En la figura se muestran las células implicadas en la fisiopatogenia de la AR junto con las acciones que llevan a cabo cada una de ellas de manera natural.

2.3 Resultados clínicos y de toxicidad de la terapia farmacológica en AR

Los FAMEb y FAMEsd han supuesto una revolución en el tratamiento modificador de la AR. Sin embargo, entre el 20-30% de los pacientes no alcanzan el objetivo terapéutico con las dianas y

estrategias terapéuticas existentes en la actualidad¹²⁴. Esta falta de respuesta al tratamiento aparece, en mayor medida, en pacientes en los que ha habido un fallo terapéutico previo a un FAMEsc, FAMEb o FAMEsd⁵⁴. Según resultados de la EULAR 2019, sólo el 10% de estos pacientes que han estado en tratamiento con FAME responden a un segundo tratamiento⁶³. Del mismo modo, alrededor del 10-20% de los pacientes que han sufrido un fallo terapéutico a un TNFi son capaces de responder de forma efectiva a otro FAMEb con distinto mecanismo de acción; o incluso, a otro TNFi que no sea biosimilar del TNFi previo¹²⁵. En el caso de los FAMEsd, se desconoce la efectividad de un jakinib tras el fallo de otro jakinib, al igual que se desconoce la eficacia de un segundo inhibidor de IL-6 tras haber administrado TCZ⁵⁴. Por otro lado, los pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento con FAME, y, una vez alcanzan la remisión, se les suspende el tratamiento o se disminuye la dosis, sufren recaídas en la enfermedad; aunque, se ha visto que más del 80% vuelven al estado de remisión tras la restauración FAME previo (*Figura 8*)^{126,127}.

Estudios recientes han mostrado que el 50% de los pacientes que inician la terapia con FAME, interrumpen su tratamiento transcurridos de 12 a 18 meses debido a la falta de eficacia, o bien, a la aparición de reacciones adversas^{128,129}. Asimismo, los pacientes que no obtienen una respuesta terapéutica transcurridos 3 meses desde el inicio del FAME, o que no logran el objetivo terapéutico tras 6 meses, no alcanzarán el control de la enfermedad posteriormente¹³⁰. El uso mantenido de un FAME que no funciona, así como, el uso de múltiples FAME, implica un alto coste, tanto personal como sanitario⁵⁴. Es por ello que son necesaria nuevas formas de control de la enfermedad que ayuden a mejorar su manejo.

Del mismo modo, los FAME pueden producir una serie de reacciones adversas tras su administración. Entre las más frecuentes se encuentra la aparición de infecciones, asociadas, sobre todo, a la administración de FAMEb. De hecho, las sociedades especialistas en AR han elaborado una serie de recomendaciones sobre la vacunación de los pacientes sometidos a estos tratamientos¹³¹. Cabe destacar la aparición de un mayor riesgo de infección por herpes zoster y de tromboembolismo venoso en aquellos pacientes en tratamiento con jakinib, sobre todo en población asiática¹³².

En resumen, la estrategia terapéutica de la AR es eficaz, y aunque supone unos costes elevados, su uso reduce la carga económica global de la enfermedad evitando una serie de costes indirectos sobre el paciente, baja médica, incapacidad laboral o prejubilación, y sobre la sociedad, costos médicos directos⁵⁴. A pesar de ello, existe una alta proporción de pacientes que no son capaces de alcanzar el objetivo terapéutico. Por consiguiente, se plantea como objetivo

el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la AR⁵⁴. Mientras tanto, es necesario buscar nuevas estrategias de tratamiento y, sobre todo, encontrar biomarcadores de respuesta que permitan conocer qué tratamiento es el más óptimo para cada pacientes, y en qué etapa de la enfermedad aplicarlo⁵⁴.

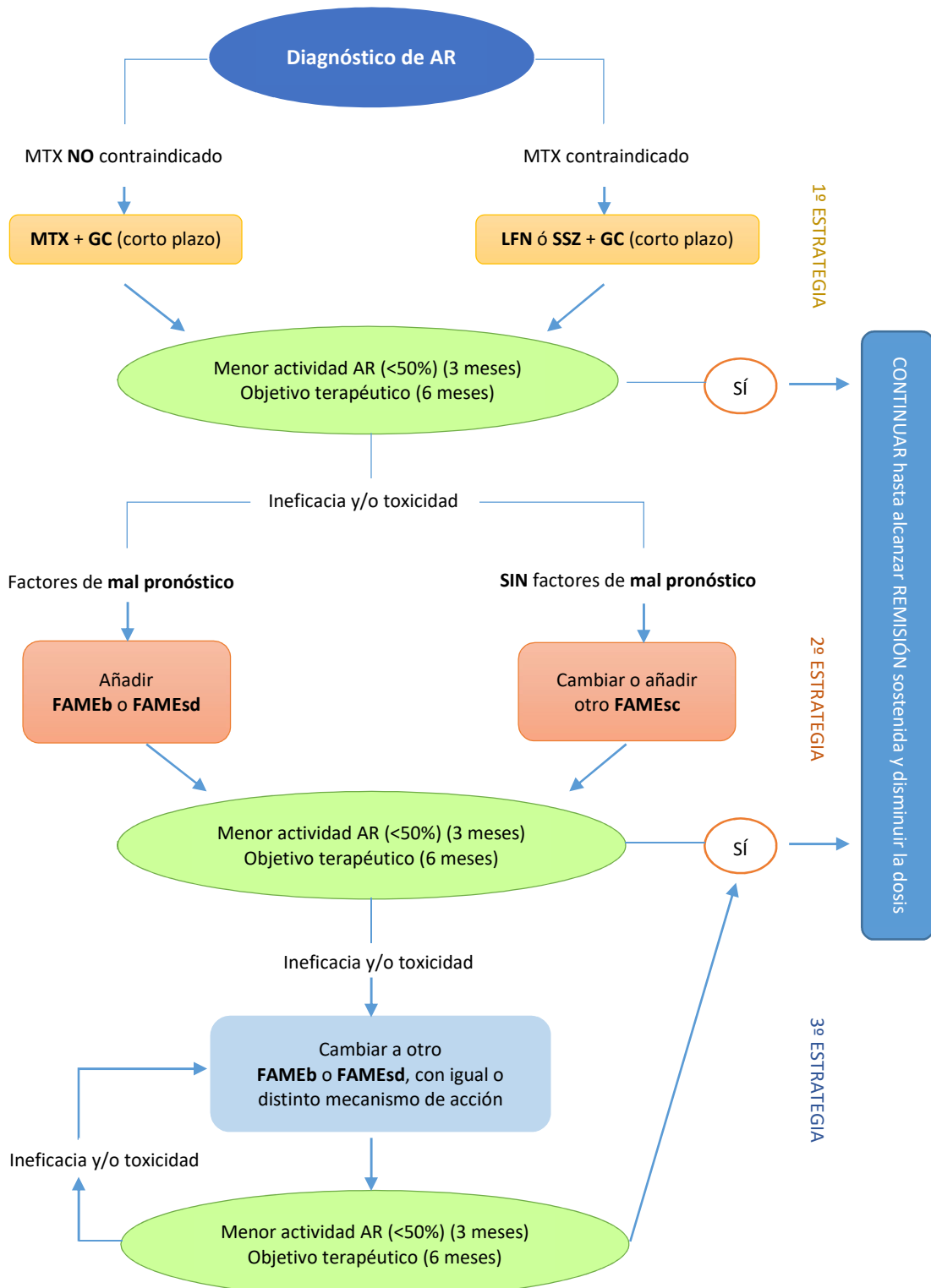


Figura 8. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la AR. En la figura se muestra el esquema terapéutico secuencial recomendado en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide. GC, glucocorticoides. FAME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. FAMEb, FAME biológico. FAMEs, FAME sintético. FAMEsc, FAME sintético convencional. FAMEsd, FAME sintético dirigido. LFN, leflunomida. MTX, metotrexato. SSZ, sulfasalazina.

2.3.1 Efectividad y toxicidad del tratamiento farmacológico con ABA en pacientes con AR

Según las últimas recomendaciones sobre el tratamiento de la AR de la EULAR 2019, ABA está indicado como FAMEb de primera línea tras el fallo terapéutico o toxicidad de un FAMEsc, en concomitancia con MTX⁵⁴. Esta recomendación está avalada por diversos estudios que posicionan a ABA como un fármaco de eficacia óptima en el tratamiento de la AR. El ensayo clínico de fase III *Assessment Very Early Rheumatoid Arthritis Treatment (AVERT)* (NCT01142726) evaluó el uso de MTX en monoterapia, ABA en monoterapia y MTX en concomitancia con ABA, en 351 pacientes caucásicos, diagnosticados de AR temprana activa grave, durante 12 meses de tratamiento¹³³. Sus resultados concluyeron que los pacientes en tratamiento con MTX y ABA concomitantes presentaban una mayor remisión (23.5%; IC_{95%}=9.27-37.79)¹³³. Del mismo modo, estos resultados fueron mejores en pacientes con AR de < 3 meses de evolución de los síntomas (33.3%; IC_{95%}=17.9-48.7), lo que podría indicar una mejor respuesta al tratamiento con ABA en pacientes con AR de inicio reciente¹³³. Los ensayos clínicos de fase III AIM, ATTEST y ACQUIRE, investigaron la eficacia de ABA en concomitancia con FAMEsc, mostrando que la combinación de ABA y FAMEsc presentaba una mayor eficacia que la monoterapia con MTX¹³⁴⁻¹³⁶. En contraposición, un metaanálisis que incluyó 69 estudios en población caucásica, mostró que la terapia combinada de MTX y ABA presentaba una efectividad similar a la monoterapia con ABA (RR=0.69; IC_{95%}=0.37-1.30)¹³⁷. A su vez, la efectividad de ABA ha mostrado ser superior a la de ADA en pacientes caucásicos (Alemania) con AR ACPA positivos con fallo terapéutico primario a MTX¹³⁸. Un estudio realizado en población asiática (Japón), comparó la efectividad clínica de varios TNFi (ETN, ADA, GLM, CTZ) (n=620) frente a ABA (n=384) mostrando una eficacia clínica similar en ambos grupos, especialmente en pacientes bionave (Δ SDAI: 27.5±13.2 vs. 26.1±11.9; P=.290)¹¹⁹.

Por otro lado, se ha demostrado que la efectividad clínica de ABA en pacientes con AR no varía en función del rango de edad en el que se aplique. El estudio ABROAD conformado por 148 pacientes asiáticos (Japón) mayores de 65 años y 129 pacientes menores de 65 años, tratados

con ABA, no encontró diferencias significativas en cuanto a efectividad en ambos grupos de pacientes, aunque la tasa de remisión fue menor en el grupo de >65 años (40.9% vs. 61.0%; $P < .01$)¹³⁹. Choquette et al. realizaron una investigación en 705 pacientes caucásicos diagnosticados de AR en tratamiento con ABA como primera línea terapéutica, y 317 pacientes como segunda línea, donde se comparó la persistencia de ABA frente a TNFi¹⁴⁰. Los valores de persistencia fueron similares en ambos grupos cuando el FAMEb se administró como primera línea de tratamiento (4.53 vs. 5.35 años; $P = .740$); sin embargo, tras la administración como segunda línea de tratamiento, la persistencia fue mayor para el grupo de ABA frente al grupo de TNFi (4.80 vs. 2.82 años; $P < .001$)¹⁴⁰. Además, la interrupción del tratamiento con TNFi fue mayor que la interrupción de ABA (74.1% vs. 57.1%)¹⁴⁰.

Las recomendaciones de la EULAR 2019 sobre la estrategia terapéutica de la AR indica la reducción de la dosis de FAMEb hasta su interrupción en pacientes que presentan un estado de remisión sostenida en el tiempo⁵⁴. Diferentes estudios avalan esta recomendación en el tratamiento con ABA¹⁴¹⁻¹⁴⁴. A pesar de ello, se han reportado un mayor número de brotes de AR (>70%) en pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con ABA, frente a aquellos que mantuvieron una terapia continua¹⁴⁴. Por lo que tras la revisión de estos estudios, podemos concluir que la disminución de la dosis de ABA es una buena estrategia terapéutica en aquellos pacientes que presentan una remisión sostenida¹⁴⁴.

El perfil de seguridad de ABA es similar al del resto de FAMEb, tratándose de fármacos seguros avalados por una amplia experiencia de uso. Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de ABA son las infecciones de las vías respiratorias superiores (traqueítis, nasofaringitis y sinusitis), de las vías respiratorias inferiores (bronquitis), urinarias, infecciones por HZV, neumonías y gripe¹¹⁸. Finckh et al. realizaron un estudio que recoge información sobre nueve cohortes europeas de pacientes con AR (3961 pacientes) en tratamiento con ABA, reveló que la tasa de interrupción del tratamiento con ABA por aparición de efectos adversos fue del 4% tras 6 meses de terapia y del 6% tras 12 meses¹⁴⁵. Del mismo modo, otro ensayo clínico que comparaba ABA con placebo en 3210 pacientes caucásicos con AR, mostró que, las tasas de reacciones adversas fueron del 51.8% para ABA y del 46.4% para placebo, siendo las reacciones adversas más frecuentes (>5%) dolor de cabeza, náuseas e infecciones del trato respiratorio¹. Weinblatt et al. llevaron a cabo un estudio agrupado de ocho ensayos clínicos sobre ABA iv frente a placebo, realizado en 4149 pacientes caucásicos con AR, mostró una tasa de incidencia de infecciones baja en los individuos estudiados (2.87% vs. 2.60%, respectivamente), siendo la neumonía el efecto adverso más frecuente¹⁴⁶. En este mismo estudio, la tasa de incidencia de

muerter, por 100 pacientes/año de exposición, para ABA fue de 0.60 (IC_{95%}=0.47-0.76), siendo los problemas cardiovasculares la causa de muerte más frecuente¹⁴⁶. El ensayo clínico ATTEST realizado en 431 pacientes caucásicos diagnosticados de AR y tratados con ABA (n=156), IFX (n=165) y placebo (n=110), mostró que los pacientes tratados con ABA presentaban menos reacciones adversas que aquellos tratados con IFX (46.2% vs. 58.2%; P<.05)¹⁴⁷. Otro estudio realizado con 646 pacientes con AR y tratados con ABA y ADA sc durante 12 meses, mostró que el perfil de seguridad de ABA y ADA era similar, siendo más frecuentes las reacciones en el lugar de inyección en ADA (9.1% vs. 3.8%; P<.05)¹⁴⁸. Los resultados de una cohorte de 5752 pacientes caucásicos diagnosticados de AR y en terapia con ABA, no asociaron el uso de ABA con una mayor incidencia de infecciones graves cuando se comparó con otros FAMEb (RR=1.04; IC_{95%}= 0.89-1.21)¹⁴⁹. Asimismo, un estudio observacional de cohortes a nivel mundial, realizado en 1496 pacientes con AR tratados con ABA, 3490 pacientes tratados con otros FAMEb y 1520 pacientes tratados con FAMEsc, reveló que el riesgo de infecciones con necesidad de hospitalización fue menor para ABA frente a los FAMEb (RR=0.37; IC_{95%}=0.18-0.75), así como, las reacciones graves durante la inyección o infusión del fármacos (RR=1.57; IC_{95%}= 1.11-2.17)¹⁵⁰. Los factores de riesgo más comunes de aparición de infecciones en pacientes tratados con ABA son la edad y antecedentes personales de infecciones recurrentes o graves¹.

En cuanto a la aparición de neoplasias en pacientes con AR tratados con ABA, un meta-análisis que incluyó nueve estudios con un total de 1829 pacientes/año de exposición, mostró que la tasa de incidencia de cáncer en pacientes tratados con ABA fue del 1.4%, mientras que en el grupo placebo fue del 1.1% (P>.05)¹⁵¹. De la misma forma, un estudio observacional de cohortes a nivel mundial comparó la incidencia de neoplasias en 1496 pacientes con AR tratados con ABA, 3490 pacientes tratados con otros FAMEb y 1520 pacientes tratados con FAMEsc, no encontrando resultados significativos entre el riesgo de neoplasias de ABA con otros FAMEb (RR=1.89; IC_{95%}=0.93-3.84) ni con FAMEsc (RR=0.93; IC_{95%}=0.20-4.27)¹⁵⁰.

2.4 Factores de pronóstico del tratamiento farmacológico con ABA en AR

Las últimas recomendaciones de la EULAR 2019 ponían de manifiesto la necesidad de encontrar biomarcadores predictores de respuesta de FAME que pudieran ayudar a mejorar las estrategias de tratamiento existentes hasta el momento, esperando la llegada de nuevos fármacos⁵⁴. Siguiendo esta línea han sido diferentes los campos que han buscado predictores de respuesta a ABA, desde marcadores bioquímicos o inmunológicos hasta demográficos, farmacológicos o medidas físicas.

En cuanto a los predictores de respuesta sociodemográficos, el impacto del género sobre la respuesta al tratamiento con ABA ha sido evaluado en un estudio realizado en 1017 pacientes caucásicos (Francia) diagnosticados de AR en tratamiento con ABA, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la efectividad de ABA en mujeres y hombres (52.4% vs. 55.5%; $P > .05$), a pesar de que las mujeres presentaban una mayor gravedad de AR, al inicio de la terapia con ABA¹⁵². Por otro lado, Piantoni et al. realizaron un estudio en 71 pacientes caucásicos (Italia) diagnosticados de AR y tratados con ABA, en el que se encontró asociación significativa entre el mayor riesgo de interrupción de la terapia con ABA y los pacientes fumadores, frente a los no fumadores (51.9% vs. 25.6%; $P = .03$)¹⁵³.

Del mismo modo, se ha evaluado la influencia de las medidas de actividad de la AR y la respuesta al tratamiento con ABA. Una investigación realizada en 277 pacientes asiáticos (Japón), mostró que valores basales de DAS28 más bajos, estaban asociados con la remisión, en pacientes de edad avanzada diagnosticados de AR y tratados con ABA¹³⁹. En contraposición, Lee et al. elaboraron un estudio en 341 pacientes asiáticos (Corea) con AR en tratamiento con ABA, en el que valores altos de DAS28 basal, así como de sus componentes NAT, VSG y EVAP, mostraron asociación con una mejor respuesta EULAR tras 6 meses de terapia con ABA¹⁵⁴. Asimismo, menores valores basales de HAQ se asociaron con la remisión en pacientes jóvenes¹³⁹. Un estudio realizado en 281 pacientes caucásicos bionave que iniciaron la terapia con ABA, mostró una mayor tasa de LDA ($P = .048$) y mayor Δ CDAI ($P = .015$) en aquellos pacientes que presentaban una menor duración de la AR¹⁵⁵. Asimismo, el estudio ACTION que englobó un total de 2350 pacientes caucásicos diagnosticados de AR, reveló que los pacientes bionave presentaron una mayor retención de ABA, frente a aquellos que habían sido tratados con FAMEb previos¹⁵⁶.

Los autoanticuerpos característicos de la AR también se han postulado como posibles predictores de respuesta a ABA. Un estudio realizado en 277 pacientes asiáticos (Japón), asociaron los ACPA positivos con la remisión de la enfermedad en pacientes de edad avanzada¹³⁹. En concordancia con estos resultados, el estudio ACTION sobre ABA en pacientes caucásicos con AR mostró que los pacientes seropositivos para ACPA y FR presentaban una mayor retención de fármaco que los seronegativos ($RR = 0.71$; $IC_{95\%} = 0.53-0.96$)¹⁵⁶. De la misma forma, en un estudio de cohortes retrospectivo realizado en 553 pacientes asiáticos (Japón) con AR tratados con ABA iv, se encontró que, una mayor proporción de pacientes ACPA positivos alcanzaron la LDA tras 52 semanas de tratamiento¹⁵⁷. Además, ABA produce una disminución de los niveles plasmáticos de ACPA y FR que podría ser más significativa que la que producen otros FAMEb como los TNFi¹⁵⁸. Así, la disminución temprana en los niveles plasmáticos de ACPA se

asoció con una mayor respuesta clínica y persistencia de ABA en pacientes con AR activa¹⁵⁸. De igual forma, los anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) implicados en la patogenia de la AR, podrían actuar como predictores de respuesta al tratamiento farmacológico con ABA, ya que en un estudio realizado con 60 pacientes caucásicos (Italia) diagnosticados de AR y tratados con ABA, mostró que los pacientes anti-CarP positivos presentaban niveles más bajos de DAS28 tras 6 meses de tratamiento con ABA ($P=.003$)¹⁵⁹.

Piantoni et al. realizaron un estudio en 71 pacientes caucásicos (Italia) diagnosticados de AR y tratados con ABA mostrando que, aquellos pacientes que presentaban un bajo porcentaje basal de linfocitos T CD8+ tenían mayor probabilidad de interrupción del tratamiento de ABA ($OR=6.20$; $IC_{95\%}=1.20-30.80$)¹⁵³. Del mismo modo, un estudio realizado en 40 pacientes asiáticos (Japón) diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA encontró que niveles basales menores de linfocitos T helper (Th) 17.1 podrían estar asociados a una mejor respuesta terapéutica a ABA ($IC_{95\%}=2.90-72.30$; $P=.002$)¹⁶⁰. En contraposición, un estudio reciente realizado por Mena-Vázquez et al. en 120 pacientes caucásicos (España) diagnosticados de AR encontró que, los individuos con niveles basales altos de linfocitos Th17 y linfocitos T reguladores, presentaban mayores tasas de remisión tras la terapia con ABA que aquellos con niveles basales bajos (2.9% vs. 1.1%, $P=.02$; 34.3% vs. 17%, $P=.03$)¹⁶¹.

Otra de las moléculas investigadas como predictoras de la respuesta al tratamiento con ABA ha sido la MMP-3. Se trata de una enzima proteolítica involucrada en la degradación del cartílago en la AR¹⁶². Es producida por los FS y condrocitos en las articulaciones y, posteriormente, pasa a sangre, por lo que se puede detectar en suero ayudando a predecir y evaluar la actividad de la AR, así como, el daño articular en estos pacientes¹⁶². Con estos antecedentes, un estudio realizado en 423 pacientes asiáticos (Japón) diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA mostró que la LDA tras 52 semanas de tratamiento con ABA estuvo asociada a una mejora del 20% en los niveles de MMP-3 ($P=.001$)¹⁶². Los niveles séricos de IgA, así como, de citoquina 10 inducida por el interferón gamma (CXCL10), y, el recuento de neutrófilos, también se han visto asociados a la LDA y remisión de la enfermedad en pacientes con AR tratados con ABA^{161,163}.

En resumen, son muchos los predictores de respuesta a ABA que han sido investigados en los últimos tiempos. Sin embargo, la alta complejidad en la fisiopatología de la enfermedad hace que no exista una diana clave sobre la que investigar. En la actualidad no existe ningún predictor de respuesta al tratamiento con ABA que sea verdaderamente efectivo y que se puede aplicar en la práctica clínica rutinaria. Serán necesarios estudios más amplios y, en diferentes tipos de poblaciones, que ayuden a verificar los datos obtenidos hasta el momento.

2.5 Farmacogenética de ABA en AR

La variabilidad genética interindividual es otro de los factores que puede contribuir en la respuesta al tratamiento con ABA en pacientes con AR. La farmacogenómica es el campo de las ciencias de la salud encargado de investigar las posibles asociaciones que pueden existir entre el genoma de un paciente y la respuesta a terapias farmacológicas. Asimismo, la farmacogenética se centra en cómo las variaciones que se producen en un gen concreto, influyen en la respuesta a un fármaco. La mayor parte de estas variaciones son polimorfismos de un solo nucleótido (*Single-Nucleotide polymorphisms*, SNPs) localizados en un gen implicado en la ruta de actuación de un fármaco. De esta forma, la farmacogenética es una herramienta útil y efectiva para el desarrollo de la medicina personalizada que, junto al resto de factores que rodean al individuo, ayudará a mejorar su atención sanitaria. La medicina personalizada en su conjunto, supone un gran beneficio, en primer lugar, para el paciente, ya que encauzará la terapia farmacológica hacia la obtención de la máxima efectividad, obteniendo resultados favorables desde su inicio, y evitando la aparición de reacciones adversas. En segundo lugar, para el clínico y el sistema sanitario, debido a que se reducirá el gasto derivado de cambios terapéutico e ingresos hospitalarios. En la actualidad, la farmacogenética clínica se encuentra en auge, pero aún son muy pocos los SNPs que han conseguido obtener el nivel de evidencia suficiente como para implementarse en la práctica clínica rutinaria.

Los FAME han sido ampliamente estudiados en el campo de la farmacogenética con el fin de encontrar biomarcadores de respuesta con los que conseguir disminuir el fracaso terapéutico que se produce en un alto porcentaje de los pacientes sometidos a estas terapias. Numerosas investigaciones han relacionado diferentes SNPs con la respuesta a FAMEb con resultados significativos, que podrían utilizarse como predictores farmacogenéticos¹⁶⁴⁻¹⁶⁸. En cuanto a ABA, las investigaciones previas relacionadas con su farmacogenética son muy escasas. En un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) derivado del ensayo clínico APPRAISE, en el que se investigó la expresión génica de 19 pacientes caucásicos (Francia) al inicio de la terapia con ABA y tras 6 meses de tratamiento, se observó la desregulación de 672 genes¹⁶⁹. La disminución de la actividad de la AR tras la administración de ABA se vio asociada a un aumento en la expresión de los genes *TCAIM*, *TRAK1*, *KIA1279* (proteína de unión a KIF1), *NDUFS1* y *CCT5*, todos ellos implicados en el metabolismo mitocondrial, concretamente en la regulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)¹⁶⁹. Según los investigadores, el aumento de la expresión de estos genes tras el tratamiento con ABA, produjo un aumento de ROS, restaurando el equilibrio redox y mejorando la respuesta de los linfocitos T¹⁶⁹. Asimismo, también se vio

alterada la expresión de genes implicados en la vía de señalización de TCR, los cuales contribuyen a la activación de los linfocitos T. Del mismo modo, se produjo una disminución en la expresión de *GRB2* e *IKBK γ* , y un aumento de *ATF2*, *CD247*, *LAT* y *CARD11*¹⁶⁹. Esta situación es contradictoria, ya que según estos resultados se produciría un aumento de la activación de los linfocitos T en pacientes tratados con ABA, siendo ABA un inhibidor de la coestimulación de estas células. Del mismo modo, se produjo la sobre-expresión de genes que participan en la vía de degradación de proteínas, en pacientes respondedores a ABA (*UBC*, *PSMC1*, *PSMD6*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-G* y *HLA-J*), lo que justifica la activación de los mecanismos de ARNm¹⁶⁹. Los factores pro-apoptóticos *AIFM1*, *ATF2* y *CYCS* también se vieron expresados al alza¹⁶⁹. Por último, se estudiaron algunos genes implicados en la angiogénesis, presentando resultados contradictorios, ya que disminuyó la expresión génica de *GRB2*, *MMP9*, *TIMP2* y aumentó la de *ATF2*, *PXN* y *VHL*¹⁶⁹. Otro estudio realizado en 45 pacientes asiáticos (Japón) mostró niveles más altos de expresión de los genes *BATF2*, *LAMP3*, *CD83*, *CLEC4A*, *IDO1*, *IRF7*, *STAT1*, *STAT2* y *TNFSF10* en pacientes respondedores a ABA, los cuales se encuentran implicados con los mecanismos de acción de las células dendríticas y el IFN tipo I¹⁷⁰.

Talotta et al. realizaron un estudio en el que se investigaron algunos SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80* y *CD86* en 32 pacientes caucásicos (Italia) diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA, sin encontrar asociación significativa entre los SNPs y la respuesta al tratamiento ($P > .05$)¹⁷¹.

2.5.1 CTLA4

Polimorfismos de un sólo nucleótido en el gen del *CTLA4* se han asociado con la tolerancia periférica¹⁷¹. El *CTLA4* es un receptor regulador del sistema inmune, que se expresa en la superficie de linfocitos T activados y linfocitos T reguladores¹⁷². Actúa uniéndose al complejo CD80/CD86, inhibiendo la proliferación de linfocitos T, imprescindible para la finalización de la cascada de la respuesta inmune, así como, para la adquisición de tolerancia periférica por auto-antígenos, previniendo la autoinmunidad^{172,173}. El gen *CTLA4* se encuentra en el cromosoma 2q33, consta de cuatro exones y tres intrones¹⁷⁴. El exón 1 codifica la secuencia del péptido principal, el 2 codifica el dominio Ig, mientras que los exones 3 y 4 codifican el dominio transmembrana y el dominio citoplasmático, respectivamente¹⁷⁵. Los SNPs del gen *CTLA4* rs3087243 (G>A), rs231775 (A>G) y rs5742909 (C>T) se han relacionado con el desarrollo de enfermedades inflamatorias autoinmunes en las que participan los linfocitos T (**Figura 9**)^{172,176-178}. El SNP rs231775, localizado en el exón 1, es el único en el que se produce un cambio de aminoácido de Ala por Thr en la secuencia líder. Este hecho podría afectar al procesamiento de

CTLA4 por parte del retículo endoplásmico, disminuyendo la eficiencia de la glicosilación y reduciendo la expresión de CTLA4 en la célula¹⁷⁵.

Un reciente metaanálisis sobre el riesgo de AR, en el que se incluyeron 43 estudios (24703 casos, 23825 controles), mostró que, el polimorfismo *CTLA4* rs231775 disminuyó el riesgo de AR en población caucásica, asiática y latinoamericana (G vs. A: OR=0.92, IC_{95%}=0.86–0.98; GG/GA vs. AA: OR=0.86, IC_{95%}=0.75-0.99; GG vs. GA/AA: OR=0.86, IC_{95%}=0.78-0.95; GG vs. AA: OR=0.90, IC_{95%}=0.83-0.98)¹⁷⁹. Asimismo, el riesgo de AR en pacientes portadores del polimorfismo *CTLA4* rs3087243 también fue menor (A vs. G: OR=0.88, IC_{95%}=0.85–0.92; AA/AG vs. GG: OR=0.83, IC_{95%}=0.78-0.88; AA vs. AG/GG: OR=0.88, IC_{95%}=0.82-0.95; AA vs. GG: OR=0.79, IC_{95%}=0.73-0.86; AG vs. GG: OR=0.84, IC_{95%}=0.79-0.90) en las mismas poblaciones étnicas¹⁷⁹. Sin embargo, no se encontró asociación entre el polimorfismo *CTLA4* rs5742909 y el riesgo de padecer AR¹⁷⁹. Del mismo modo, Kailashiya et al. realizaron un meta-análisis en el que englobaron 20 estudios en población asiática sobre el riesgo de padecer lupus eritematoso, mostrando que, los individuos portadores del genotipo *CTLA4* rs231775-GG presentaban mayor riesgo de enfermedad (GG vs. AA: OR=1.29, IC_{95%}=1.06-1.56, P=.011)¹⁷⁵. Otro estudio realizado en población caucásica (81 casos/123 controles) sobre el riesgo de desarrollar espondilitis anquilosante reveló que los individuos portadores del alelo *CTLA4* rs3087243-G presentaban mayor riesgo enfermedad (G vs. A: OR=1.89, P=.002), sobre todo las mujeres (G vs. A: OR=2.10, P=.001)¹⁸⁰. Asimismo, López-Villalobos et al. realizaron un estudio en población caucásica (México) en pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren (111 casos/138 controles), donde identificaron los haplotipos CAG y CGA, referidos a *CTLA4* rs5742909, rs231775, rs3087243, como factores de riesgo de la enfermedad (OR=3.82, IC_{95%}=2.02-7.29; OR=11.38, IC_{95%}=3.28-37.69, respectivamente)¹⁷². En contraposición con estos resultados, un meta-análisis realizado a partir de siete estudios población asiática (1283 casos/1257 controles) sobre el riesgo de desarrollar enfermedad de Behçet y los SNP de *CTLA4* rs5742909 y rs231775, no encontró asociación significativa.¹⁸¹

Por último, la presencia de SNP en el gen *CTLA4* se ha asociado con el riesgo a desarrollar otras enfermedades, como el cáncer. Li et al. han realizado un meta-análisis recientemente, conformado por 31 estudios (9890 casos/14238 controles) en población caucásica y asiática, mostrando que el SNP *CTLA4* rs231775 predisponía a padecer cáncer colorrectal (GG vs. AA/AG: OR=0.55, IC_{95%}=0.35-0.84) y de páncreas (GG vs. AA/AG: OR=1.67, IC_{95%}=1.29-2.16); mientras que el rs5742909 estaba relacionado con el riesgo de cáncer gástrico (CC vs. CT/TT: OR=1.58, IC_{95%}=1.01-2.48) y el rs3087243 con el desarrollo de cáncer de hígado (AA vs. GG/AG: OR=1.43,

$IC_{95\%}=1.11-1.85$)¹⁸². Asimismo, un meta-análisis realizado en caucásicos y asiáticos (4732 pacientes/6270 controles) mostró que el SNP rs231775 se encontraba asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes en todos los modelos genéticos de asociación (GG vs. AA: $IC_{95\%}=1.38-2.40$)¹⁸³.

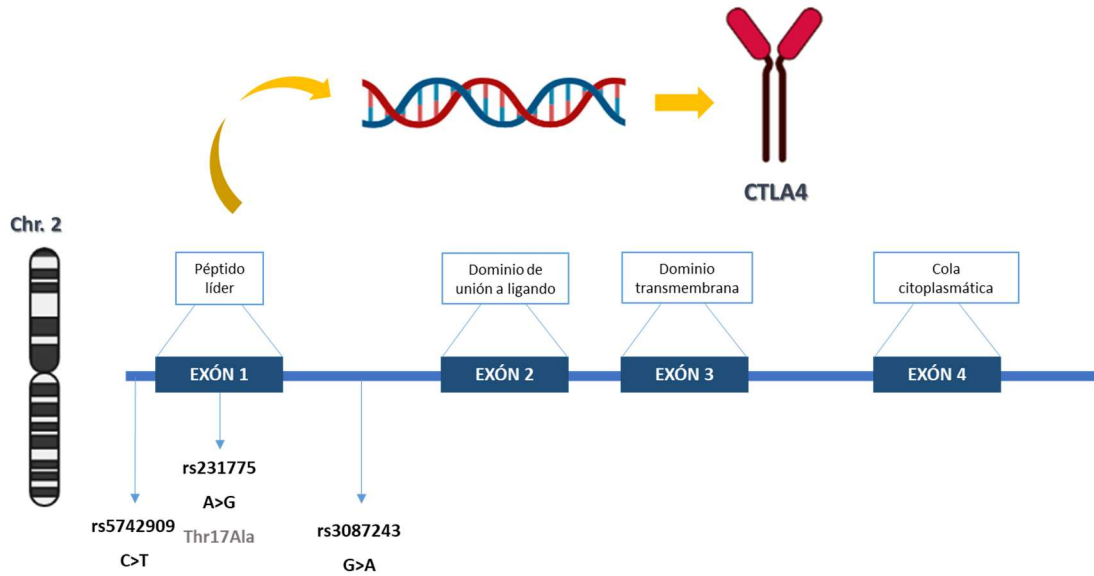


Figura 9. *Single nucleotide polymorphisms* localizados en el gen *CTLA4*. En la figura podemos observar los exones que conforman el gen *CTLA4* y la localización de cada uno de los SNPs estudiados, así como, el cambio de nucleótido que se produce en cada uno de ellos. Chr, cromosoma. Ala, alanina. Thr, treonina.

2.5.2 CD80

Asimismo, en el gen *CD80* encontramos varios SNPs que podrían tener relevancia clínica, como son rs57271503 (G>A), rs1599795 (T>A) y rs9289131 (C>T) (**Figura 10**). Un estudio realizado en 113 pacientes asiáticos (Japón) con tiroiditis crónica mostró que aquellos portadores del alelo *CD80* rs1599795-T presentaban un mayor riesgo de padecer enfermedad severa (T vs. AA: $P=.029$)¹⁸⁴. Wu et al. llevaron a cabo un estudio en 183 pacientes asiáticos (China) con cáncer gástrico y 348 controles sanos, mostrando que, los pacientes con el genotipo *CD80* rs1599795-TA, presentaban mayor gravedad y peor pronóstico de la enfermedad (TA vs. AA: OR=1.44, $IC_{95\%}=0.98-2.11$), mientras que, los individuos portadores del alelo *CD80* rs1599795-T presentaban mayor riesgo de cáncer (T vs. AA: OR=1.48, $IC_{95\%}= 1.03-2.12$)¹⁸⁵. Además, en esta misma investigación se encontró una menor expresión del receptor en pacientes con cáncer que presentaban una respuesta inmune antitumoral ineficaz. Este hecho podría estar relacionado con el mecanismo de regulación post-transcripcional de la expresión del gen *CD80*¹⁸⁵.

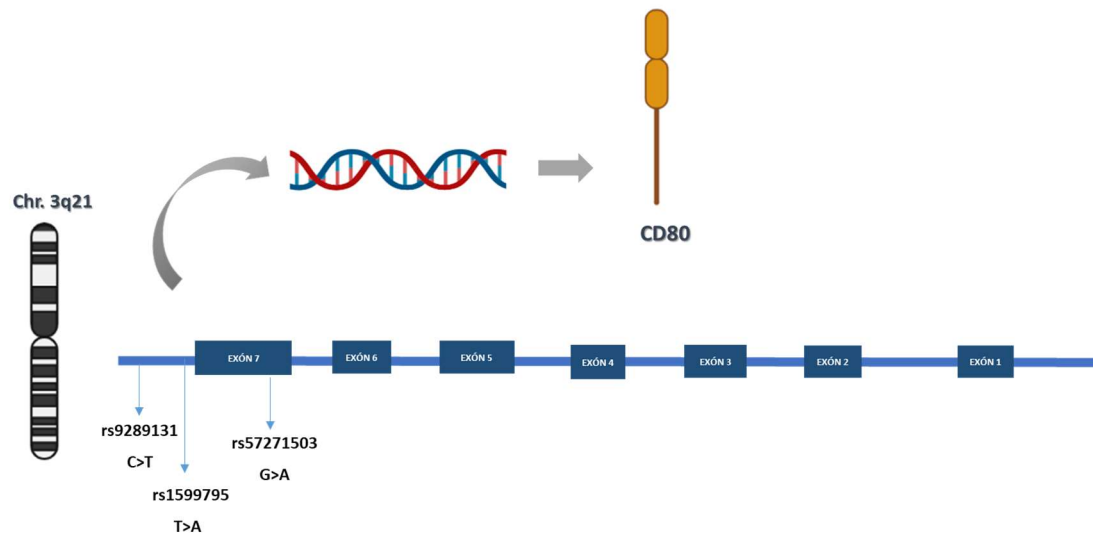


Figura 10. *Single nucleotide polymorphisms* localizados en el gen *CD80*. En la figura podemos observar los exones que conforman el gen *CD80* y la localización de cada uno de los SNPs estudiados, así como, el cambio de nucleótido que se produce en cada uno de ellos. Chr, cromosoma.

2.5.3 CD86

El gen *CD86* se encuentra localizado en el cromosoma 3q21 y consta de 8 exones¹⁸⁶. Se han descrito varios SNPs en este gen relacionados con la desregulación de las células inmunitarias y los procesos inflamatorios (**Figura 11**)¹⁸⁶. Destaca el SNP *CD86* rs1129055 (G>A), situado en el exón 8, donde se produce una sustitución de alanina (Ala) por treonina (Thr) en el codón 304, que podría introducir un lugar de fosforilación en la cola citoplasmática de CD86 por la proteína quinasa C (PKC), modificando el nivel de fosforilación de la región y la transducción de señales en las APC¹⁸⁷. Se ha relacionado el genotipo AA en *CD86* rs1129055 con un mayor riesgo de desarrollar sarcoma de Ewing (OR=2.12, IC_{95%}=1.11-3.79), osteosarcoma (OR=2.18, IC_{95%}=1.21-3.93) y cáncer de páncreas (OR=1.90, IC_{95%}=1.21-3.01)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Asimismo, un metaanálisis realizado en 2137 pacientes asiáticos (China) encontró que el genotipo *CD86* rs1129055-GG reducía el riesgo de cáncer en población asiática (GG vs. AA: OR=0.62, IC_{95%}=0.49-0.79; P_{heterogeneidad}=.996)¹⁹¹. Por otro lado, un artículo publicado en población asiática (China) (125 casos/120 controles) posicionó el genotipo *CD86* rs1129055-AA y el alelo A, como factores protectores de sepsis asociados a la regulación de la expresión de CD86 en monocitos (OR=0.35, IC_{95%}=0.17-0.73. OR=0.59, IC_{95%}=0.42-0.85)¹⁸⁶. En contraposición, otro estudio realizado en 135 pacientes asiáticos (China) con sepsis y 151 controles sanos mostró que aquellos con el genotipo *CD86* rs1129055-GA presentaban mayor riesgo de sepsis (OR=2.54, IC_{95%}=1.29-5.01)¹⁹². De forma

similar, un meta-análisis evaluó la relación de este SNP con el riesgo de rechazo agudo tras la realización de aloinjertos, concluyendo que el genotipo AA tenían un papel protector frente al rechazo (AA vs. AG/GG: OR=0.35, IC_{95%}= 0.14-0.85)¹⁹³.

Otro de los SNPs del gen *CD86* más estudiados es el rs2715267 (A>C), localizado en la región promotora, por lo que podría influir en los procesos de transcripción del gen¹⁸⁶. Diferentes estudios han analizado la asociación entre este SNP y el riesgo de desarrollar AR, asma, tiroiditis crónica o esclerosis múltiple, encontrando resultados contradictorios^{184,186,194-196}. Un estudio sobre el riesgo a desarrollar esclerosis sistémica en población caucásica (casos=221; controles=227), mostró que la presencia del alelo *CD86* rs2715267-A confiere lugares de unión putativos para la proteína de unión del factor de transcripción GATA y TATA; presentando el alelo *CD86* rs2715267-C menor afinidad de unión a proteínas nucleares (43.7% vs. 32.4%, OR=1.70; P<.001)¹⁹⁴. La presencia del alelo *CD86* rs2715267-C se ha relacionado en la mayoría de los estudios con mayor susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes, relacionado con una sobre-estimulación de la respuesta inmunitaria¹⁹⁷.

Por otro lado, en cuanto al SNP *CD86* rs9831894 (A>C), un metaanálisis en el que se analizaron varios estudios de GWAS (3856 casos/7666 controles), asoció el alelo C con el riesgo de desarrollar linfoma difuso de células B (OR=0.84, P<.001; P_{heterogeneidad}=.300, I²=18.30)¹⁹⁸. De igual forma, un estudio realizado en pacientes 471 pacientes asiáticos (Taiwán) con enfermedad de Graves, asoció el alelo *CD86* rs9831894-C con menor riesgo de desarrollar oftalmopatía¹⁹⁹.

El SNP *CD86* rs9872483 (A>C) ha sido menos estudiado. Una investigación en pacientes con enfermedad de Graves asoció el haplotipo *CD86* rs9872483-A y *CD80* rs9289131-G como protector en el desarrollo de oftalmopatía (OR=0.63, IC_{95%}=0.44-0.90)¹⁹⁹.

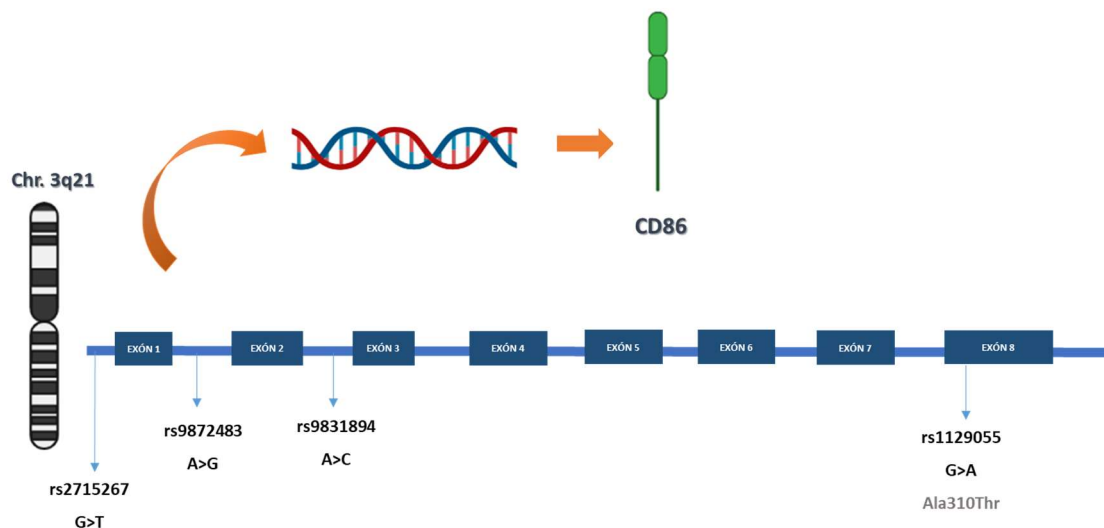


Figura 11. *Single nucleotide polymorphisms* localizados en el gen *CD86*. En la figura podemos observar los exones que conforman el gen *CD86* y la localización de cada uno de los SNPs estudiados, así como, el cambio de nucleótido que se produce en cada uno de ellos. Chr, cromosoma. Ala, alanina. Thr, treonina.

2.5.4 CD28

El gen del receptor CD28 se localiza en la misma región cromosómica que el gen *CTLA4*, presentando una homología del 31% de aminoácidos entre ambos, además de una gran interacción²⁰⁰. El polimorfismo rs3116496 está localizado en la posición +17 del tercer intrón del gen *CD28* y en él se produce una sustitución de T por C (**Figura 12**)²⁰⁰. Debido a su localización, cerca del lugar de splicing 3', este SNP podría modificar la señalización de CD28 y la activación de los linfocitos T, debido a que puede dar lugar a un splicing alternativo, que afectaría a la expresión de la proteína CD28²⁰⁰. Un metaanálisis reciente reveló una asociación significativa entre el rs3116496 y el riesgo de cáncer de mama, colon y leucemia en población asiática (n=11811) (C vs. T: OR=1.14, IC_{95%}=1.01-1.29; P_{heterogeneidad}=.003, I² = 53.30%)²⁰⁰. Del mismo modo, en un estudio sobre el riesgo de rechazo de trasplante de riñón en 270 pacientes caucásicos (Polonia), se observó que los individuos portadores del alelo rs3116496-C presentaban mayor probabilidad de rechazo (CC/CT vs TT: OR=1.93, IC_{95%}=1.10-3.39, P=.026)²⁰¹.

Los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86* y *CD28*, se encuentran, a su vez, relacionados con el mecanismo de acción de ABA^{171,177,202-204}. La presencia de diferentes SNPs en estos genes puede conllevar un cambio conformacional en las proteínas que codifican, produciendo variabilidad en la respuesta al tratamiento con ABA en los pacientes.

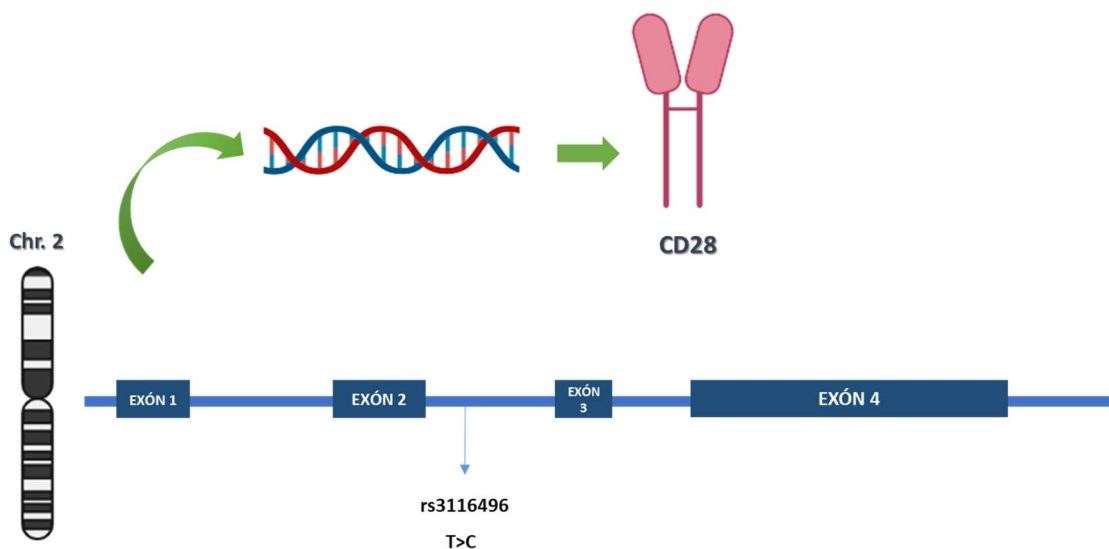


Figura 12. *Single nucleotide polymorphisms* localizados en el gen **CD28**. En la figura podemos observar los exones que conforman el gen **CD28** y la localización de cada uno de los SNPs estudiados, así como, el cambio de nucleótido que se produce en cada uno de ellos. Chr, cromosoma.

2.5.5 FcGR. FcGR2A y FcGR3A

La región Fc de IgG1 que contiene ABA puede interactuar con los FcGR específicos de anticuerpos, localizados en la superficie de linfocitos B, macrófagos o DCs²⁰⁵⁻²⁰⁷. La función de la región Fc de IgG1 es mejorar la farmacocinética de ABA, aumentando su estabilidad y prolongando su vida media del fármaco, igualándola a la IgG1 humana nativa^{208,209}. La Fc de IgG humana es capaz de unirse a diversos receptores implicados en procesos tales como la inflamación mediada por anticuerpos, fagocitosis, maduración de DCs, ADCC, CDC, regulación de citoquinas y proliferación de linfocitos B²¹⁰. Sin embargo, esta fracción se encuentra modificada en ABA, de tal forma que se mejoró la producción de proteínas y se redujo la unión de Fc a sus receptores, evitando la CDC y la ADCC, entre otras²¹⁰. La proteína FCGR2A se expresa en monocitos, macrófagos, DCs, neutrófilos y plaquetas; mientras que FCGR3A se expresa en monocitos, macrófagos, neutrófilos y células NK. La interacción de los FcGR con la Fc de los fármacos biológicos da lugar a una serie de reacciones inmunológicas como son apoptosis, liberación de citoquinas, ADCC y eliminación de complejos inmunes mediada por macrófagos²¹¹⁻²¹⁴. Se han descrito varios subtipos de FcGR que poseen distinta afinidad por IgG, siendo los más estudiados el FcGR2A y el FcGR3A, que presentan baja afinidad²¹⁵⁻²¹⁷. El FcGR2A se expresa en neutrófilos, macrófagos y monocitos; mientras que, FcGR3A se expresa en macrófagos, DCs y células natural killer (NK)²¹⁸.

Los SNPs en los genes *FcGR2A* y *FcGR3A*, podrían dar lugar a cambios estructurales en el dominio extracelular del FcGR, interfiriendo en la afinidad de la Fc de IgG de ABA. Estas modificaciones condicionan la afinidad de estos receptores por las IgG, afectando a la eliminación de complejos inmunes^{206,217}. El polimorfismo *FcGR2A* rs1801274 (A>G) da lugar a una sustitución de histidina (His) por Arg en la posición 131 (His131Arg) (**Figura 13**)^{219,220}. Según se ha observado en estudios previos el receptor FcGR2A que contiene His en la posición 131, en lugar de Arg, presenta una mayor afinidad por IgG²²¹. Paralelamente, el SNP rs396991 (A>C) localizado en el gen *FcGR3A* produce una sustitución de fenilalanina (Phe) por valina (Val) en la posición 158 (Phe158Val) (**Figura 14**)²¹⁶. La molécula FcGR3A que contiene Val en la posición 158, en lugar de Phe, presenta mayor afinidad por IgG1, IgG2 e IgG3, produciendo una mayor respuesta inmune (ADCC, apoptosis, CDC)^{216,222}. Asimismo, las células NK de los pacientes portadores del receptor

FcGR3 mutado (Val158Val) parecen expresar mayor cantidad de receptores en su superficie que aquellos con la forma *wild type*²²².

Estudios realizados en pacientes diagnosticados de AR y tratados con TNFi han evaluado la relación de estos SNPs con la efectividad y la variación en el aclaramiento del fármaco, obteniendo resultados contradictorios^{209,218,223-228}. Cañete et al., mostraron que, pacientes caucásicos (España) en tratamiento con IFX (n=91) y portadores de los genotipos *FcGR2A* rs1801274-GG y *FcGR3A* rs396991-AA, ambos de baja afinidad, presentaban un menor aclaramiento del fármaco, por lo que aumentaba su efecto terapéutico y, consecuentemente, la respuesta a la terapia (GG vs. AA/AG: P=.035; AA vs CC/CA: P=.003)²²¹. Del mismo modo, un metaanálisis realizado sobre 1427 pacientes caucásicos en terapia con RTX e IFX, mostró que, los pacientes en tratamiento con RTX portadores de los genotipos *FcGR3A* rs396991-CC y *FcGR3A* rs396991-CA, presentaban una menor respuesta terapéutica (CC/CA vs. AA: OR=0.57, IC_{95%}=0.37-0.86; P_{heterogeneidad}=.161, I²=45.2)²²⁹. Asimismo, otro metaanálisis realizado por Montes et al. en 429 pacientes caucásicos diagnosticados de AR en terapia con TNFi no encontró asociación entre el polimorfismo *FcGR3A* rs396991 y la respuesta a las terapias biológicas (TBs) (OR=1.11, IC_{95%}=0.80-1.50; I²=62)²⁰⁹. Jiménez Morales et al., identificaron los genotipos de alta afinidad *FcGR2A* rs1801274-AA y *FcGR3A* rs396991-C, como predictores de mayor respuesta terapéutica a RTX (AA vs. G: OR=4.86, IC_{95%}=1.11-21.12; C vs. AA: OR=4.90, IC_{95%}=0.84-28.48) y *FcGR3A* rs396991-AA como predictor de buena respuesta a TCZ (AA vs. CC/CA: OR=5.08, IC_{95%}=1.20-21.33)²¹⁸.

Por otro lado, se ha evaluado el papel de la asociación conjunta de haplotipos de baja afinidad de los genes *FcGR2A* y *FcGR3A* en la respuesta a FAMEb en pacientes con AR. Un estudio previo realizado en pacientes asiáticos (Japón) diagnosticados de AR y en tratamiento con IFX (n=2), mostró que, aquellos portadores de alelos de baja afinidad presentaban un menor aclaramiento de fármaco, frente a los portadores de alelos de alta afinidad²¹⁷. De la misma forma, otro estudio realizado por Dávila-Fajardo et al., en 325 pacientes caucásicos (España) tratados con ADA mostró asociación entre los SNPs de baja afinidad y la respuesta EULAR satisfactoria (OR=1.53, IC_{95%}=1.08–2.17)²²³. Por último, un estudio realizado en 70 pacientes caucásicos (España) con artritis psoriásica tratados con TNFi encontró asociación significativa entre los alelos de baja afinidad y la mayor respuesta terapéutica tras 6 a 8 semanas de tratamiento (P=.04)²³⁰.

Como podemos comprobar, existe gran variedad de resultados con respecto al papel que juegan los receptores FcGR en la respuesta a TBs con anticuerpos monoclonales IgG. Sin embargo, la hipótesis principal sería que los SNPs de baja afinidad de *FcGR2A* y *FcGR3A* producirían una

menor eliminación de fármaco del torrente sanguíneo, de tal forma, que aumentaría la permanencia de éste en el organismo, y con ello, la respuesta terapéutica. Así, las variantes de FcGR2A y FcGR3A de baja afinidad, podrían estar asociadas con una mayor respuesta terapéutica al fármaco en pacientes con AR. Sin embargo, ningún estudio previo, ha evaluado la relación entre los SNPs *FcGR2A* rs1801274 y *FcGR3A* rs396991 y la respuesta a ABA en pacientes diagnosticados de AR.

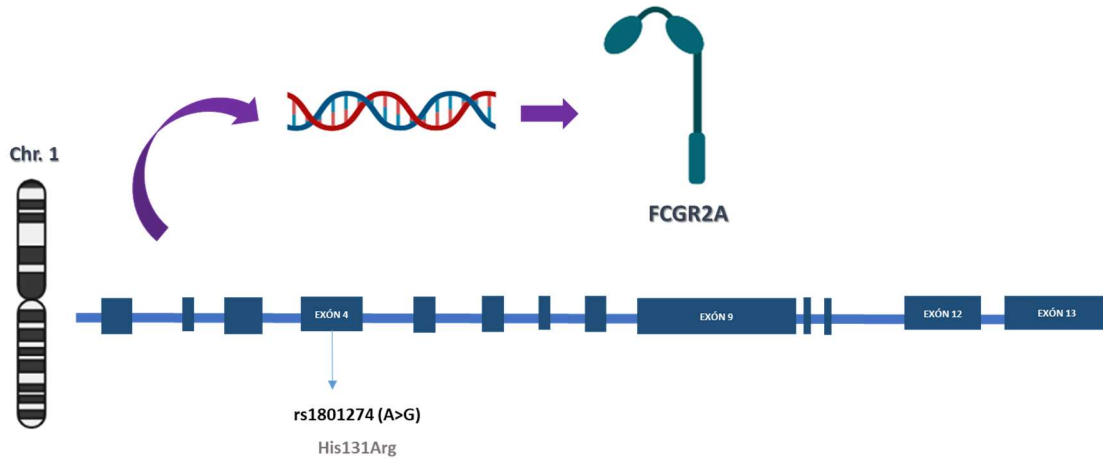


Figura 13. *Single nucleotide polymorphisms* localizados en el gen *FCGR2A*. En la figura podemos observar los exones que conforman el gen *FCGR2A* y la localización de cada uno de los SNPs estudiados, así como, el cambio de nucleótido que se produce en cada uno de ellos. Chr, cromosoma. Arg, arginina. His, histidina.

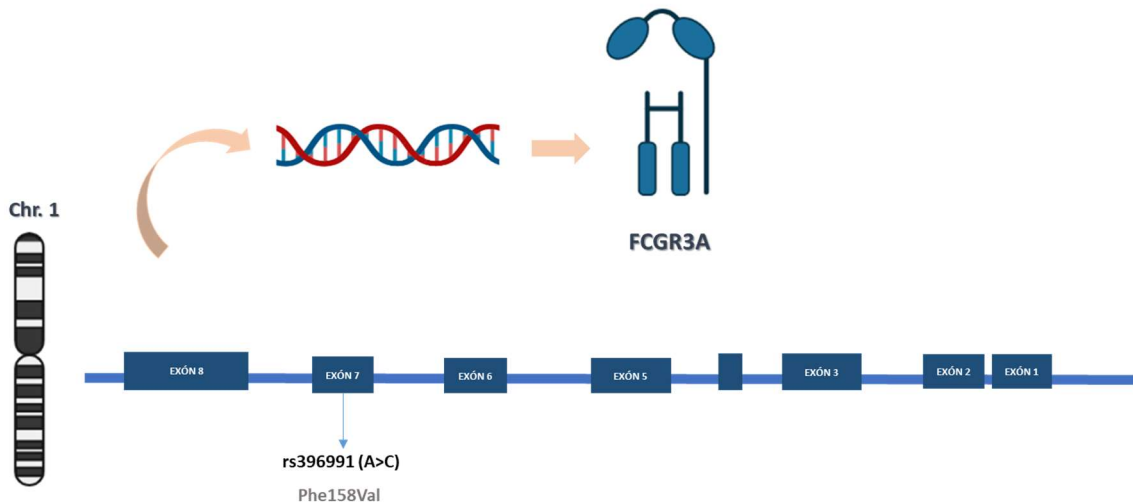


Figura 14. *Single nucleotide polymorphisms* localizados en el gen *FCGR3A*. En la figura podemos observar los exones que conforman el gen *FCGR3A* y la localización de cada uno de los SNPs estudiados, así como,

el cambio de nucleótido que se produce en cada uno de ellos. Chr, cromosoma. Phe, fenilalanina. Val, valina.



HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

3 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

La AR es una enfermedad autoinmune crónica con una etiología, en gran medida, desconocida hasta el momento, debido a la diversidad de factores que participan en ella. El nivel de desarrollo de la terapia farmacológica de la AR ha evolucionado desde las terapias más convencionales, como los FAMEsc, hasta los tratamientos biológicos (FAMEb) y las terapias farmacológicas dirigidas (FAMEsd). Sin embargo, a pesar del amplio abanico de terapias disponibles en la actualidad, el porcentaje de pacientes que no responden de forma satisfactoria al tratamiento es considerable. La respuesta insatisfactoria se traduce en un avance acelerado e irreversible de la AR en estos pacientes, lo que conlleva un detrimento de su calidad de vida, así como, un incremento del gasto sanitario para el Sistema Nacional de Salud.

Por todo ello, están en marcha investigaciones para dar luz a nuevas terapias con mayor eficacia que puedan ayudar a los pacientes no respondedores a frenar el curso de la enfermedad. Del mismo modo, la búsqueda de biomarcadores de respuesta a las terapias existentes puede ayudar a optimizar los tratamientos farmacológicos a través de la medicina personalizada. Hablamos de biomarcadores clínicos, bioquímicos y genéticos. Numerosos estudios sobre FAMEb han puesto de relieve la influencia de la edad de inicio de la terapia, la duración de la enfermedad o el número de FAMEb previos como factores que influyen en la respuesta al tratamiento. Otros marcadores bioquímicos, como VSG, PCR, FR o ACPA, también se han apuntado como posibles predictores de respuesta a TBs. Del mismo modo, diferentes polimorfismos genéticos, implicados en la ruta de acción de estos fármacos, han resultado asociados a la respuesta a TNFi, TCZ o RTX, entre otros.

En el caso de ABA, se han asociado con su respuesta algunas variables clínicas (TB previas) y bioquímicas (FR o ACPA). Hasta ahora, ninguna variable genética ha sido asociada a la respuesta al tratamiento con ABA. Un único estudio, realizado en 32 pacientes, evaluó la asociación entre la respuesta a la terapia con ABA y SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80* y *CD86*, involucrados en el mecanismo de acción del fármaco, sin encontrar resultados significativos. Sin embargo, existen otros genes que podrían estar involucrados en la respuesta a ABA y que no han sido evaluados, como puede ser *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A*. Además, ningún estudio, hasta el momento, ha evaluado de forma conjunta la asociación de marcadores clínicos, bioquímicos y genéticos con la respuesta a ABA.

Por consiguiente, se plantea la hipótesis de que SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A*, así como, variables clínicas y bioquímicas, pueden actuar como potenciales biomarcadores de respuesta al tratamiento con ABA, en pacientes diagnosticados de AR.



OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Evaluar la influencia de SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A*, factores clínicos y bioquímicos, como marcadores predictores de la respuesta al tratamiento con ABA (respuesta EULAR, LDA y remisión), tras 6 y 12 meses, en pacientes diagnosticados de AR.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar los SNPs **rs3087243** (*CTLA4*), **rs231775** (*CTLA4*), **rs5742909** (*CTLA4*), **rs57271503** (*CD80*), **rs1599795** (*CD80*), **rs9289131** (*CD80*), **rs1129055** (*CD86*), **rs2715267** (*CD86*), **rs9831894** (*CD86*), **rs9872483** (*CD86*), **rs3116496** (*CD28*), **rs1801274** (*FcGR2A*) y **rs396991** (*FcGR3A*) en pacientes tratados con ABA.
- Medir la efectividad de ABA según la respuesta EULAR, LDA y remisión, en función del DAS28, a los 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento, a través de parámetros bioquímicos (PCR, VSG) y físicos (NAD, NAT, EVAP, HAQ) en los pacientes tratados con ABA.
- Evaluar la influencia de las variables independientes: sexo, tabaquismo, edad de diagnóstico de AR, edad de inicio de tratamiento con ABA, años con AR sin ABA, edad de inicio de ABA, duración del tratamiento con ABA, vía de administración del fármaco, número de FAMEb previos, FAMEb previos, duración del tratamiento con FAMEb previos (meses), FAMEsc (MTX y LFN) y GC concomitantes, monoterapia con ABA, positividad de FR y ACPA, y, niveles basales de DAS28, NAT, NAD, EVAP, PCR, VSG y HAQ; con la efectividad del tratamiento, es decir, respuesta EULAR, LDA y remisión, en función del DAS28, tras 6 y 12 meses desde el inicio de ABA.
- Evaluar la asociación existente entre los genotipos obtenidos de los SNPs analizados y los parámetros determinantes de la efectividad del ABA.



MATERIAL Y MÉTODOS

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo.

5.2 Declaración ética

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, bajo la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) (**Anexo 1**). Los sujetos participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado para la recogida y análisis genético de las muestras de saliva, y su donación al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (**Anexo 2**) y recibieron una hoja de información sobre el proyecto (**Anexo 3**). La identificación de las muestras se realizó con una codificación alfanumérica.

5.3 Población y ámbito de estudio

Pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con ABA.

5.4 Alcance geográfico y temporal

El estudio incluyó 120 pacientes diagnosticados de AR moderada-grave en tratamiento con ABA entre 2009 y 2019 en los Servicios de Reumatología y Farmacia del HUVN.

5.5 Criterios de inclusión

- Pacientes caucásicos.
- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de AR moderada/grave, según los criterios de clasificación de la ACR.
- Pacientes tratados con ABA IV (en función del peso: 500 mg (< 60 kg); 750 mg (60-100 kg); 1.000 mg (>100 kg) en las semanas 0, 2, 4 respectivamente, y cada 4 semanas posteriormente a igualdad de dosis (cada vial contiene 50 mg)); o SC (125 mg/semana), que se encuentren en tratamiento durante el periodo del estudio, o que hayan estado previamente en tratamiento con ABA.
- Periodo de seguimiento de, al menos, 6 meses desde el inicio de la terapia con ABA.

- Pacientes que aceptaron participar de forma voluntaria en el estudio y firmaron el consentimiento informado de acuerdo con la *Ley 14/2007 de Aceptación de Investigación Biomédica*.

5.6 Criterios de exclusión

- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.
- Pacientes diagnosticados de tuberculosis, o prueba de Mantoux positiva.
- Pacientes con infecciones activas conocidas.

5.7 Variables

5.7.1 Variables dependientes o de respuesta

5.7.1.1 Medidas de la actividad de la AR

La variable utilizada para medir la actividad de la enfermedad fue el **DAS28**. El DAS28 es un índice que tiene en cuenta el conteo de las articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas del paciente (NAT), la VSG, en el momento actual, y, la EVAP (0 - 100). Se trata de una variable cuantitativa nominal. Esta variable fue recogida a partir de las historias clínicas de los pacientes en las revisiones correspondientes a los meses 0, 6 y 12 desde el inicio de la terapia con ABA, de acuerdo con los datos recogidos por el reumatólogo.

Siguiendo las recomendaciones de la EULAR 2019, la variable cuantitativa DAS28 se utilizó para la obtención de la evaluación de la respuesta al tratamiento con ABA. Se transformó el DAS28 en una variable cualitativa ordinal, que toma las siguientes categorías de actividad:

- **Respuesta EULAR:** satisfactoria ($DAS28 < 3.2$) o insatisfactoria ($DAS28 \geq 3.2$).
- **LDA:** $2.6 \leq DAS28 \leq 3.2$
- **Remisión:** $DAS28 < 2.6$

Por consiguiente, la evaluación de la respuesta al tratamiento con ABA se realizó utilizando tres variables dependientes: respuesta EULAR, LDA y remisión, tras 0, 6 y 12 meses de terapia con ABA.

5.7.2 Variables independientes

5.7.2.1 Variables sociodemográficas

- **Edad de diagnóstico de AR.** Edad del paciente a la fecha del diagnóstico de la enfermedad. Variable cuantitativa continua.
- **Edad de inicio de ABA.** Edad del paciente a la fecha de inicio de tratamiento con ABA. Variable cuantitativa continua.
- **Sexo (H/M).** Variable cualitativa nominal.
- **Tabaquismo.** Variable cualitativa nominal que toma los valores de: fumador/ex fumador/no fumador.

Estas variables se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos recogidos por el reumatólogo.

5.7.2.2 Medidas bioquímicas y biológicas

- **FR.** Variable cualitativa nominal que toma los valores de negativo (-) (FR=1.4 - 14 UI/mL); y, positivo (+) (FR>14 UI/mL).
- **ACPA.** Variable cualitativa nominal que toma los valores de negativo (-) (ACPA=0 - 3 UI/mL), y positivo (+) (ACPA>3 UI/mL).
- **PCR.** Variable cuantitativa continua. (Valores normales: 0 - 5 mg/L).
- **VSG.** Variable cuantitativa continua. (Valores normales: 1-10 mm/H).

Los valores de FR, ACPA, PCR y VSG se obtuvieron a partir de las analíticas realizadas a los pacientes a los 0, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento con ABA.

5.7.2.3 Medidas físicas

- **NAD.** Conteo de articulaciones dolorosas del paciente, de un total de 28 articulaciones examinadas. Variable cuantitativa continua. Toma valores de 0-28.
- **NAT.** Conteo de articulaciones inflamadas o tumefactas del paciente, de un total de 28 articulaciones examinadas. Variable cuantitativa continua. Toma valores de 0-28.

- **EVAP.** Valoración de la actividad por parte del paciente. Variable cuantitativa continua. Toma valores de 0 - 100.
- **HAQ.** Evaluación de las actividades diarias del paciente. Variable cuantitativa continua.

Estos parámetros fueron recogidos a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos recogidos por el reumatólogo.

5.7.2.4 Variables clínicas

- **Duración de la enfermedad (años).** Desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia con ABA. Variable cuantitativa continua.
- **FAMEsc concomitantes.** Variable cualitativa nominal. Se tendrán en cuenta la administración de otros FAMEsc (MTX, LFN y ninguno).
- **GC concomitantes.** Dos categorías: administración de GC o no administración de GC junto a ABA. Variable cualitativa nominal.
- **Monoterapia.** Dos categorías: administración de ABA en monoterapia (sí monoterapia); o, administración de ABA con fármacos concomitantes (FAMEsc o GC) (no monoterapia).
- **Número de FAMEb previos.** Número de tratamiento con FAMEb previos a la administración de ABA. Variable cuantitativa continua.
- **FAMEb previos.** Tres categorías: bionave (sin FAMEb previos a ABA), un FAMEb (tratamiento con un FAMEb previo a ABA), dos FAMEb (tratamiento con dos FAMEb previos a ABA), tres o más FAMEb (tratamiento con tres o más FAMEb previos a ABA). Variable cualitativa nominal.
- **Duración de tratamientos con FAMEb previos (meses).** Variable cuantitativa continua.

Estas variables se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos recogidos por el reumatólogo. Los datos faltantes en la historia clínica se recogieron mediante entrevista personal con los pacientes.

5.7.2.5 Variables farmacoterapéuticas

- **Tiempo de administración de ABA (meses).** Duración del tratamiento con ABA. Variable cuantitativa continua.

- **Vía de administración de ABA.** Dos categorías: IV y SC. Variable cualitativa nominal.

Estos parámetros fueron recogidos a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos recogidos por el reumatólogo y el farmacéutico hospitalario encargado de la unidad de pacientes externos.

5.7.2.6 Variables genéticas

- **Estatus de los marcadores genéticos.** Variable cualitativa ordinal que toma los valores Homocigoto AA/Homocigoto aa/Heterocigoto Aa.

Las variables genéticas fueron obtenidas a partir de los análisis de detección de SNPs realizados en la unidad de farmacogenética del servicio de farmacia del HUVN.

5.7.2.6.1 Extracción y purificación de ADN

Las muestras de saliva se recogieron en hisopos bucales (Kit OCR-100). La extracción de ADN se realizó utilizando el kit de extracción *QIAamp DNA Mini (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania)*, siguiendo las especificaciones proporcionadas por el fabricante para la purificación de ADN a partir de saliva y se almacenó a -40°C. La concentración y la pureza del ADN se midieron con el espectrofotómetro de UV *NanoDrop 2000* mediante la relación de absorbancia a 260/280 y 260/230.

5.7.2.6.2 Análisis de polimorfismos genéticos mediante *Real Time PCR*

La identificación de genotipos de los SNPs *CTLA4 G>A (rs3087243)*, *CTLA4 A>G (rs231775)*, *CTLA4 C>T (rs5742909)*, *CD80 G>A (rs57271503)*, *CD80 T>A (rs1599795)*, *CD80 C>T (rs9289131)*, *CD86 G>A (rs1129055)*, *CD86 G>A (rs2715267)*, *CD86 A>C (rs9831894)*, *CD86 A>C (rs9872483)*, *CD28 T>C (rs3116496)*, *FcGR2A A>C (rs1801274)* y *FcGR3A A>C (rs396991)* se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (*Real Time PCR*) con sondas TaqMan™ específicas de alelo. Los assay ID utilizados se muestran en la **Tabla 4**. La técnica y el análisis se llevaron a cabo en el Applied Biosystem StepOne Real Time PCR System (*ABI Applied Biosystems, 7300 Real-Time PCR System, Foster City, CA, USA*). Las sondas TaqMan™ son reactivos fluorogénicos que utilizan la actividad 5'nucleasa de la *Taq* polimerasa del ADN, de tal forma, que son capaces de detectar un producto específico a medida que se acumula durante los distintos ciclos de la PCR. Los reactivos TaqMan™ contienen sondas con diferentes fluorocromos notificadores específicos para cada alelo en el extremo 5', y apantalladores no fluorescentes en el extremo 3'. El fluorocromo VIC se encuentra unido en el extremo 5' de la sonda del alelo 1,

mientras que el fluorocromo FAM está unido al extremo 5' de la sonda del alelo 2. El apantallador hace que se reduzca la fluorescencia que emite el fluorocromo, mientras que la sonda se encuentra intacta, mediante FRET (*Transferencia de energía de resonancia de Förster*). En el caso de que la sonda encuentre su diana de actuación, hibrida de manera específica con su secuencia complementaria situada entre el cebador directo y el reverso, y se rompe debido a la actividad 5' nucleasa de la enzima *AmpliTaq Gold DNA polimerasa*, durante el proceso de extensión del ADN. Esto hace que se separe el fluorocromo notificador del apantallador, aumentando la señal de fluorescencia del fluorocromo correspondiente. Asimismo, se produce la separación de la sonda de la cadena diana, permitiendo la extensión del cebador hasta el final de la cadena molde. En cada ciclo se separan más moléculas de fluorocromo notificador de sus respectivas sondas, por lo que se va produciendo un aumento progresivo de la intensidad de fluorescencia, proporcional a la cantidad de amplicón producido. En función del genotipo que tengamos en el ADN, emitirá fluorescencia el fluorocromo VIC (alelo 1), el fluorocromo FAM (alelo 2), o ambos (heterocigosidad).

Las condiciones utilizadas para llevar a cabo la reacción de PCR fueron las siguientes: se inició el proceso con la desnaturalización a 95°C durante 10 minutos, a continuación, se aplicaron 40 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 15 segundos y anillado/extensión a 60°C durante 60 segundos.

Tabla 4. Características de los SNPs utilizados y metodología de análisis.

Gen	SNP	Alelos	Consecuencia genética	Assay ID	Técnica de genotipado
CTLA4	rs3087243	G>A	Variante downstream	C__3296043_10	TaqMan
	rs231775	A>G	Variante missense	C__2415786_20	TaqMan
	rs5742909	C>T	Variant upstream	C__27834180_10	TaqMan
CD80	rs57271503	G>A	Variación 3' UTR	C__387937_10	TaqMan
	rs1599795	T>A	Variación 3' UTR	C__11311800_10	TaqMan
	rs9289131	C>T	Variación intrónica	C__30122910_20	TaqMan
CD86	rs1129055	G>A	Variante missense	C__7504226_10	TaqMan
	rs2715267	G>T	Variación intrónica	C__26193522_10	TaqMan
	rs9831894	A>C	Variación intrónica	C__56422_10	TaqMan
	rs9872483	A>G	Variación intrónica	-	TaqMan
CD28	rs3116496	T>C	Variación intrónica	C__25922478_10	TaqMan
FcGR2A	rs1801274	A>G	Variante missense	C__9077561_20	TaqMan
FcGR3A	rs396991	A>C	Variante missense	C__25815666_10	TaqMan

CTLA4, Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. SNP, Polimorfismo de un solo nucleótido. FcGR2A, Receptor de la fracción Fc de IgG IIa. FcGR3A, Receptor de la fracción Fc de IgG IIIa. UTR: Región no traducida.

5.8 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó con los software *R 3.5.1* y *PLINK*²³¹⁻²³³. Las variables cuantitativas se expresaron como la media \pm desviación estándar (sd) para aquellas que cumplían la normalidad, y como la mediana (p50) y los percentiles (p25 y p75) para las variables que no seguían una distribución normal. La normalidad se comprobó a través del Test de Shapiro-Wilks.

El análisis bivalente entre la respuesta terapéutica (respuesta EULAR, LDA y remisión) y las variables sociodemográficas, clínicas y genéticas se realizó mediante el Test de chi-cuadrado de Pearson, o, aplicando el Test exacto de Fisher para las variables cualitativas. Para los datos cuantitativos se aplicó el Test de la t-Student a aquellas variables que cumplían la normalidad. El Test de Mann-Whitney se aplicó para las variables no normales. La probabilidad de 0.05 o menor fue considerada como estadísticamente significativa. Las odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}) se calcularon mediante regresión logística binaria.

La variable “haplotipos *FcGR2A/FcGR3A* de baja afinidad” se analizó como una variable cuantitativa. Los alelos considerados de baja afinidad para los polimorfismos estudiados fueron

FcGR2A rs1801274-G (*FCGR2A*-p.131Arg) y *FcGR3A* rs396991-A (*FCGR3A*-p.158Phe), mientras que *FcGR2A* rs1801274-A (*FCGR2A*-p.131His) y *FcGR3A* rs396991-C (*FCGR3A*-p.158Val) son alelos de alta afinidad. La transformación desde una variable categórica a una variable cuantitativa se hizo asignando una puntuación a cada alelo. A los alelos *FcGR2A* rs1801274-A y *FcGR3A* rs396991-C, de alta afinidad, se les asignó el valor 0 a cada uno de ellos; mientras que, a los alelos de baja afinidad *FcGR2A* rs1801274-G y *FcGR3A* rs396991-A se les asignó el valor 1. Como cada paciente presenta cuatro alelos, dos alelos para cada polimorfismo, la puntuación asignada fue de 0 hasta 4, donde 0 significaba ausencia de alelos de baja afinidad (AACC) y 4 significaba la presencia de cuatro alelos de baja afinidad (GGAA).

El análisis multivariante (regresión logística o lineal) se utilizó para el cálculo de las OR y el IC_{95%} para los potenciales factores de pronóstico respuesta EULAR, LDA y remisión. La selección de las variables incluidas en el modelo multivariante se hizo siguiendo la técnica de “pasos hacia atrás”, considerando como criterio de entrada un valor de $P < 0.05$. Al igual que en el análisis bivariante, para cada variable independiente se calcularon la OR y el IC_{95%}. La bondad del ajuste para cada modelo se analizó a través del Test de Hosmer-Lemeshow y la prueba ómnibus sobre los coeficientes. Además, se calculó el coeficiente r^2 de Cox-Snell y Nagelkerke. La probabilidad de 0.05 o menor fue considerada como estadísticamente significativa.

Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg y las frecuencias de haplotipos, y se calculó Lewontin's D prime (D') y el coeficiente de disequilibrio de ligamiento (r^2). El disequilibrio de ligamiento (LD) para cada polimorfismo se calculó a través del programa de análisis de asociación del genoma *PLINK*²³⁴. El análisis de las frecuencias de haplotipos y su asociación con las respuestas analizadas en el estudio se desarrolló con los programas *HaploView* y *SNPstats*, aplicaciones web para el análisis de estudios de asociación²³⁵⁻²³⁹.



RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Un total de 120 pacientes fueron incluidos en el estudio, recibiendo como tratamiento ABA. Los datos clínicos y sociodemográficos se muestran en la **Tabla 5**. Del total de pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con ABA, el 74.17% (89/120) mujeres con una mediana de duración de la enfermedad de 24 [9-21] años, y con edad media de diagnóstico 45.15 ± 13.72 años, en su mayoría no fumadores (73.33% [88/120]). Todos los pacientes fueron tratados con otros FAMEb previos durante una mediana de 36 [24-72] meses, la mediana de FAMEb previos administradas fue de 2 [1-3]. El 12.50% (15/120) de los pacientes fueron bionave para ABA, el 25.83% (31/120) habían estado en terapia con un FAMEb previo, el 28.33% (34/120) con dos FAMEb previos y el 33.33% (40/120) con tres o más FAMEb previos. La edad media de inicio de ABA fue de 56.63 ± 13.03 años, y la mediana de la duración de tratamiento con ABA fue de 24 [14.75-44.25] meses. La administración de ABA fue sc en el 56.67% (68/120) de los pacientes, mientras que el 5.83% (7/120) recibieron tratamiento con ABA en monoterapia durante el periodo de estudio. El 35% (42/120) y el 85% (102/120) recibieron MTX y GC concomitantes, respectivamente. El 80% (96/120) de los pacientes presentaron FR positivo; mientras que el 70.83% (85/120) de los pacientes fueron positivos para ACPA. La puntuación media de DAS28 al inicio de ABA fue de 4.70 ± 1.43 . Los valores basales de EVAP, PCR, VSG y HAQ se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características demográficas, clínicas y bioquímicas de los 120 pacientes diagnosticados de AR y tratados con ABA.

VARIABLES	NIVEL INICIAL		
	N	(%)	Media +/- sd
Sexo	120		
Hombre	31	25.83	-
Mujer	89	74.17	-
Tabaco			
Fumador	18	15.00	-
Ex fumador	14	11.67	-
No fumador	88	73.33	-
Edad diagnóstico AR	120	-	45.15±13.72
Años AR	120	-	24 (9-21)
Edad inicio ABA	120	-	56.63±13.03
Tiempo ABA	120	-	24.00 (14.75-44.25)
ADM			
Sc	68	56.67	-
Iv	52	43.33	-
FAMEsc concomitantes			
MTX	42	35.00	-
LFN	14	11.67	-
ninguno	64	53.33	-
GC concomitantes			
No	18	15	-
Si	102	85	-
Monoterapia			
No	113	94.17	-
Si	7	5.83	-
Número FAMEb previos	120	-	2 (1-3)
Duración FAMEb previos	120	-	36 (24-72)
FAMEb previos			
Bionaive	15	12.50	-
1 FAMEb	31	25.83	-
2 FAMEb	34	28.33	-
3 o más FAMEb	40	33.33	-

Tabla 5. (Continúa)

VARIABLES	NIVEL INICIAL		
	N	(%)	Media +/- sd
Razón suspensión ABA			
Fallo primario	25	20.83	-
Fallo secundario	12	10.00	-
RA	6	5.00	-
No suspension	77	64.17	-
FR			
Neg	24	20	-
Pos	96	80	-
ACPA			
Neg	35	29.17	-
Pos	85	70.83	-
DAS28 basal	120	-	4.70±1.43
NAD basal	120	-	6 (3-10)
NAT basal	120	-	3 (0-6)
EVAP	120	-	70 (50-80)
PCR basal	120	-	2 (1-4)
VSG basal	120	-	22 (10-38)
HAQ basal	120	-	1.75 (1.00- 2.00)
<p>ABA, Abatacept. ACPA, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. AR, artritis reumatoide. DAS28, 28-joints Disease Activity Score. EVAP, escala visual analógica del paciente. FAMEb, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos. FAMEsc, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales. FR, factor reumatoide. GC, glucocorticoides. HAQ, Health Assessment Questionnaire score. iv, intravenoso. LFN, leflunomida. MTX, metotrexato. NAD, número de articulaciones dolorosas. NAT, número de articulaciones tumefactas. p₂₅, percentil 25. p₅₀, percentil 50. p₇₅, percentil 75. PCR, proteína C reactiva. sc, subcutáneo. SD, desviación estándar. VSG, velocidad de sedimentación globular.</p> <p>Las variables cualitativas aparecen representadas por un número (porcentaje, %). Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal aparecen representadas como media ± SD. Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal aparecen representadas como p₅₀ (p₂₅ - p₇₅).</p>			

6.2 Efectividad clínica de ABA

La efectividad global de ABA se evaluó en 120 (93.75%) y 105 (82.03%) pacientes, tras 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente (**Tabla 6**). El 20.83% (25/120) de los pacientes presentaron fallo primario a ABA, y el 10% (12/120) presentaron fallo secundario. Únicamente

el 5% (6/120) de los pacientes presentaron reacción adversa a ABA, siendo en su mayoría la aparición de herpes zoster (**Tabla 5**).

Transcurridos 6 meses de terapia con ABA, el 31.67% (38/120) de los individuos mostraron una respuesta EULAR satisfactoria, el 20% (24/120) alcanzaron la LDA y el 15% (18/120) entraron en fase de remisión de la enfermedad. Asimismo, tras 12 meses de terapia con ABA, el 45.71% (48/105) de los sujetos mostraron respuesta EULAR satisfactoria, el 22.86% (24/105) presentaron LDA y el 27.62% (29/105) consiguieron la remisión de la AR.

De la misma forma, se evaluó la efectividad del tratamiento con ABA clasificando a los pacientes en función de los FAMEb previos que les habían sido administrados. De este modo, en pacientes bionave para ABA, la respuesta EULAR fue satisfactoria en el 53.33% (8/15) de los casos tras 6 meses de tratamiento y aumentó al 78.57% (11/14) tras 12 meses de tratamiento. La LDA fue del 33.33% (5/15) tras 6 meses de tratamiento con ABA, y del 21.43% (3/14) tras 12 meses de tratamiento con ABA; mientras que el 20% (3/15) de los pacientes alcanzaron la remisión tras 6 meses de tratamiento con ABA, aumentando hasta el 64.29% (9/14) tras 12 meses con ABA. En cambio, en el grupo de pacientes que habían tenido tres o más FAMEb previos, el 27.5% (11/40) presentaron respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses, aumentando al 50% (16/32) tras 12 meses con ABA. La LDA fue alcanzada por el 20% (8/40) y 25% (8/32) de los pacientes, tras 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente. Por último, únicamente el 10 % (4/40) de los pacientes consiguieron la remisión tras 6 meses con ABA, que aumentó al 21.88% (7/32) tras 12 meses de tratamiento con ABA. Todos estos resultados se encuentran detallados en las **Tablas 7-8**.

Tabla 6. Efectividad clínica global del tratamiento con ABA en 120 pacientes diagnosticados de AR tras 6 y 12 meses de tratamiento.

EFECTIVIDAD GLOBAL DE ABATACEPT TRAS 6 Y 12 MESES TRATAMIENTO				
VARIABLE RESPUESTA	6 MESES		12 MESES	
	N	%	N	%
Respuesta EULAR				
Satisfactoria (DAS28<3.2)	38	31.67	48	45.71
Insatisfactoria (DAS28≥3.2)	82	68.33	57	54.29
LDA (2.6≤DAS28≤3.2)	24	20	24	22.86
Remisión (DAS28<2.6)	18	15	29	27.62

DAS28, 28-joints Disease Activity Score; LDA, low activity Disease.

Tabla 7. Efectividad clínica de ABA en función del número de FAMEb previos tras 6 meses de tratamiento con ABA.

EFECTIVIDAD ABATACEPT 6 MESES TRATAMIENTO									
VARIABLE RESPUESTA	Bionaive		1 FAMEb		2 FAMEb		3 o más FAMEb		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Respuesta EULAR									
Satisfactoria (DAS28<3.2)	8	53.33	10	32.26	9	26.47	11	27.5	
Insatisfactoria (DAS28≥3.2)	7	46.67	21	67.74	25	73.53	29	72.5	
LDA (2.6≤DAS28≤3.2)	5	33.33	5	16.13	6	17.65	8	20	
Remisión (DAS28<2.6)	3	20	6	19.35	5	14.71	4	10	

DAS28, 28-joints Disease Activity Score; FAMEb, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; LDA, low activity Disease.

Tabla 8. Efectividad clínica de ABA en función del número de FAMEb previos tras 12 meses de tratamiento con ABA.

EFECTIVIDAD ABATACEPT 12 MESES TRATAMIENTO									
VARIABLE RESPUESTA	Bionaive		1 FAMEb		2 FAMEb		3 o más FAMEb		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Respuesta EULAR									
Satisfactoria (DAS28<3.2)	11	78.57	11	39.29	10	32.26	16	50.00	
Insatisfactoria (DAS28≥3.2)	3	21.43	17	60.71	21	67.74	16	50.00	
LDA (2.6≤DAS28≤3.2)	3	21.43	6	21.43	7	22.58	8	25.00	
Remisión (DAS28<2.6)	9	64.29	6	21.43	7	22.58	7	21.88	

DAS28, 28-joints Disease Activity Score; FAMEb, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; LDA, low activity Disease.

6.3 Distribución de genotipos

Todos los polimorfismos genéticos estudiados cumplen el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) entre la heterocigosidad esperada y la encontrada (**Tabla 9**). El LD y los valores de R^2 se muestran en la **Tabla 10**, y la **Figura 15** muestra el gráfico para el LD. Los polimorfismos *CTLA4* rs3087243 y *CTLA4* rs231775 ($R^2=0.305090$; $D'=0.841882$), así como *CD80* rs1599795 y *CD80* rs9289131 ($R^2=0.747956$; $D'=1$) se encuentran en desequilibrio de ligamiento (**Tabla 10**).

Todos los SNPs incluidos en el estudio presentan frecuencias de alelo menor (MAF) mayor del 1% y ninguno de ellos ha sido excluido del estudio (**Tabla 11**).

Tabla 9. Equilibrio de Hardy-Weinberg para los SNPs incluidos en el estudio.

Chr	SNP	Gen	Alelo menor	Alelo mayor	Contaje Genotipos	Heterocigosidad observada	Heterocigosidad esperada	p-valor
1	rs1801274	FcGR2A	G	A	31/56/41	0.4375	0.4969	0.212
1	rs396991	FcGR3A	C	A	23/72/33	0.5625	0.4969	0.158
2	rs3087243	CTLA4	G	A	33/59/36	0.4609	0.4997	0.380
2	rs5742909	CTLA4	T	C	2/26/100	0.2031	0.2069	0.679
2	rs231775	CTLA4	G	A	9/61/58	0.4766	0.4267	0.220
2	rs3116496	CD28	C	T	6/48/74	0.375	0.3589	0.805
3	rs57271503	CD80	A	G	3/33/92	0.2578	0.2583	1.000
3	rs1599795	CD80	A	T	7/33/88	0.2578	0.2998	0.135
3	rs9289131	CD80	T	C	10/42/76	0.3281	0.3671	0.231
3	rs1129055	CD86	A	G	12/57/59	0.4453	0.4326	0.839
3	rs2715267	CD86	G	T	22/56/50	0.4375	0.4761	0.357
3	rs9831894	CD86	C	A	10/54/64	0.4219	0.4110	0.833
3	rs9872483	CD86	G	A	2/27/99	0.2109	0.2129	1.000

Chr, cromosoma. CTLA4, Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. FcGR2A, Receptor de la fracción Fc de IgG IIa. FcGR3A, Receptor de la fracción Fc de IgG IIIa. SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

Tabla 10. Desequilibrio de ligamiento de los SNPs estudiados.

Chr	BP	SNP	Gen	Chr	BP	SNP	Gen	R ²	D
2	203874196	rs3087243	CTLA4	2	203867991	rs231775	CTLA4	0.305090	0.841882
3	119525008	rs1599795	CD80	3	119516007	rs9289131	CD80	0.747956	1

BP, posición física (pares de bases). Chr, cromosoma. CTLA4, Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

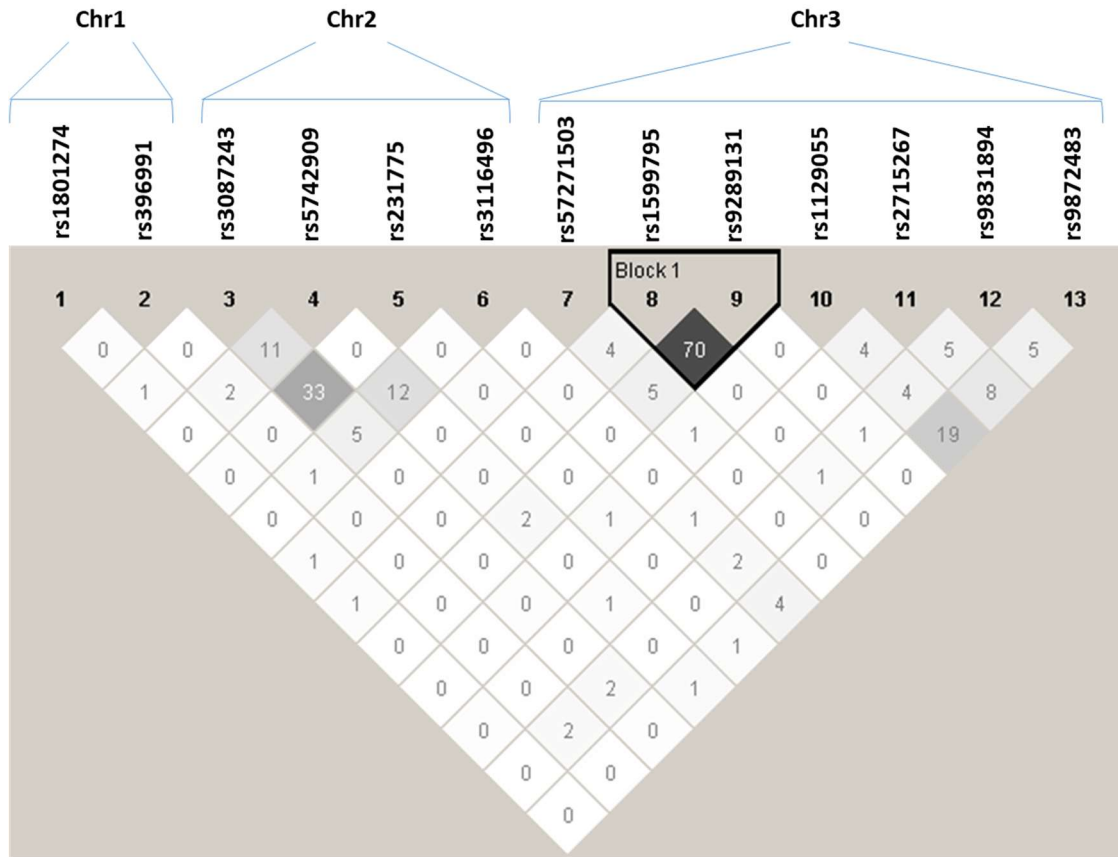


Figura 15. Diagrama esquemático de LD para los SNPs estudiados. En la figura aparecen representados los bloques de LD de los 13 SNPs estudiados en los genes *FcGR2A*, *FcGR3A*, *CTLA4*, *CD28*, *CD80* y *CD86*. El LD se muestra con el valor de R^2 (*100) en la intersección de las diagonales de cada SNP. Los cuadros en color blanco indican $R^2=0$, en gris $0 < R^2 < 1$ (de menor a mayor tonalidad) y en negro $R^2=1$. En la parte superior de la figura aparecen los cromosomas a los que pertenece cada SNP. El bloque de haplotipos delineado en color negro indica aquellos que se encuentran en LD alto según el algoritmo de Gabriel et al., Science, 2002.

Tabla 11. Frecuencias de alelo menor para los SNPs estudiados.

Chr	SNP	Gen	Alelo menor	Alelo mayor	MAF
1	rs1801274	<i>FcGR2A</i>	G	A	0.4609
1	rs396991	<i>FcGR3A</i>	C	A	0.4609
2	rs3087243	<i>CTLA4</i>	G	A	0.4883
2	rs5742909	<i>CTLA4</i>	T	C	0.1172
2	rs231775	<i>CTLA4</i>	G	A	0.3086
2	rs3116496	<i>CD28</i>	C	T	0.2344
3	rs57271503	<i>CD80</i>	A	G	0.1523
3	rs1599795	<i>CD80</i>	A	T	0.1836
3	rs9289131	<i>CD80</i>	T	C	0.2422
3	rs1129055	<i>CD86</i>	A	G	0.3164
3	rs2715267	<i>CD86</i>	G	T	0.3906
3	rs9831894	<i>CD86</i>	C	A	0.2891
3	rs9872483	<i>CD86</i>	G	A	0.1211

Chr, cromosoma. CTLA4: Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. FcGR2A: Receptor de la fracción Fc de IgG IIa. FcGR3A: Receptor de la fracción Fc de IgG IIIa. MAF, Frecuencia de alelo menor. SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido.

6.4 Predictores de respuesta de ABA a los 6 meses

6.4.1 Respuesta EULAR

Tras el análisis bivalente, se encontró mayor respuesta EULAR en aquellos pacientes con menor duración de la enfermedad (OR=1.05; IC_{95%}=1.01-1.11; P=.035), sin GC concomitantes (OR=4.30; IC_{95%}=1.36-14.55; P=.006), en monoterapia (OR=14.82; IC_{95%}=1.69-704.16; P=.004) y con menor tiempo de tratamiento con FAMEb previos (OR=1.01; IC_{95%}=1.01-1.02; P=.003) (**Tabla 12**). Así, la mayor duración del tratamiento con ABA mostró una tendencia a la asociación con la respuesta EULAR satisfactoria (OR=0.99; IC_{95%}=0.98-1.01; P=.067). Las variables clínicas que mostraron asociación con la respuesta EULAR satisfactoria fueron niveles menores basales de: DAS28 (OR=2.34; IC_{95%}=1.65-3.53; P<.001), NAD (OR=1.19; IC_{95%}=1.08-1.33; P<.001), NAT (OR=1.26; IC_{95%}=1.09-1.48; P<.001), EVAP (OR=1.06; IC_{95%}=1.04-1.09; P<.001), VSG (OR=1.03; IC_{95%}=1.01-1.05; P=.010) y HAQ (OR=3.13; IC_{95%}=1.72-6.05; P<.001). Los pacientes con ACPA positivos al inicio del tratamiento presentaron tendencia a respuesta EULAR satisfactoria (OR=2.28; IC_{95%}=0.84-6.93; P=.088) (**Tabla 12**).

Con respecto a las variables farmacogenéticas, se encontró asociación entre el genotipo *CTLA4* rs3087243-AG (AG vs. AA: OR=4.20; IC_{95%}=1.51-13.79; P=.023) y el alelo *CTLA4* rs3087243-G (G vs. AA: OR=3.39; IC_{95%}=1.14-12.36; P=.017) y la respuesta EULAR satisfactoria (**Tabla 15**). De la misma forma, los pacientes portadores del alelo *CTLA4* rs231775-G presentaron una mejor respuesta EULAR (G vs. AA: OR=2.68; IC_{95%}=1.12-6.84; P=.019). Asimismo, se encontró una tendencia a la asociación entre los genotipos *CTLA4* rs231775-GG (GG vs. AA: OR=3.12; IC_{95%}=0.68-13.87; P=.053), *CD80* rs1599795-AT (AT vs. AA/TT: P=.078), el alelo *CD80* rs1599795-T (T vs. AA; P=.063) y el genotipo *CD80* rs9289131-CT (CT vs. CC/TT: P=.098) y la respuesta EULAR satisfactoria. De forma similar, el genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA (AA vs. GG: OR=3.89; IC_{95%}=1.29-13.49; P=.058; G vs. AA: OR=0.43; IC_{95%}=0.19-0.96; P=.057) y su alelo *FcGR2A* rs1801274-A (A vs. GG: OR=2.73; IC_{95%}=1.02-8.71; P=.077) se encontraron cerca de la asociación con la respuesta EULAR satisfactoria (**Tabla 15**).

El análisis multivariante mostró que las variables independientes asociadas a la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de tratamiento fueron la menor duración de las TB previas (OR=1.03; IC_{95%}=1.01-1.04; P=.001), menores valores basales de DAS28 (OR=2.32; IC_{95%}=1.35-4.29; P=.004) y EVAP (OR=1.04; IC_{95%}=1.01-1.08; P=.014), y el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: OR=4.88; IC_{95%}=1.65-16.51; P=.006). Los resultados del análisis multivariante se muestran en la **Tabla 18**.

6.4.2 Baja actividad de la enfermedad (LDA)

En el análisis bivalente se encontró asociación entre la LDA y valores menores de las variables clínicas DAS28 (OR=1.48; IC_{95%}=1.07-2.09; P=.016), EVAP inicio (OR=1.03; IC_{95%}=1.01-1.05; P=.002) y HAQ inicio (OR=2.01; IC_{95%}=1.06-3.99; P=.051) (**Tabla 13**). Cabe destacar que se encontró una tendencia a la asociación entre la menor duración de las TB previas (OR=1.01; IC_{95%}=0.99-1.02; P=.064) y la administración de ABA por vía sc (OR=2.74; IC_{95%}=0.94-9.18; P=.064) con mejores ratios de LDA.

En cuanto a las variables genéticas, el genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA se encontró asociado a la LDA (G vs. AA: OR=0.37; IC_{95%}=0.15-0.93; P=.048) (**Tabla 16**). Además, se encontró tendencia a la asociación entre el alelo *CD80* rs9289131-C (C vs. TT: P=.099) y mejores ratios de LDA.

En el análisis multivariante, la LDA se encontró asociada con un menor valor de EVAP basal (OR=1.03; IC_{95%}=1.01-1.06; P=.033) y el genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA (AA vs. G: OR=3.16; IC_{95%}=1.19-8.66; P=.022) (**Tabla 18**).

6.4.3 Remisión

La remisión de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento con ABA se vio asociada, en el análisis bivalente, a los pacientes que llevaban más tiempo de terapia con ABA (OR=0.98; IC_{95%}=0.97-0.99; P=.015), sin GC concomitantes (OR=5.16; IC_{95%}=1.39-18.58; P=.002), en monoterapia con ABA (OR=9.13; IC_{95%}=1.39-68.97; P=.001) y con menor duración de FAMEb previos (OR=1.02; IC_{95%}=1.01-1.03; P=.041) (**Tabla 14**). En cuanto a los parámetros clínicos, la remisión de la enfermedad se vio asociada con menores valores basales de DAS28 (OR=2.28; IC_{95%}=1.52-3.67; P<.001), NAD (OR=1.27; IC_{95%}=1.10-1.51; P<.001), NAT (OR=1.47; IC_{95%}=1.16-2.03; P<.001), EVAP (OR=1.05; IC_{95%}=1.03-1.08; P<.001), VSG (OR=1.06; IC_{95%}=1.02-1.12; P<.001) y HAQ (OR=3.16; IC_{95%}=1.48-7.35; P=.001) (**Tabla 14**).

En cuanto a los SNPs, los pacientes portadores del genotipo *CTLA4* rs3087243-AG (AG vs. AA: OR=8.72; IC_{95%}=1.60-163.01; P=.041) y del alelo *CTLA4* rs3087243-G (G vs. AA: OR=7.68; IC_{95%}=1.11-334.27; P=.024) presentaron mayor probabilidad de remisión en la terapia con ABA. Del mismo modo, el genotipo *CTLA4* rs231775-AG (AG vs. AA: OR=5.53; IC_{95%}=1.67-25.16; P=.019) y el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: OR=4.94; IC_{95%}=1.29-28.21; P=.010) se encontraron asociados con la remisión de la AR. Además, se encontró tendencia a la asociación entre el genotipo *CD80* rs9289131-CT (CT vs. CC/TT: OR=3.00; IC_{95%}=1.05-9.01; P=.095) y la remisión en los pacientes (**Tabla 17**).

Tras la realización del análisis multivariante, las variables independientes asociadas con la remisión de la enfermedad fueron la mayor duración de la terapia con ABA (OR=0.94; IC_{95%}=0.89-0.97; P=.002), menor duración de las TBs previas (OR=1.05; IC_{95%}=1.02-1.09; P=.006), valores menores basales de NAD (OR=2.03; IC_{95%}=1.44-3.32; P<.001) y VSG (OR=1.11; IC_{95%}=1.04-1.21; P=.007) y el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: OR=13.55; IC_{95%}=2.42-119.93; P=.007) (**Tabla 18**).

6.5 Predictores de respuesta de ABA a los 12 meses

6.5.1 Respuesta EULAR

En el análisis bivalente, se encontró mejor respuesta EULAR en aquellos pacientes sin GC concomitantes (OR=4.35; IC_{95%}=1.19-20.01; P=.014), que fueron tratados en monoterapia (OR=7.86; IC_{95%}=1.29-154.13; P=.028) y que fueron bionave para ABA (OR=7.70; IC_{95%}=1.92-40.08; P=.028) (**Tabla 12**). Asimismo, se encontró una tendencia a la asociación entre el sexo masculino (OR=2.23; IC_{95%}=0.87-5.89; P=.063), la menor duración de la AR (OR=1.05; IC_{95%}=0.99-

1.10; $P=.064$) y la menor duración de la terapia con FAMEb previos ($OR=1.01$; $IC_{95\%}=0.99-1.02$; $P=.071$) y la respuesta EULAR satisfactoria. En cuanto a las variables clínicas, la respuesta EULAR satisfactoria se encontró asociada con menores valores basales de DAS28 ($OR=1.47$; $IC_{95\%}=1.09-2.03$; $P=.013$), NAD ($OR=1.06$; $IC_{95\%}=0.98-1.15$; $P=.026$), EVAP ($OR=1.05$; $IC_{95\%}=1.03-1.08$; $P<.001$) y HAQ ($OR=2.51$; $IC_{95\%}=1.42-4.71$; $P=.002$) (**Tabla 12**).

En cuanto a las variables farmacogenéticas, el genotipo *CTLA4* rs3087243-AG (AG vs. AA: $OR=3.69$; $IC_{95\%}=1.41-10.39$; $P=.016$) y del alelo *CTLA4* rs3087243-G (G vs. AA: $OR=2.70$; $IC_{95\%}=1.09-7.21$; $P=.045$) presentaron mayor probabilidad de respuesta EULAR satisfactoria en la terapia con ABA. Del mismo modo, el genotipo *CTLA4* rs231775-GG (GG vs. AA: $OR=7.61$; $IC_{95\%}=1.53-56.80$; $P=.004$, A vs. GG: $OR=0.25$; $IC_{95\%}=0.04-1.17$; $P=.083$) y el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: $OR=3.65$; $IC_{95\%}=1.51-9.25$; $P=.002$) se encontraron asociados con la mejor respuesta EULAR. Asimismo, los pacientes portadores del genotipo *CTLA4* rs5742909-CT (CT vs. CC: $OR=5.00$; $IC_{95\%}=1.77-16.52$; $P=.004$) y el alelo *CTLA4* rs5742909-T (T vs. CC: $OR=3.52$; $IC_{95\%}=1.21-11.32$; $P=.017$) presentaron mayor probabilidad de respuesta EULAR satisfactoria. El genotipo *CD86* rs2715267-GG (T vs. GG: $OR=0.35$; $IC_{95\%}=0.11-0.99$; $P=.049$) se encontró asociado a una mejor respuesta EULAR. Por último, se encontró una tendencia a la asociación entre el alelo *FcGR3A* rs396991-A (A vs. CC: $OR=2.47$; $IC_{95\%}=0.81-8.58$; $P=.078$) y la presencia de haplotipos *FcGR2A/FcGR3A* de baja afinidad ($OR=0.73$; $IC_{95\%}=0.49-1.06$; $P=.088$) y la respuesta EULAR satisfactoria (**Tabla 15**).

Tras la realización del análisis multivariante, las variables independientes asociadas a la respuesta EULAR satisfactoria fueron un menor valor de EVAP basal ($OR=1.06$; $IC_{95\%}=1.03-1.09$; $P<.001$), el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: $OR=4.46$; $IC_{95\%}=1.69-12.75$; $P=.003$) y el alelo *CTLA4* rs5742909-T (T vs. CC: $OR=3.75$; $IC_{95\%}=1.19-12.92$; $P=.028$) (**Tabla 18**).

6.5.2 Baja actividad de la enfermedad (LDA)

En el análisis bivalente, la LDA se vio asociada a individuos con una mayor edad de inicio de la terapia con ABA ($OR=0.96$; $IC_{95\%}=0.92-0.99$; $P=.043$), sin GC concomitantes ($OR=3.24$; $IC_{95\%}=1.04-10.14$; $P=.031$) y que estaban en monoterapia con ABA ($OR=5.20$; $IC_{95\%}=1.07-28.22$; $P=.025$). Asimismo, la mayor edad de diagnóstico de la enfermedad mostró tendencia a la asociación con la LDA ($OR=0.97$; $IC_{95\%}=0.93-1.00$; $P=.084$) (**Tabla 13**).

En cuanto a los SNPs estudiados, el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: $OR=3.70$; $IC_{95\%}=1.65-8.67$; $P=.038$), así como el genotipo *CTLA4* rs5742909-CT (CT vs. CC; $OR=4.42$; $IC_{95\%}=1.57-12.59$;

P=.009) y el alelo *CTLA4* rs5742909-T (T vs. CC: OR=3.67; IC_{95%}=1.19-11.36; P=.012) se encontraron asociados a la LDA en nuestros pacientes. Del mismo modo, el genotipo *CTLA4* rs231775-GG (GG vs. AA: OR=4.00; IC_{95%}=0.68-21.31; P=.069) y el genotipo *CD86* rs2715267-GG (T vs. GG: OR=0.38; IC_{95%}=0.13-1.17; P=.075) mostraron tendencia a la asociación con la LDA tras 12 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 16**). Además, el genotipo *FcGR2A* rs1801274-AG (AG vs. AA: OR=5.33; IC_{95%}=1.57-24.70; P=.029), el alelo *FcGR2A* rs1801274-G (G vs. AA; OR=4.57; IC_{95%}=1.43-20.48; P=.014) y la ausencia de haplotipos *FcGR2A/FcGR3A* de baja afinidad (OR=1.59; IC_{95%}=1.01-2.58; P=.044) se asociaron con LDA (**Tabla 16**).

El análisis multivariante, mostró asociación entre la LDA y los pacientes con mayor edad de inicio de ABA (OR=0.93; IC_{95%}=0.88-0.97; P=.002), sin GC concomitantes (OR=9.49; IC_{95%}=2.09-52.19; P=.005) y portadores de los alelos *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: OR=3.49; IC_{95%}=1.09-12.67; P=.042), *CTLA4* rs5742909-T (T vs. CC: OR=4.80; IC_{95%}=1.42-17.44; P=.013) y *FcGR2A* rs1801274-G (G vs. AA: OR=11.09; IC_{95%}=2.54-73.79; P=.004) (**Tabla 18**).

6.5.3 Remisión

En el análisis bivariante, los parámetros asociados con la remisión de los pacientes fueron el menor número (OR=1.56; IC_{95%}=1.06-2.37; P=.038) y la menor duración (OR=1.02; IC_{95%}=1.01-1.03; P=.002) de TBs previas (**Tabla 14**). Asimismo, los pacientes bionave, mostraron una mayor remisión frente a los que habían tomado FAMEb previos (OR=6.17; IC_{95%}=1.62-26.51; P=.012) (**Tabla 14**). Las variables clínicas asociadas a la remisión fueron menores valores de NAD basal (OR=1.09; IC_{95%}=0.99-1.21; P=.027), EVAP basal (OR=1.04; IC_{95%}=1.01-1.06; P<.001) y HAQ basal (OR=2.34; IC_{95%}=1.25-4.61; P=.006) (**Tabla 14**). De la misma forma, se encontró tendencia a la asociación entre la edad de inicio con la terapia de ABA más temprana (OR=1.03; IC_{95%}=0.99-1.06; P=.070), una mayor duración del tratamiento con ABA (OR=0.99; IC_{95%}=0.97-1.01; P=.087) y un DAS28 basal menor (OR=1.37; IC_{95%}=1.00-1.92; P=.097) (**Tabla 14**). En cuanto a las variables genéticas, el genotipo *CTLA4* rs3087243-AG (AG vs. AA; OR=2.88; IC_{95%}=0.99-9.65; P=.058) mostró tendencia a la asociación en la remisión tras 12 meses de terapia con ABA (**Tabla 17**).

En el análisis multivariante, las variables independientes asociadas con la remisión de la enfermedad fueron ser bionave cuando se inicia el tratamiento con ABA (OR=6.37; IC_{95%}=1.59-28.84; P=.011) y un menor valor de HAQ basal (OR=2.29; IC_{95%}=1.18-4.69; P=.018) (**Tabla 18**).

Tabla 12. Análisis bivariante de asociación entre la respuesta EULAR y las variables demográficas, clínicas y bioquímicas tras 6 meses de tratamiento en pacientes diagnosticados de AR.

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Respuesta EULAR	
		Satisfactoria	Insatisfactoria						Satisfactoria	Insatisfactoria
Sexo							Sexo			
Hombre	31	12 (38.70)	19 (61.30)	–	–	0.373	Hombre	30	18 (60.00)	12 (40.00)
Mujer	89	26 (29.20)	63 (70.80)				Mujer	75	30 (40.00)	45 (60.00)
Tabaco							Tabaco			
Fumador	18	6 (33.30)	12 (66.70)				Fumador	16	9 (56.20)	7 (43.80)
Ex fumador	14	6 (42.90)	8 (57.10)	–	–	0.602	Ex fumador	12	6 (50.00)	6 (50.00)
No fumador	88	26 (29.50)	62 (70.50)				No fumador	77	33 (42.90)	44 (57.10)
Edad DX	120	45.00±14.97	45.22±13.19	–	–	0.935	Edad DX	105	46.44 ± 14.64	44.44 ± 13.50
Años AR (años)	120	12.00 (7.25–18.00)	17.00 (12.00–22.00)	1.05	1.01-1.11	0.035	Años AR (años)	105	13.50 (8.00–18.50)	12.00 (7.00–17.00)
Edad inicio ABA	120	54.76±13.33	57.49 ± 12.87	–	–	0.288	Edad inicio ABA	105	56.48 ± 13.49	57.49 ± 12.87
Duración ABA (años)	120	31.50 (16.25–48.75)	23.00 (13.00–35.75)	0.99	0.98-1.01	0.067	Duración ABA (años)	105	30.50 (20.00–50.50)	16.00 (7.00–25.00)
ADM							ADM			
Sc	68	25 (36.80)	43 (63.20)	–	–	0.235	Sc	60	29 (48.30)	31 (51.70)
Iv	52	13 (25.00)	39 (75.00)				Iv	45	19 (42.20)	26 (57.80)

Tabla 12. (Continúa)

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Respuesta EULAR	
		Satisfactoria	Insatisfactoria						Satisfactoria	Insatisfactoria
FAMEsc concomit.							FAMEsc concomit.			
MTX	42	12 (28.60)	30 (71.40)	-	-	0.592	MTX	37	17 (45.90)	20 (54.10)
LFN	14	6 (42.90)	8 (57.10)				LFN	13	6 (46.20)	7 (53.80)
ninguno	64	20 (31.20)	44 (68.80)				ninguno	55	25 (45.50)	30 (54.50)
GC concom							GC concom			
No	18	11 (61.10)	7 (38.90)	4.30	1.36-14.55	0.006	No	16	12 (75.00)	4 (25.00)
Si	102	27 (26.50)	75 (73.50)	1.00	-		Si	89	36 (40.40)	53 (59.60)
Monoterapia							Monoterapia			
Si	7	6 (85.70)	1 (14.30)	14.82	1.69-704.16	0.004	Si	7	6 (85.70)	1 (14.30)
No	113	32 (28.30)	81 (71.70)	1.00	-		No	98	42 (42.90)	56 (57.10)
Número FAMEb previos	120	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	-	-	0.106	Número FAMEb previos	105	2.00 (1.00-3.00)	1.00 (0.00-3.00)
Duración FAMEb previos (meses)	120	24.00 (9.00-45.00)	48.00 (24.00-84.00)	1.01	1.01-1.02	0.003	Duración FAMEb previos (meses)	105	24.00 (9.00-51.00)	24.00 (9.00-51.00)

Tabla 12. (Continúa)

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Respuesta EULAR	
		Satisfactoria	Insatisfactoria						Satisfactoria	Insatisfactoria
FAMEb previos							FAMEb previos			
Bionaive	15	8 (53.30)	7 (46.70)				Bionaive	14	11 (78.60)	3 (21.40)
1 FAMEb	31	10 (32.30)	21 (67.70)				1 FAMEb	28	11 (39.30)	17 (60.70)
2 FAMEb	34	9 (26.50)	25 (73.50)	–	–	0.271	2 FAMEb	31	10 (32.30)	21 (67.70)
3 o más FAMEb	40	11 (27.50)	29 (72.50)				3 o más FAMEb	32	16 (50.00)	16 (50.00)
FR							FR			
Pos	96	30 (31.20)	66 (68.80)				Pos	83	37 (44.60)	46 (55.40)
Neg	24	8 (33.30)	16 (66.70)	–	–	0.844	Neg	22	11 (50.00)	11 (50.00)
ACPA							ACPA			
Pos	85	31 (36.50)	54 (63.50)	2.28	0.84-6.93		Pos	75	34 (45.30)	41 (54.70)
Neg	35	7 (20.00)	28 (80.00)	1.00	–	0.088	Neg	30	14 (46.70)	16 (53.30)
DAS28 basal	120	3.74 ± 1.47	5.14 ± 1.18	2.34	1.65-3.53	<0.001	DAS28 basal	105	4.25 ± 1.63	4.75 ± 1.63
NAD basal	120	3.00 (0.25–6.00)	8.00 (4.00–11.00)	1.19	1.08-1.33	<0.001	NAD basal	105	4.50 (2.00–8.25)	4.50 (2.00–8.25)
NAT basal	120	1.00 (0.00–3.00)	3.50 (1.00–6.00)	1.26	1.09-1.48	<0.001	NAT basal	105	1.50 (0.00–5.00)	1.50 (0.00–5.00)

Tabla 13. Análisis bivalente de asociación entre la LDA y las variables demográficas, clínicas y bioquímicas tras 6 y 12 meses de diagnóstico de AR.

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	LDA	
		Sí LDA	No LDA						Sí LDA	No LDA
Sexo							Sexo			
Hombre	31	7 (22.6)	24 (77.4)	-	-	0.795	Hombre	30	9 (30)	
Mujer	89	17 (19.1)	72 (80.9)				Mujer	75	15 (20)	
Tabaco							Tabaco			
Fumador	18	2 (11.1)	16 (88.9)	-	-	0.215	Fumador	16	5 (31.2)	
Ex fumador	14	5 (35.7)	9 (64.3)				Ex fumador	12	5 (41.7)	
No fumador	88	17 (19.3)	71 (80.7)				No fumador	77	14 (18.2)	
Edad DX	120	45.54±13.53	45.06±13.84	-	-	0.877	Edad DX	105	49.75±13.31	4
Años AR (años)	120	13.5 (6.75-21.25)	16 (10-21)	-	-	0.239	Años AR (años)	105	16 (11.75-20.5)	
Edad inicio ABA	120	55.79±12.86	56.83±13.13	-	-	0.728	Edad inicio ABA	105	61.92±11.26	5
Duración ABA (años)	120	25.5 (15.00-39.50)	24 (14.00-45.25)	-	-	0.763	Duración ABA (años)	105	31 (23.00-66.25)	
ADM							ADM			
Sc	68	18 (26.5)	50 (73.5)	2.74	0.94-9.18	0.064	Sc	60	12 (20.0)	
Iv	52	6 (11.5)	46 (88.5)	1	-		Iv	45	12 (26.7)	

Tabla 13. (Continúa)

6 MESES							12 M		
Variable predictora	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	LDA
		Sí LDA	No LDA						Sí LDA
FAMEsc concom.							FAMEsc concom.		
MTX	42	6 (14.3)	36 (85.7)	-	-	0.509	MTX	37	9 (24.3)
LFN	14	3 (21.4)	11 (78.6)				LFN	13	2 (15.4)
ninguno	64	15 (23.4)	49 (76.6)				ninguno	55	13 (23.6)
GC concom.							GC concom.		
No	18	5 (27.8)	13 (72.2)	-	-	0.371	No	16	7 (43.8)
Si	102	19 (18.6)	83 (81.4)				Si	89	17 (19.1)
Monoterapia							Monoterapia		
Si	7	2 (28.6)	5 (71.4)	-	-	0.559	Si	7	4 (57.1)
No	113	22 (19.5)	91 (80.5)				No	98	20 (20.4)
Número FAMEb previos							Número FAMEb previos		
	120	2 (1-3)	2 (1-3)	-	-	0.485		105	2 (1-3)
Duración FAMEb previos (meses)							Duración FAMEb previos (meses)		
	120	24 (11-63)	48 (24-72)	1.01	0.99-1.02	0.064		105	42 (33-60.25)

Tabla 13. (Continúa)

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	LDA	
		Sí LDA	No LDA						Sí LDA	
FAMEb previos							FAMEb previos			
Bionaive	15	5 (33.3)	10 (66.7)	-	-	0.557	Bionaive	14	3 (21.4)	
1 FAMEb	31	5 (16.1)	26 (83.9)				1 FAMEb	28	6 (21.4)	
2 FAMEb	34	6 (17.6)	28 (82.4)				2 FAMEb	31	7 (22.6)	
3 o más FAMEb	40	8 (20.0)	32 (80.0)				3 o más FAMEb	32	8 (25.0)	
FR							FR			
Pos	96	20 (20.8)	76 (79.2)	-	-	0.648	Pos	83	19 (22.9)	
Neg	24	4 (16.7)	20 (83.3)				Neg	22	5 (22.7)	
ACPA							ACPA			
Pos	85	20 (23.5)	65 (76.5)	-	-	0.208	Pos	75	17 (22.7)	
Neg	35	4 (11.4)	31 (88.6)				Neg	30	7 (23.3)	
DAS28 basal	120	4.07 ± 1.33	4.85 ± 1.42	1.48	1.07-2.09	0.016	DAS28 basal	105	4.44 ± 1.39	
NAD basal	120	6 (0.75-8)	6.5 (3-10)	-	-	0.115	NAD basal	105	5 (3-9.25)	
NAT basal	120	2 (0-3.25)	3 (0-6)	-	-	0.219	NAT basal	105	2 (0-6)	
EVAP	120	50 (30-60)	70 (50-80)	1.03	1.01-1.05	0.002	EVAP	105	60 (37.5-70)	
PCR basal	120	2.65 (1.45-4.38)	2 (1-4)	-	-	0.409	PCR basal	105	2.05 (1-3.87)	

Tabla 14. Análisis bivariante de asociación entre la remisión y las variables demográficas, clínicas y bioquímicas tras 6 y 12 meses de diagnóstico de AR.

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Remisión	
		Sí Remisión	No Remisión						Sí Remisión	No Remisión
Sexo							Sexo			
Hombre	31	7 (22.6)	24 (77.4)	-	-	0.169	Hombre	30	10 (33.3)	
Mujer	89	11 (12.4)	78 (87.6)				Mujer	75	19 (25.3)	
Tabaco							Tabaco			
Fumador	18	5 (27.8)	13 (72.2)	-	-	0.211	Fumador	16	5 (31.2)	
Ex fumador	14	1 (7.1)	13 (92.9)				Ex fumador	12	4 (33.3)	
No fumador	88	12 (13.6)	76 (86.4)				No fumador	77	20 (26)	
Edad DX	120	42.83 ± 13.53	45.56 ± 13.84	-	-	0.439	Edad DX	105	44.44 ± 15.29	49.17 ± 15.29
Años AR (años)	120	13.5 (6.75-21.25)	16 (10-21)	-	-	0.142	Años AR (años)	105	10 (7-18)	10 (7-18)
Edad inicio ABA	120	51.56 ± 12.86	57.52 ± 13.13	1.04	0.99-1.08	0.073	Edad inicio ABA	105	53.17 ± 13.77	59.17 ± 13.77
Duración ABA (años)	120	25.5 (15-39.50)	24 (14-45.25)	0.98	0.97-0.99	0.015	Duración ABA (años)	105	33 (22-55)	24 (22-55)
ADM							ADM			
Sc	68	9 (13.2)	59 (86.8)	-	-	0.609	Sc	60	19 (31.7)	
Iv	52	9 (17.3)	43 (82.7)				Iv	45	10 (22.2)	

Tabla 14. (Continúa)

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Remisión	
		Sí Remisión	No Remisión						Sí Remisión	No Remisión
FAMEsc concom.							FAMEsc concom.			
MTX	42	6 (14.3)	36 (85.7)	-	-	0.308	MTX	37	12 (32.4)	
LFN	14	4 (28.6)	10 (71.4)				LFN	13	4 (30.8)	
ninguno	64	8 (12.5)	56 (87.5)				ninguno	55	13 (23.6)	
GC concom							GC concom			
No	18	7 (38.9)	11 (61.1)	5.16	1.39-18.58	0.002	No	16	6 (37.5)	
Si	102	11 (10.8)	91 (89.2)	1	-		Si	89	23 (25.8)	
Monoterapia							Monoterapia			
Si	7	4 (57.1)	3 (42.9)	9.13	1.39-68.97	0.001	Si	7	2 (28.6)	
No	113	14 (12.4)	99 (87.6)	1	-		No	98	27 (27.6)	
Número FAMEb previos	120	2 (1-3)	2 (1-3)	-	-	0.212	Número FAMEb previos	105	1 (0-2)	
Duración FAMEb previos (meses)	120	24 (11-63)	48 (24-72)	1.02	1.01-1.03	0.041	Duración FAMEb previos (meses)	105	24 (0-36)	

Tabla 14. (Continúa)

6 MESES							12 MESES				
Variable predictora	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Remisión		
		Sí Remisión	No Remisión						Sí Remisión	No Remisión	
FAMEb previos							FAMEb previos				
Bionaive	15	3 (20)	12 (80)				Bionaive	14	9 (64.3)	5 (35.7)	
1 FAMEb	31	6 (19.4)	25 (80.6)				1 FAMEb	28	6 (21.4)	22 (78.6)	
2 FAMEb	34	5 (14.7)	29 (85.3)	-	-	0.672	2 FAMEb	31	7 (22.6)	24 (77.4)	
3 o más FAMEb	40	4 (10)	36 (90)				3 o más FAMEb	32	7 (21.9)	25 (78.1)	
FR							FR				
Pos	96	14 (14.6)	82 (85.4)				Pos	83	22 (26.5)	61 (73.5)	
Neg	24	4 (16.7)	20 (83.3)	-	-	0.798	Neg	22	7 (31.8)	15 (68.2)	
ACPA							ACPA				
Pos	85	14 (16.5)	71 (83.5)				Pos	75	21 (28)	54 (72)	
Neg	35	4 (11.4)	31 (88.6)	-	-	0.583	Neg	30	8 (26.7)	22 (73.3)	
DAS28 basal	120	3.43 ± 1.33		4.92 ± 1.42	2.28	1.52-3.67	<0.001	DAS28 basal	105	4.20 ± 1.71	
NAD basal	120	6 (0.75-8)		6.5 (3-10)	1.27	1.10-1.51	<0.001	NAD basal	105	5 (2-8)	
NAT basal	120	2 (0-3.25)		3 (0-6)	1.47	1.16-2.03	<0.001	NAT basal	105	1 (0-4)	
EVA paciente	120	50 (30-60)		70 (50-80)	1.05	1.03-1.08	<0.001	EVA paciente	105	50 (30-70)	
PCR basal	120	2.65 (1.45-4.38)		2 (1-4)	-	-	0.738	PCR basal	105	2 (1.1-4.4)	

Tabla 14. (Continúa)

6 MESES							12 MESES			
Variable predictora	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	Variable predictora	N	Remisión	
		Sí Remisión	No Remisión						Sí Remisión	No Remisión
VSG basal	120	20 (8–32.25)	24 (10–41.25)	1.06	1.02-1.12	<0.001	VSG basal	105	22 (11–32)	
HAQ basal	120	1.25 (0.79–2.00)	1.75 (1.18–2.00)	3.16	1.48-7.35	0.001	HAQ basal	105	1.20 (0.75–1.60)	

ABA, abatacept; ACPA, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; ADM, administración; AR, artritis reumatoide; DAS28, 28-joints Disease Activity Score; DX, diagnóstico; FFA, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FAMEsc, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FFA, Fases Assessment Questionnaire score; IC95%, intervalo de confianza al 95%; iv, intravenoso; LDA, baja actividad de la enfermedad; LFN, leflunomida; MTX, metotrexato; NAD, nodos articulares tumefactas; OR, odds ratio; PCR, proteína C reactiva; sc, subcutáneo; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tabla 15. Análisis bivariante de asociación entre la respuesta EULAR y los SNPs tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pa

6 MESES							12 MESES				
SNPs	Genotipo	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Respuesta
			Satisfactoria	Insatisfactoria							Satisfactoria
CTLA4 rs3087243	AA	33	5 (15.2)	28 (84.8)	1.00	-	0.023	CTLA4 rs3087243	AA	28	8 (28.6)
	GG	31	9 (29.0)	22 (71.0)	2.29	0.69-8.38			GG	25	9 (36.0)
	AG	56	24 (42.9)	32 (57.1)	4.20	1.51-13.79			AG	52	31 (59.6)
	A	89	29 (32.6)	60 (67.4)	-	-			A	80	39 (48.8)
	G	87	33 (37.9)	54 (62.1)	3.39	1.14-12.36			G	77	40 (51.9)
CTLA4 rs231775	AA	54	11 (20.4)	43 (79.6)	1.00	-	0.053	CTLA4 rs231775	AA	46	13 (28.3)
	GG	9	4 (44.4)	5 (55.6)	3.12	0.68-13.87			GG	8	6 (75.0)
	AG	51	23 (40.4)	34 (59.6)	2.64	1.15-6.35			AG	51	29 (56.9)
	A	111	34 (30.6)	77 (69.4)	-	-			A	97	42 (43.3)
	G	66	27 (40.9)	39 (59.1)	2.68	1.12-6.84			G	59	35 (59.3)
CTLA4 rs5742909	CC	94	31 (33.0)	63 (37.0)	-	-	0.645	CTLA4 rs5742909	CC	82	32 (39.0)
	TT	2	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-			TT	2	0 (0.0)
	CT	24	6 (25.0)	18 (75.0)	-	-			CT	21	16 (76.2)
	C	118	37 (31.4)	81 (68.6)	-	-			C	103	48 (46.6)
CD80 rs57271503	T	26	7 (26.9)	19 (73.1)	-	-	0.639	CD80 rs57271503	T	23	16 (69.9)
	AA	3	1 (33.3)	2 (66.7)	-	-			AA	2	0 (0.0)
	GG	85	27 (31.8)	58 (68.2)	-	-			GG	72	33 (45.8)
	AG	32	10 (31.2)	22 (68.8)	-	-			AG	31	15 (48.4)
	A	35	11 (31.4)	24 (68.6)	-	-			A	33	15 (45.5)
G	117	37 (31.6)	80 (68.4)	-	-	G	103	48 (46.6)			

Tabla 15. (Continúa)

6 MESES							12 MESES				
SNPs	Genotipo	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Respuesta
			Satisfactoria	Insatisfactoria							Satisfactoria
CD80 rs1599795	AA	7	0 (0.0)	7 (100.0)	-	-	0.078	CD80 rs1599795	AA	7	3 (42.9)
	TT	80	24 (30.0)	56 (70.0)	-	-			TT	69	31 (44.9)
	AT	33	14 (42.4)	19 (57.6)	-	-			AT	29	14 (48.3)
	A	40	14 (35.0)	26 (65.0)	-	-			A	36	17 (47.2)
	T	113	38 (33.6)	75 (66.4)	-	-			T	98	45 (45.9)
CD80 rs9289131	CC	70	20 (28.6)	50 (71.4)	-	-	0.098	CD80 rs9289131	CC	60	27 (45.0)
	TT	10	1 (10.0)	9 (90.0)	-	-			TT	10	5 (50.0)
	CT	40	17 (42.5)	23 (57.5)	-	-			CT	35	16 (45.7)
	C	110	37 (33.6)	73 (66.4)	-	-			C	95	43 (45.3)
	T	50	18 (36.0)	32 (64.0)	-	-			T	45	21 (46.7)
CD86 rs1129055	AA	11	5 (45.5)	6 (54.5)	-	-	0.267	CD86 rs1129055	AA	11	5 (45.5)
	GG	56	20 (35.7)	36 (64.3)	-	-			GG	50	27 (54.0)
	AG	53	13 (24.5)	40 (75.5)	-	-			AG	44	16 (36.4)
	A	64	18 (28.1)	46 (71.9)	-	-			A	55	21 (38.2)
	G	109	33 (30.3)	76 (69.7)	-	-			G	94	43 (45.7)
CD86 rs2715267	GG	22	7 (31.8)	15 (68.2)	-	-	0.541	CD86 rs2715267	GG	18	12 (66.7)
	TT	49	18 (36.7)	31 (63.3)	-	-			TT	44	18 (40.9)
	GT	49	13 (26.5)	36 (73.5)	-	-			GT	43	18 (41.9)
	G	71	20 (28.2)	51 (71.8)	-	-			G	61	30 (49.2)
	T	98	31 (31.6)	67 (68.4)	-	-			T	87	36 (41.4)
						0.678					
						0.063					
						0.124					
						0.429					
						0.433					
						0.302					
						0.328					
						1					

Tabla 15. (Continúa)

6 MESES								12 MESES			
SNPs	Genotipo	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Respuesta
			Satisfactoria	Insatisfactoria							Satisfactoria
CD86 rs9831894	AA	60	19 (31.7)	41 (68.3)	-	-	0.825	CD86 rs9831894	AA	53	23 (43.4)
	CC	10	4 (40.0)	6 (60.0)	-	-			CC	10	5 (50.0)
	AC	50	15 (30.0)	35 (70.0)	-	-			AC	42	20 (47.6)
	A	110	34 (30.9)	76 (69.1)	-	-			A	95	43 (45.3)
	C	60	19 (31.7)	41 (68.3)	-	-			C	52	25 (48.1)
CD86 rs9872483	AA	94	30 (31.9)	64 (68.1)	-	-	0.826	CD86 rs9872483	AA	82	40 (48.8)
	GG	2	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-			GG	2	1 (50.0)
	AG	24	7 (29.2)	17 (70.8)	-	-			AG	21	7 (33.3)
	A	118	37 (31.4)	81 (68.6)	-	-			A	103	47 (45.6)
	G	26	8 (30.8)	18 (69.2)	-	-			G	23	8 (34.8)
CD28 rs3116496	CC	6	1 (16.7)	5 (83.3)	-	-	0.611	CD28 rs3116496	CC	5	2 (40.0)
	TT	69	21 (30.4)	48 (69.6)	-	-			TT	59	26 (44.1)
	CT	45	16 (35.6)	29 (64.4)	-	-			CT	41	20 (48.8)
	C	51	17 (33.3)	34 (66.7)	-	-			C	46	22 (47.8)
	T	114	37 (32.5)	77 (67.5)	-	-			T	100	46 (46.0)
FCGR2A rs1801274	AA	38	17 (44.7)	21 (55.3)	3.89	1.29-13.49	FCGR2A rs1801274	AA	35	13 (37.1)	
	GG	29	5 (17.2)	24 (82.8)	1.00	-		GG	25	11 (44.0)	
	AG	53	16 (30.2)	37 (69.8)	2.08	0.71-7.02		AG	45	24 (53.3)	
	A	91	33 (36.3)	58 (63.7)	2.73	1.02-8.71		A	80	37 (46.2)	
	G	82	21 (25.6)	61 (74.4)	0.43	0.19-0.96		G	70	35 (50.0)	

Tabla 15. (Continúa)

6 MESES								12 MESES			
SNPs	Genotipo	N	Respuesta EULAR		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Respu
			Satisfactoria	Insatisfactoria							Satisfactoria
FCGR3A rs396991	CC	22	5 (22.7)	17 (77.3)	-	-	0.615	FCGR3A rs396991	CC	21	6 (28.6)
	AA	29	9 (31.0)	20 (69.0)					AA	23	13 (56.5)
	CA	69	24 (34.8)	45 (65.2)					CA	61	29 (47.5)
	C	91	29 (31.9)	62 (68.1)					C	82	35 (42.7)
	A	98	33 (33.7)	65 (66.3)					A	84	42 (50)
Haplotipo FcGR2A/ FcGR3A baja afinidad		120	2 (1-2)	2 (1-3)	-	-	0.155	Haplotipo FcGR2A/ FcGR3A baja afinidad		105	2 (1.75-3)

CTLA4: Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4. SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido. Single-nucleotide polymorphism FcGR2A: Receptor IIa. FcGR3A: Receptor de la fracción Fc de IgG IIIa. Fc Fragment Of IgG Receptor IIIa; IC_{95%}, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio. LDA, baja actividad de la

Tabla 16. Análisis bivalente de asociación entre la LDA y los SNPs tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes diagn

6 MESES								12 MESES				
SNPs	Genotipo	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	LDA	
			Sí LDA	No LDA							Sí LDA	No LDA
CTLA4 rs3087243	AA	56	14 (25.0)	42 (75.0)	-	-	0.491	CTLA4 rs3087243	AA	28	4 (14.3)	24 (85.7)
	GG	33	5 (15.2)	28 (84.8)					GG	25	5 (20.0)	20 (80.0)
	AG	31	5 (16.1)	26 (83.9)					AG	52	15 (28.8)	37 (71.2)
	A	89	19 (21.3)	70 (78.7)					A	80	19 (23.8)	61 (76.2)
	G	87	19 (21.8)	68 (78.2)					G	77	20 (26.0)	57 (74.0)
CTLA4 rs231775	AA	54	9 (16.7)	45 (83.3)	-	-	0.493	CTLA4 rs231775	AA	46	6 (13.0)	40 (87.0)
	GG	9	3 (33.3)	6 (66.7)					GG	8	3 (37.5)	5 (62.5)
	AG	57	12 (21.1)	45 (78.9)					AG	51	15 (29.4)	36 (70.6)
	A	111	21 (18.9)	90 (81.1)					A	97	21 (21.6)	76 (78.4)
	G	66	15 (22.7)	51 (77.3)					G	59	18 (30.5)	41 (69.5)
CTLA4 rs5742909	CC	94	20 (21.3)	74 (78.7)	-	-	0.683	CTLA4 rs5742909	CC	82	14 (17.1)	68 (82.9)
	TT	2	0 (0.0)	2 (100.0)					TT	2	0 (0.0)	2 (100.0)
	CT	24	4 (16.7)	20 (83.3)					CT	21	10 (47.6)	11 (52.4)
	C	118	24 (20.3)	94 (79.7)					C	103	24 (23.3)	79 (76.7)
	T	26	4 (15.4)	22 (84.6)					T	23	10 (43.5)	13 (56.5)
CD80 rs57271503	AA	3	0 (0.0)	3 (100.0)	-	-	0.516	CD80 rs57271503	AA	2	0 (0.0)	2 (100.0)
	GG	85	16 (18.8)	69 (81.2)					GG	72	14 (19.4)	58 (80.6)
	AG	32	8 (25.0)	24 (75.0)					AG	31	10 (32.3)	21 (67.7)
	A	35	8 (22.9)	27 (77.1)					A	33	10 (30.3)	23 (69.7)
	G	117	24 (20.5)	93 (79.5)					G	103	24 (23.3)	79 (76.7)

Tabla 16. (Continúa)

6 MESES								12 MESES				
SNPs	Genotipo	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	LDA	
			Sí LDA	No LDA								Sí LDA
CD80 rs1599795	AA	7	0 (0.0)	7 (100.0)	–	–	0.119	CD80 rs1599795	AA	7	2 (28.6)	
	TT	80	14 (17.5)	66 (82.5)					TT	69	16 (23.2)	
	AT	33	10 (30.3)	23 (69.7)					AT	29	6 (20.7)	
	A	40	10 (25.0)	30 (75.0)	–	–			0.343	A	36	8 (22.2)
CD80 rs9289131	T	113	24 (21.2)	89 (78.8)	–	–	0.173	T	98	22 (22.4)		
	CC	70	13 (18.6)	57 (81.4)			0.136	CC	60	12 (20.0)		
	TT	10	0 (0.0)	10 (100.0)	–	–		0.136	TT	10	3 (30.0)	
	CT	40	11 (27.5)	29 (72.5)				CD80 rs9289131	CT	35	9 (25.7)	
	C	110	24 (21.8)	86 (78.2)	–	–		0.099	C	95	21 (22.1)	
T	50	11 (22.0)	39 (78.0)	–	–	0.651		T	45	12 (26.7)		
CD86 rs1129055	AA	11	3 (27.3)	8 (72.7)			0.107	CD86 rs1129055	AA	11	1 (9.1)	
	GG	56	15 (26.8)	41 (73.2)	–	–			0.107	GG	50	12 (24.0)
	AG	53	6 (11.3)	47 (88.7)					0.109	AG	44	11 (25.0)
	A	64	9 (14.1)	55 (85.9)	–	–				0.109	A	55
CD86 rs2715267	G	109	21 (19.3)	88 (80.7)	–	–	0.527	G	94	23 (24.5)		
	GG	22	5 (22.7)	17 (77.3)			0.423	GG	18	7 (38.9)		
	TT	49	12 (24.5)	37 (75.5)	–	–		0.423	TT	44	9 (20.5)	
	GT	49	7 (14.3)	42 (85.7)				CD86 rs2715267	GT	43	8 (18.6)	
	G	71	12 (16.9)	59 (83.1)	–	–			0.357	G	61	15 (24.6)
T	98	19 (19.4)	79 (80.6)	–	–	0.723			T	87	17 (19.5)	

Tabla 16. (Continúa)

6 MESES								12 MESES			
SNPs	Genotipo	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	LDA
			Sí LDA	No LDA							
CD86 rs9831894	AA	60	11 (18.3)	49 (81.7)	-	-	0.892	CD86 rs9831894	AA	53	11 (20.8)
	CC	10	2 (20.0)	8 (80.0)					CC	10	4 (40.0)
	AC	50	11 (22.0)	39 (78.0)					AC	42	9 (21.4)
	A	110	22 (20.0)	88 (80.0)					A	95	20 (21.1)
	C	60	13 (21.7)	47 (78.3)					C	52	13 (25.0)
CD86 rs9872483	AA	94	20 (21.3)	74 (78.7)	-	-	0.683	CD86 rs9872483	AA	82	19 (23.2)
	GG	2	0 (0.0)	2 (100.0)					GG	2	0 (0.0)
	AG	24	4 (16.7)	20 (83.3)					AG	21	5 (23.8)
	A	118	24 (20.3)	94 (79.7)					A	103	24 (23.3)
	G	26	4 (15.4)	22 (84.6)					G	23	5 (21.7)
CD28 rs3116496	CC	6	0 (0.0)	6 (100.0)	-	-	0.439	CD28 rs3116496	CC	5	0 (0.0)
	TT	69	14 (20.3)	55 (79.7)					TT	59	11 (18.6)
	CT	45	10 (22.2)	35 (77.8)					CT	41	13 (31.7)
	C	51	10 (19.6)	41 (80.4)					C	46	13 (28.3)
	T	114	24 (21.1)	90 (78.9)					T	100	24 (24.0)
FCGR2A rs1801274	AA	38	12 (31.6)	26 (68.4)	-	-	0.132	FCGR2A rs1801274	AA	35	3 (8.6)
	GG	29	4 (13.8)	25 (86.2)					GG	25	6 (24.0)
	AG	53	8 (15.1)	45 (84.9)					AG	45	15 (33.3)
	A	91	20 (22.0)	71 (78)					A	80	18 (22.5)
	G	82	12 (14.6)	70 (85.4)					G	70	21 (30)
					0.37	0.15-0.93	0.048				

Tabla 16. (Continúa)

6 MESES								12 MESES			
SNPs	Genotipo	N	LDA		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	LDA
			Sí LDA	No LDA							
FCGR3A rs396991	CC	22	2 (9.1)	20 (90.9)	-	-	0.354	FCGR3A rs396991	CC	21	4 (19)
	AA	29	7 (24.1)	22 (75.9)					AA	23	8 (34.8)
	CA	69	15 (21.7)	54 (78.3)					CA	61	12 (19.7)
	C	91	17 (18.7)	74 (81.3)					C	82	16 (19.5)
	A	98	22 (22.4)	76 (77.6)					A	84	20 (23.8)
Haplotipo FcGR2A/ FcGR3A baja afinidad		120	2.00 (1.00–2.25)	2.00 (1.00–3.00)	-	-	0.496	Haplotipo FcGR2A/ FcGR3A baja afinidad		105	2.00 (2.00–3.00)

CTLA4: Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4. SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido. Single-nucleotide polymorphism FcGR2A: Receptor IIa. FcGR3A: Receptor de la fracción Fc de IgG IIIa. Fc Fragment Of IgG Receptor IIIa; IC_{95%}, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio. LDA, baja actividad de la

Tabla 17. Análisis bivariante de asociación entre la remisión y los SNPs tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA en pacientes

6 MESES								12 MESES				
SNPs	Genotipo	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Remisión	
			Sí Remisión	No Remisión							Sí Remisión	
CTLA4 rs3087243	AA	33	1 (3.0)	32 (97.0)	1.00	–	0.041	CTLA4 rs3087243	AA	28	5 (17.9)	
	GG	31	5 (16.1)	26 (83.9)	6.15	0.92-121.86			GG	25	4 (16.0)	
	AG	56	12 (21.4)	44 (78.6)	8.72	1.60-163.01			AG	52	20 (38.5)	
	A	89	13 (14.6)	76 (85.4)	–	–			0.838	A	80	25 (31.2)
	G	87	17 (19.5)	70 (80.5)	7.68	1.11-334.27			0.024	G	77	24 (31.2)
CTLA4 rs231775	AA	54	3 (5.6)	51 (94.4)	1.00	–	0.019	CTLA4 rs231775	AA	46	9 (19.6)	
	GG	9	1 (11.1)	8 (88.9)	2.13	0.09-19.12			GG	8	3 (37.5)	
	AG	57	14 (24.6)	43 (75.4)	5.53	1.67-25.16			AG	51	17 (33.3)	
	A	111	17 (15.3)	94 (84.7)	–	–			0.734	A	97	26 (26.8)
	G	66	15 (22.7)	51 (77.3)	4.94	1.29-28.21			0.010	G	59	20 (33.9)
CTLA4 rs5742909	CC	94	14 (14.9)	80 (85.1)	–	–	0.361	CTLA4 rs5742909	CC	82	21 (25.6)	
	TT	2	1 (50.0)	1 (50.0)	–	–			0.361	TT	2	0 (0.0)
	CT	24	3 (12.5)	21 (87.5)	–	–			0.162	CT	21	8 (38.1)
	C	118	17 (14.4)	101 (85.6)	–	–			0.162	C	103	29 (28.2)
CD80 rs57271503	T	26	4 (15.4)	22 (84.6)	–	–	0.951	CD80 rs57271503	T	23	8 (34.8)	
	AA	3	1 (33.3)	2 (66.7)	–	–	0.421		AA	2	0 (0.0)	
	GG	85	14 (16.5)	71 (83.5)	–	–	0.421		GG	72	23 (31.9)	
	AG	32	3 (9.4)	29 (90.6)	–	–	0.583		AG	31	6 (19.4)	
	A	35	4 (11.4)	31 (88.6)	–	–	0.583		A	33	6 (18.2)	
G	117	17 (14.5)	100 (85.5)	–	–	0.368	G	103	29 (28.2)			

Tabla 17. (Continúa)

6 MESES								12 MESES				
SNPs	Genotipo	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Remisión Sí Remisión	
			Sí Remisión	No Remisión								Sí Remisión
CD80 rs1599795	AA	7	0 (0.0)	7 (100.0)	–	–	0.147	CD80 rs1599795	AA	7	2 (28.6)	
	TT	80	10 (12.5)	70 (87.5)	–	–			TT	69	17 (24.6)	
	AT	33	8 (24.2)	25 (75.8)	–	–			AT	29	10 (34.5)	
	A	40	8 (20.0)	32 (80.0)	–	–			A	36	12 (33.3)	
	T	113	18 (15.9)	95 (84.1)	–	–	0.252	T	98	27 (27.6)		
CD80 rs9289131	CC	70	7 (10.0)	63 (90.0)	1.00	–	0.095	CD80 rs9289131	CC	60	15 (25.0)	
	TT	10	1 (10.0)	9 (90.0)	1.00	0.05-6.63			TT	10	3 (30.0)	
	CT	40	10 (25.0)	30 (75.0)	3.00	1.05-9.01			CT	35	11 (31.4)	
	C	110	17 (15.5)	93 (84.5)	–	–			C	95	26 (27.4)	
	T	50	11 (22.0)	39 (78.0)	–	–			0.118	T	45	14 (31.1)
CD86 rs1129055	AA	11	3 (27.3)	8 (72.7)	–	–	0.483	CD86 rs1129055	AA	11	4 (36.4)	
	GG	56	8 (14.3)	48 (85.7)	–	–			GG	50	17 (34.0)	
	AG	53	7 (13.2)	46 (86.8)	–	–			AG	44	8 (18.2)	
	A	64	10 (15.6)	54 (84.4)	–	–			1	A	55	12 (21.8)
	G	109	15 (13.8)	94 (86.2)	–	–	0.231	G	94	25 (26.6)		
CD86 rs2715267	GG	22	2 (9.1)	20 (90.9)	–	–	0.692	CD86 rs2715267	GG	18	7 (38.9)	
	TT	49	8 (16.3)	41 (83.7)	–	–			TT	44	10 (22.7)	
	GT	49	8 (16.3)	41 (83.7)	–	–			GT	43	12 (27.9)	
	G	71	10 (14.1)	61 (85.9)	–	–			0.798	G	61	19 (31.1)
	T	98	16 (16.3)	82 (83.7)	–	–			0.390	T	87	22 (25.3)

Tabla 17. (Continúa)

6 MESES								12 MESES			
SNPs	Genotipo	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Remisión
			Sí Remisión	No Remisión							Sí Remisión
CD86 rs9831894	AA	60	10 (16.7)	50 (83.3)	-	-	0.712	CD86 rs9831894	AA	53	14 (26.4)
	CC	10	2 (20.0)	8 (80.0)					CC	10	2 (20.0)
	AC	50	6 (12.0)	44 (88.0)					AC	42	13 (31.0)
	A	110	16 (14.5)	94 (85.5)					A	95	27 (28.4)
	C	60	8 (13.3)	52 (86.7)					C	52	15 (28.8)
CD86 rs9872483	AA	94	14 (14.9)	80 (85.1)	-	-	0.360	CD86 rs9872483	AA	82	25 (30.5)
	GG	2	1 (50.0)	1 (50.0)					GG	2	1 (50.0)
	AG	24	3 (12.5)	21 (87.5)					AG	21	3 (14.3)
	A	118	17 (14.4)	101 (85.6)					A	103	28 (27.2)
	G	26	4 (15.4)	22 (84.6)					G	23	4 (17.4)
CD28 rs3116496	CC	6	1 (16.7)	5 (83.3)	-	-	0.782	CD28 rs3116496	CC	5	2 (40.0)
	TT	69	9 (13.0)	60 (87.0)					TT	59	15 (25.4)
	CT	45	8 (17.8)	37 (82.2)					CT	41	12 (29.3)
	C	51	9 (17.6)	42 (82.4)					C	46	14 (30.4)
	T	114	17 (14.9)	97 (85.1)					T	100	27 (27.0)
FCGR2A rs1801274	AA	38	5 (13.2)	33 (86.8)	-	-	0.226	FCGR2A rs1801274	AA	35	10 (28.6)
	GG	29	2 (6.9)	27 (93.1)					GG	25	7 (28.0)
	AG	53	11 (20.8)	42 (79.2)					AG	45	12 (26.7)
	A	91	16 (17.6)	75 (82.4)					A	80	22 (27.5)
	G	82	13 (15.9)	69 (84.1)					G	70	19 (27.1)

Tabla 17. (Continúa)

6 MESES								12 MESES			
SNPs	Genotipo	N	Remisión		OR	IC _{95%}	p-valor	SNPs	Genotipo	N	Remisión Sí Remisión
			Sí Remisión	No Remisión							
FCGR3A rs396991	CC	22	3 (13.6)	19 (86.4)	-	-	0.313	FCGR3A rs396991	CC	21	3 (14.3)
	AA	29	2 (6.9)	27 (93.1)					AA	23	7 (30.4)
	CA	69	13 (18.8)	56 (81.2)					CA	61	19 (31.1)
	C	91	16 (17.6)	75 (82.4)					C	82	22 (26.8)
	A	98	15 (15.3)	83 (84.7)					A	84	26 (31.0)
Haplotipo FcGR2A/ FcGR3A baja afinidad		120	2 (1-3)	2 (1.25-2)	-	-	0.438	Haplotipo FcGR2A/ FcGR3A baja afinidad		105	2 (1-3)

CTLA4: Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4. SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido. Single-nucleotide polymorphism FcGR2A: Receptor IIa. FcGR3A: Receptor de la fracción Fc de IgG IIIa. Fc Fragment Of IgG Receptor IIIa; IC_{95%}, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio. LDA, baja actividad de la

Tabla 18. Análisis multivariante de asociación entre las variables respuesta a la terapia con ABA y las variables demográficas, clínicas y genéticas diagnosticados de AR.

Variable respuesta	Variable independiente	B	OR	p-valor (variable)	IC _{95%}	
6 MESES						
Respuesta EULAR						
	Duración TBs previas	0.027	1.03	0.001	1.01-1.04	
	DAS28 basal	0.841	2.32	0.004	1.35-4.29	R ²
	EVAP basal	0.039	1.04	0.014	1.01-1.08	R ²
	CTLA4 rs231775 (G vs. AA)	1.586	4.88	0.006	1.65-16.51	
LDA						
	EVAP basal	0.033	1.03	0.003	1.01-1.06	R ²
	FcGR2A rs1801274 (G vs. AA)	-1.149	0.32	0.022	0.12-0.84	R ²
Remisión						
	Duración ABA	-0.065	0.94	0.002	0.89-0.97	
	Duración TBs previas	0.047	1.05	0.006	1.02-1.09	R ²
	NAD basal	0.710	2.03	<0.001	1.44-3.32	R ²
	VSG basal	0.101	1.11	0.007	1.04-1.21	
	CTLA4 rs231775 (G vs. AA)	2.607	13.55	0.007	2.42-119.93	
12 MESES						
Respuesta EULAR						
	EVAP basal	0.057	1.06	<0.001	1.03-1.09	R ²
	CTLA4 rs231775 (G vs. AA)	1.495	4.46	0.003	1.69-12.75	R ²
	CTLA4 rs5742909 (T vs. CC)	1.321	3.75	0.028	1.19-12.92	
LDA						
	Edad inicio ABA	-0.076	0.93	0.002	0.88-0.97	
	GC concomitants (no)	2.251	9.49	0.005	2.09-52.19	R ²
	CTLA4 rs231775 (G vs. AA)	1.253	3.49	0.042	1.09-12.67	R ²
	CTLA4 rs5742909 (T vs. CC)	1.569	4.80	0.013	1.42-17.44	
	FcGR2A rs1801274 (G vs. AA)	2.406	11.09	0.004	2.54-73.79	
Remisión						
	TBs previas (Bionaive vs. FAMEb)	1.851	6.37	0.011	1.59-28.84	R ²
	HAQ basal	0.828	2.29	0.018	1.18-4.69	R ²

CTLA4: Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4. SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido. Single-nucleotide polymorphism FcGR2A: Receptor de la fracción Fc de IgG IIa. Fc Fragment Of IgG Receptor IIIa; IC_{95%}, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio. ABA, abatacept; ACPA, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; ADM, administración; AR, artritis reumatoide; DAS28, 28-joint del paciente; FAMEb, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FAMEsc, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FR, factor reumatoide; GC, intervalo de confianza al 95%; iv, intravenoso; LFN, leflunomida; MTX, metotrexato; NAD, número de articulaciones dolorosas; NAT, número de articulaciones tumefactas; OR, odds ratio; PCR, proteína C reactiva; actividad de la enfermedad.



DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

ABA es un FAMEb indicado en el tratamiento de la AR moderada o grave, en pacientes con factores de mal pronóstico, que no han alcanzado el estado de LDA o remisión de la enfermedad tras la administración de FAMEsc previos⁵⁴. La variabilidad interindividual en la respuesta a TBs en general, y a ABA en particular, en pacientes con AR, es muy amplia⁵⁴. Incluso en pacientes que guardan similitudes en cuanto a sus características clínicas y fisiopatológicas⁵⁴. Por ello, es necesario evaluar la efectividad de los FAMEb en distintas poblaciones y encontrar biomarcadores de respuesta determinantes de dicha efectividad. En este estudio, se incluyeron 120 pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con ABA para evaluar la efectividad del fármaco en nuestra población, así como, para investigar el rol potencial de SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A* en la respuesta clínica a la terapia con ABA.

La evaluación de la efectividad global de ABA en nuestros pacientes, mostró que, la respuesta EULAR, LDA y remisión, tras 12 meses de tratamiento con ABA, fue del 45.71%, 22.86% y 27.62%, respectivamente (**Tabla 6**). Del mismo modo, los pacientes bionave para ABA mostraron una mayor respuesta terapéutica al tratamiento con ABA en comparación con aquellos que habían sido tratados con otros FAMEb previos (**Tablas 7-8**). Esta premisa se cumplió en la evaluación de la efectividad a partir de la respuesta EULAR, LDA y remisión (**Tablas 7-8**). Los pacientes bionave para ABA consiguieron una tasa de respuesta EULAR del 78.57% y de remisión del 64.29%, tras 12 meses de tratamiento (**Tabla 8**). En contraposición, las tasas de respuesta EULAR y remisión para aquellos pacientes que habían sido tratados con uno, dos o tres FAMEb previos fueron de 39.29%, 32.26% y 50.00% para la respuesta EULAR, y del 21.43%, 22.58% y 21.88% para la remisión, respectivamente (**Tabla 8**). En consonancia con nuestros resultados, un estudio realizado por Cagnotto et al. en 2716 pacientes caucásicos (Suecia) diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA, encontró mejores tasas de respuesta EULAR tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA ($OR_{ajustada}=3.59$, $IC_{95\%}=2.25-5.72$; $OR_{ajustada}=4.29$, $IC_{95\%}=2.77-6.65$, respectivamente)²⁴⁰. Asimismo, en el estudio observacional ACTION, en el que se incluyeron 2350 pacientes con AR en tratamiento con ABA iv, la retención de fármaco tras 12 meses de tratamiento fue mayor en el grupo bionave frente al grupo que había sufrido fallo terapéutico con biológicos previos (78.1%, $IC_{95\%}=74.7-81.2\%$ vs. 69.9%, $IC_{95\%}=67.6-72.1\%$; $P<.001$)²⁴¹.

Esta tendencia a la asociación que encontramos al evaluar la efectividad de ABA en función de las TBs previas se confirmó tras la realización del análisis bivariante y multivariante de las variables predictoras frente a la respuesta a ABA. Así, la variable FAMEb previos, en concreto la

categoría bionave, se asoció con la respuesta EULAR satisfactoria y la remisión tras 12 meses de terapia con ABA (**Tablas 12 y 14**). Igualmente, el menor número de FAMEb previos se asoció con una mayor remisión de los pacientes tras 12 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 14**). De forma similar, los pacientes que estuvieron durante un menor tiempo en terapia con FAMEb presentaron mayor porcentaje de remisión, tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA, tanto en el análisis bivalente como en el multivariante (**Tabla 14 y 18**), así como, una mejor respuesta EULAR tras 6 meses de terapia con ABA (**Tabla 12**). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la administración de FAMEb dentro de la ventana de oportunidad que existe al inicio de la enfermedad, encontrando mejores resultados en cuanto a efectividad de ABA¹³³. La falta de respuesta en los pacientes tratados con TBs, provoca que los procesos autoinmunes e inflamatorios se desencadenen más rápidamente, causando una progresión paulatina e irreversible de la AR. De este modo, las TBs utilizadas en las fases avanzadas de la enfermedad pierden su eficacia debido al gran avance de la patología. De ahí la importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad, así como, la búsqueda de biomarcadores que ayuden a seleccionar la terapia más efectiva en cada paciente.

De igual forma, se encontró asociación entre el menor número de años de AR y la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 12**). Un estudio realizado, a partir del registro Corrona, en pacientes caucásicos con AR (n=42621) encontró asociación significativa entre una duración más corta de la enfermedad y la LDA tras 2 años de tratamiento con ABA (P=.048)¹⁵⁵. El estudio AVERT, en el que se incluyeron 351 pacientes caucásicos con AR activa y grave, mostró mejores datos de ABA en pacientes con enfermedad temprana (< 2 años), debido al efecto de ABA sobre los linfocitos T vírgenes, frente a los linfocitos T memoria, y la regulación negativa en la producción de autoanticuerpos y citoquinas inflamatorias¹³³. Además, se ha demostrado que ABA es capaz de inhibir la diferenciación de los osteoclastos, evitando la degradación ósea articular¹³³.

La AR tiene mayor prevalencia en mujeres que en hombres, por lo que el sexo se plantea como una posible variable predictora de respuesta a FAMEb. En nuestro estudio, encontramos una tendencia a la asociación entre la respuesta EULAR satisfactoria y el sexo masculino, tras 12 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 12**). Sin embargo, un estudio (registro ORENCIA) realizado en 990 pacientes caucásicos diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA durante 2 años, no encontró diferencias significativas en la respuesta a ABA entre mujeres y hombres, a pesar del peor estado patológico inicial de las mujeres frente a los hombres (P>.05)¹⁵².

En cuanto a las variables predictoras relacionadas con la administración de ABA, la mayor edad de los pacientes al inicio de la terapia con ABA se asoció con la LDA tras 12 meses de tratamiento, en el análisis bivariante (**Tabla 13**) y multivariante (**Tabla 18**). Además, la mayor duración del tratamiento con ABA se vio asociada a la remisión tras 6 meses de tratamientos en los análisis bivariante (**Tabla 14**) y multivariante (**Tabla 18**). En contraposición con nuestros resultados, un estudio basado en el registro ORENCIA, en el que se incluyeron 1017 pacientes tratados con ABA de diferentes grupos de edad, no encontró diferencias significativas en cuanto a la respuesta EULAR y la remisión en función de los grupos de edad, tras 24 meses de tratamiento con ABA (OR=0.83, IC_{95%}=0.38-1.84)²⁴². De la misma forma, otro estudio realizado en 277 pacientes asiáticos (Japón) bionave diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA, clasificó los pacientes en dos grupos de edad (<65 años y >65 años), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos tras 24 (35.1% vs. 34.9%) y 48 (36.5% vs. 43.4%) semanas de tratamiento con ABA¹³⁹. Sin embargo, en estos estudios se divide el total de pacientes en dos grupos, transformando una variable cuantitativa, como es la edad, en categórica, de tal modo que perdemos información al establecer un punto de corte al azar o en función de datos subjetivos. Este método de análisis estadístico puede suponer la pérdida de asociación de los datos, mientras que, el análisis de la edad como una variable categórica, da información más fiable a cerca de dicha asociación.

En cuanto a la vía de administración de ABA, se encontró una tendencia entre la administración sc y la LDA tras 6 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 13**). En el estudio ACQUIRE, en el que se incluyeron 1457 pacientes con AR tratados con ABA sc (n=693) e iv (n=676) durante 6 meses, no se encontraron diferencias significativas entre la administración de ABA por vía sc o iv, en cuanto a eficacia (76.0% vs. 75.8%, IC_{95%}=4.20-4.80) y toxicidad (67.0% vs. 65.2%)²⁴³.

Las últimas recomendaciones de la EULAR 2019 indican la necesidad de la combinación de FAMEb con FAMEsc, basándose en la mayor ventaja para el paciente en cuanto a eficacia e inmunogenicidad del tratamiento de la AR⁵⁴. Sin embargo, en la práctica clínica, hasta el 40% de los pacientes son tratados con TBs en monoterapia⁵⁴. En nuestro estudio, el 94.17% (113/120) de los pacientes presentaban terapia concomitante con FAMEsc o GC, y únicamente el 5.83% (7/120) se encontraban en tratamiento con ABA en monoterapia (**Tabla 5**). Del mismo modo, encontramos que los pacientes en monoterapia con ABA presentaban mejores tasas de respuesta EULAR y LDA tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA, frente a los que tenía FAMEsc o GC concomitantes (**Tablas 12-13**). Por consiguiente, nuestros resultados se encuentran en contraposición con la teoría de las recomendaciones de la EULAR sobre el beneficio de la terapia

concomitante entre FAMEcs y FAMEb. En cuanto a este aspecto, existen resultados contradictorios, Takahashi et al. llevaron a cabo un estudio en 176 pacientes asiáticos, diagnosticados de AR, y en tratamiento con ABA monoterapia (n=86) y ABA + MTX concomitante (n=90) durante 52 semanas, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes al evaluar las tasas de LDA (48.8% vs. 43.9%, $P > .05$)²⁴⁴. De igual forma, un meta-análisis realizado a partir de 23 ensayos clínicos aleatorios controlados, de pacientes caucásicos diagnosticados de AR (n=2112), en tratamiento con ABA en monoterapia o ABA + MTX, mostró resultados similares cuando se evaluó la ACR₅₀ y la remisión en ambos grupos de pacientes (RR=0.82, IC_{95%}=0.51-1.35; RR=0.69, IC_{95%}=0.37-1.30)¹³⁷. Asimismo, los GC están indicados como terapia puente en administración a corto plazo tras el cambio de FAMEsc o FAMEb⁵⁴. En nuestros pacientes, el 85% (102/120) tenían prescritos GC concomitantes durante la terapia con ABA (**Tabla 5**). La no administración de GC junto con ABA se asoció con respuesta EULAR satisfactoria y remisión tras 6 meses, y con respuesta EULAR satisfactoria y LDA, tras 12 meses de tratamiento con ABA (**Tablas 12-14**). El estudio ACTION realizado en 1137 pacientes caucásicos diagnosticados de AR y en tratamiento con ABA, mostró una menor retención de ABA en pacientes con GC concomitantes²⁴⁵.

En cuanto a las variables de medida físicas y bioquímicas de la enfermedad, los pacientes que presentaban valores basales menores de DAS28, NAD, NAT, EVAP, HAQ y VSG, mostraron una mejor respuesta al tratamiento con ABA (mayor respuesta EULAR, LDA y remisión) (**Tabla 12-14**). En concordancia con nuestros resultados, un estudio realizado por Jurgens et al. en 172 pacientes caucásicos diagnosticados de AR y en terapia con FAMEb encontró que los pacientes que tenían valores de DAS28 más alto al inicio del tratamiento con FAMEb presentaban mayor pérdida de respuesta al mismo, frente a los que tenían valores basales menores de DAS28 al inicio ($P < .001$)²⁴⁶. Del mismo modo, un estudio elaborado en 277 pacientes asiáticos (Japón) diagnosticados de AR en tratamiento con ABA mostró que valores más bajos de DAS28 al inicio del tratamiento se asociaron con la remisión clínica sostenida en pacientes ancianos (>65 años) (OR=0.52, IC_{95%}=0.34-0.75) y jóvenes (<65 años) (OR=0.45, IC_{95%}=0.28-0.68); mientras que, valores más bajos de HAQ fueron predictores de remisión clínica sostenida en pacientes jóvenes (OR=0.17, IC_{95%}=0.07-0.38)¹³⁹. Asimismo, Lee et al. realizaron un estudio en el que participaron 341 pacientes asiáticos (Corea) diagnosticados de AR y en terapia con ABA, en el que se encontró asociación entre la VSG y la respuesta a ABA tras 6 meses de tratamiento ($P < .001$)¹⁵⁴. La puntuación de actividad DAS28 contiene las variables NAT, NAD, EVAP y VSG, lo que justifica la asociación encontrada entre los niveles basales menores de estas variables y la respuesta EULAR satisfactoria en nuestros pacientes. Del mismo modo, el DAS28 mide la gravedad de la

enfermedad en un momento determinado, en este caso al inicio de la terapia, por lo que menores valores basales de DAS28 indican un menor avance de la enfermedad al inicio de la TB con ABA, lo que implica un menor desarrollo fisiopatológico de la AR, así como, un menor nivel de avance que, tras aplicar la terapia con ABA en esta ventana de oportunidad, resulta en una detención de la enfermedad.

Los autoanticuerpos característicos de la AR, como son FR y ACPA, han sido de las variables predictoras más estudiadas en los últimos tiempos debido a su asociación con la AR. La presencia de ACPA positivos podría ser un factor de respuesta al tratamiento con ABA al inhibir la activación de los linfocitos T, y con ello la producción de autoanticuerpos^{119,247}. Un estudio realizado a partir del registro “*The Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA)*”, en el que se incluyeron 1003 pacientes caucásicos con AR, mostró diferencias significativas en los valores de ACPA entre pacientes con respuesta EULAR satisfactoria e insatisfactoria (75.9% vs 62.2%. $P=.001$)²⁴⁷. Del mismo modo, el estudio ACTION, en el que se incluyeron 2350/2364 pacientes con AR en tratamiento con ABA, mostró que la positividad de FR y ACPA estuvo relacionada con una mayor retención de ABA en estos pacientes ($RR=0.71$, $IC_{95\%}=0.53-0.96$)¹⁵⁶. Tymms et al. llevaron a cabo un estudio en 2052 pacientes caucásicos (Australia) diagnosticados de AR y tratados con ABA ($n=637$) y TNFi ($n=1415$), encontró asociación entre la positividad de ACPA y la mayor respuesta al tratamiento con ABA ($P=.011$)²⁴⁸. Asimismo, nuestro estudio mostró una tendencia de relación significativa entre valores de ACPA positivos y la respuesta EULAR tras 6 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 12**).

Según los resultados comentados hasta ahora, son diversos los marcadores encontrados como posibles predictores de respuesta a ABA. Si a ello le unimos la aplicación de medicina personalizada, se produciría un cambio necesario para garantizar la optimización de los tratamientos, de tal forma, que podamos retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad, evitando la aparición de una discapacidad irreversible²⁴¹. Polimorfismos en los genes asociados al mecanismo de acción del fármaco, podrían explicar la gran variabilidad de respuesta en los pacientes tratados con ABA. En este estudio, se ha determinado el papel de SNPs en los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A* en la respuesta al tratamiento con ABA.

ABA es una proteína de fusión que actúa modulando de forma selectiva la activación de los linfocitos T²⁴⁹. Varios SNPs localizados en el gen *CTLA4* han sido investigados por su asociación con enfermedades autoinmunes^{172,175,177,250}. El polimorfismo *CTLA4* rs5742909 (C>T) se encuentra en la región promotora del exón 1 del gen *CTLA4*, afectando al codón de inicio de la transcripción ATG²⁵¹. Este SNP podría alterar el lugar de unión de factores de la

transcripción^{175,178,252,253}. Asimismo, el alelo *CTLA4* rs5742909-T, se ha visto vinculado a una mayor expresión de ARNm, y mayores niveles de la proteína *CTLA4*^{250,254}. Esta teoría respalda los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que el alelo *CTLA4* rs5742909-T (T vs. CC) se ha asociado a una mayor respuesta EULAR y menores ratios de LDA tras 12 meses de tratamiento con ABA, en el análisis multivariante (**Tabla 18**). Este SNP estaría relacionado con la protección frente a la autoinmunidad y progresión de la respuesta inflamatoria, lo que justificaría que los pacientes portadores de esta variante presentaran una mayor respuesta al tratamiento con ABA^{253,255}. Un estudio previo analizó la relación de ABA con el SNP *CTLA4* rs5742909 en 39 pacientes caucásicos tras 6 meses de tratamiento, sin encontrar asociación significativa entre ambas variables ($P > .05$)¹⁷¹. Asimismo, otro estudio realizado en 200 pacientes caucásicos diagnosticado de AR, encontró mayores niveles de *CTLA4* en aquellos portadores del genotipo *CTLA4* rs5742909-CT (CT vs. CC: $P < .001$)²⁵⁶. Del mismo modo, en nuestro estudio, el genotipo *CTLA4* rs5742909-CT (CT vs. CC/TT) se asoció con la respuesta EULAR satisfactoria y la LDA tras 12 meses de tratamiento con ABA (**Tablas 15-16**). Otro de los polimorfismos estudiados del gen *CTLA4* es el rs3087243 (G>A), localizado en el exón 4 en la región 3'UTR²⁵⁷. Investigaciones previas han asociado este SNP con un cambio en los niveles de expresión de ARNm de la molécula *CTLA4*, afectando también a sus distintas isoformas^{258,259}. Además, se ha visto que podría afectar al nivel de glicosilación del péptido, dando lugar a una molécula de *CTLA4* no funcional¹⁷². En concreto, se ha asociado el alelo *CTLA4* rs3087243-G con una reducción en la producción de *CTLA4*^{258,260}. En nuestro estudio, los pacientes portadores del alelo *CTLA4* rs3087243-G, mostraron una mayor respuesta EULAR, tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA, y remisión tras 6 meses de ABA. Además, el SNP *CTLA4* rs3087243-AG (AG vs. GG/AA) estuvo asociado a la respuesta EULAR satisfactoria y la remisión de la AR tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA, en el análisis bivariante, perdiendo dicha significancia en el análisis multivariante. Torres-Carrillo et al. llevaron a cabo un estudio en 200 pacientes con AR y 200 controles sanos caucásicos, mostró asociación entre los genotipos *CTLA4* rs3087243-GG y AG y niveles más altos de *CTLA4* en controles sanos ($P < .001$)²⁵⁶. Además, ningún estudio previo ha mostrado resultados significativos acerca de la asociación entre el SNP *CTLA4* rs3087243 y su relación con la respuesta a ABA ($P > .05$)¹⁷¹. Otro de los SNPs estudiados fue el *CTLA4* rs231775 (A>G). En este caso, se produce un cambio de Thr por Ala en la posición +49 del exón 1 del gen *CTLA4*²⁶¹. Este cambio de aminoácido podría causar una glicosilación incompleta de la proteína en el retículo endoplasmático, que afectaría a la producción de la forma soluble de la molécula *CTLA4*^{262,263}. Investigaciones previas han mostrado una reducción de la producción del *CTLA4* asociada al genotipo rs231775-GG²⁶⁴. En nuestro estudio, encontramos que los pacientes portadores del alelo *CTLA4* rs231775-G mostraron una mejor respuesta EULAR, así como, una

menor LDA tras 12 meses de tratamiento con ABA en el análisis multivariante (**Tabla 18**). La remisión de la AR tras 6 meses de terapia también fue mayor en aquellos pacientes con alelo *CTLA4* rs231775-G (**Tabla 17**), en el análisis bivariante, pero en este caso, dicha asociación no se mantuvo en el multivariante. Un estudio realizado en 715 pacientes caucásicos con esclerosis múltiple y 527 controles sanos, mostró que la menor expresión de CTLA4 estaba asociada con la forma menos agresiva de la enfermedad, lo cual podría justificarse porque la molécula CTLA4 favorece el aumento de los reservorios de linfocitos T memoria, debido a que disminuye la apoptosis inducida de los linfocitos T^{265,266}. Consecuentemente, una menor producción de CTLA4, se traduciría en la disminución de linfocitos T memoria, lo que daría lugar a una menor inflamación y menor probabilidad de recaídas inflamatorias²⁶⁷. Dado el gran componente inflamatorio implicado en el desarrollo de la AR, esta hipótesis podría explicar la mayor respuesta terapéutica en pacientes que expresan niveles menores de CTLA4.

Los polimorfismos asociados al gen *CTLA4* han sido también investigados por su asociación con el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes^{172,175,177,250}. En distintos estudios previos se ha asociado el alelo *CTLA4* rs5742909-T con un menor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes como AR, lupus sistémico eritematoso o enfermedad de Graves^{250,253-255,268,269}. Sin embargo, un reciente metaanálisis realizado en población asiática (China) (24703 casos/23825 controles) no encontró asociación entre el SNP *CTLA4* rs5742909 y el riesgo de desarrollar AR¹⁷⁹. El polimorfismo *CTLA4* rs3087243 también se ha asociado con el riesgo de patologías autoinmunes. Un metaanálisis reciente realizado en 24.703 casos y 23.825 controles, asoció el alelo *CTLA4* rs3087243-A (A vs. G: OR=0.88, IC_{95%}=0.85-0.92; P_{heterogeneidad}=.092) y el genotipo *CTLA4* rs3087243-AG (AG vs. GG: OR=0.84, IC_{95%}= 0.79–0.90; P_{heterogeneidad}=.076) con un menor riesgo de desarrollar AR en población asiática, caucásica y latinoamericana¹⁷⁹. En contraposición con estos resultados, un estudio sobre escleritis realizado en 446 pacientes asiáticos y 710 controles sanos, asoció, tanto el genotipo *CTLA4* rs3087243-GG (OR=1.55, IC_{95%}=1.19-2.01, P_{ajustado}=.04), como el alelo *CTLA4* rs3087243-G (OR=1.46, IC_{95%}=1.18-1.85, P_{ajustado}=.02), con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad¹⁷⁷. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en estudios que evalúan el riesgo a padecer AR (1140 pacientes/1248 controles caucásicos; P=.001)²⁷⁰, diabetes tipo 1 (228 pacientes/193 controles asiáticos: OR=1.67, IC_{95%}=1.21-2.29)²⁷¹ o la enfermedad de Graves (289 pacientes/1058 controles asiáticos: OR=1.63, IC_{95%}=1.27–2.09, P<.001)²⁷². En cuanto al SNP *CTLA4* rs231775, un metaanálisis realizado por Liu et al., que incluyó 43 estudios que englobaron un total de 24703 casos y 23825 controles, mostró asociación entre el alelo *CTLA4* rs231775-G (G vs. AA: OR=0.92, IC_{95%}=0.86-0.98; P_{heterogeneidad}<.001), y el SNP *CTLA4* rs231775-GG (GG vs. AG/AA: OR=0.86, IC_{95%}=0.78-0.95;

$P_{\text{heterogeneidad}}=.001$) y un menor riesgo de padecer AR en población asiática, caucásica y latinoamericana¹⁷⁹. Por otro lado, un metaanálisis, que incluyó 18 estudios con 1806 pacientes con lupus eritematoso y 2490 controles, mostró asociación significativa entre el riesgo de enfermedad y los genotipos *CTLA4* rs231775-GG y *CTLA4* rs231775-GA en población asiática (GG/GA vs. AA: OR=1.58, IC_{95%}=1.23-2.03; $P_{\text{heterogeneidad}}<.05$, $I^2=54.40\%$);²⁷³. Sin embargo, no se demostró esta asociación población caucásica¹⁷⁵. De la misma forma, en otros estudios realizados en pacientes caucásicos se encontraron resultados significativos entre el SNP *CTLA4* rs231775 y el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. Muñoz-Valle et al. evaluaron la asociación entre el SNP *CTLA4* rs231775 y el desarrollo de AR en pacientes caucásicos (199 pacientes/199 controles sanos), siendo el alelo *CTLA4* rs231775-G un factor de riesgo a padecer AR (46.8 vs 37.7%, OR=1.45, $P=.010$)²⁷⁴. Asimismo, Downie et al. mostraron asociación entre el alelo *CTLA4* rs231775-A y la susceptibilidad a desarrollar el síndrome de Sjögren, en 111 pacientes y 156 controles caucásicos ($P=.032$)²⁶⁰.

ABA se une de forma selectiva al complejo CD80/CD86, al igual que *CTLA4*, impidiendo la unión de éste al receptor CD28, y suprimiendo así la activación de las células T²⁴⁹. Polimorfismos en estas proteínas, podrían producir cambios conformacionales en el receptor, afectando a su interacción con ABA, y condicionando la respuesta terapéutica. El polimorfismo rs2715267 del gen *CD86* se ha asociado con el riesgo al desarrollo de enfermedades autoinmunes por una sobreestimulación de la respuesta inmunitaria¹⁹⁷. Sin embargo, ningún estudio previo ha evaluado su relación con el riesgo de respuesta al tratamiento con ABA en pacientes con AR. En nuestro estudio se asoció el genotipo *CD86* rs2715267-GG con un mayor riesgo de respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de tratamiento con ABA. Watanabe et al. relacionaron el genotipo *CD86* rs2715267-AA con un mayor riesgo de padecer tiroiditis crónica en 55 pacientes y 24 controles de origen asiático (Japón) ($P=.020$)¹⁸⁴. Por otro lado, un estudio realizado en 336 pacientes con esclerosis múltiple caucásicos mostró que los pacientes portadores del genotipo rs2715267-GG presentaban mayor riesgo de enfermedad (GG vs TT: OR=1.58, IC_{95%}=0.99-2.53)¹⁹⁶. El polimorfismo en *CD86* rs1129055 (G>A) podría dar lugar a un cambio en el nivel de fosforilación de la proteína, influyendo en el proceso de regulación negativa de la proliferación de los linfocitos T, que se produce tras su interacción con el *CTLA4*^{187,275}. En nuestro estudio, no encontramos asociación significativa con las variables respuesta estudiadas. Nuestros resultados están en consonancia con el único estudio previo realizado en 39 pacientes caucásicos, que analizaba la asociación entre el SNP *CD86* rs1129055 y la respuesta terapéutica a ABA, ya que en este caso, tampoco se encontró relación significativa con la respuesta EULAR tras 6 meses de tratamiento con ABA ($P=.999$)¹⁷¹. Otras investigaciones han estudiado el papel

de este SNP en el desarrollo de la AR, sin encontrar asociaciones significativas²⁷⁶⁻²⁷⁸. En cambio, un estudio evaluó la relación entre *CD86* rs1129055 y el riesgo a desarrollar la enfermedad autoinmune pénfigo vulgar (61 pacientes/486 controles caucásicos), mostrando que, los portadores del alelo *CD86* rs1129055-A presentaban mayor riesgo a desarrollar la enfermedad (OR=2.14, IC_{95%}=1.16-3.94, P=.040)²⁷⁹. En cuanto a los SNPs en el gen *CD86*, rs9831894 y rs9872483, no encontramos asociación significativa entre sus genotipos y la respuesta terapéutica a ABA (**Tablas 15-17**). Ningún artículo ha estudiado esta relación previamente. Liao et al. llevaron a cabo un estudio donde analizaron la relación de estos SNPs con el desarrollo de la enfermedad autoinmune conocida como enfermedad de Graves, en 471 pacientes asiáticos (Taiwán), en los que se asoció el alelo *CD86* rs9831894-C (P=.002) y el *CD86* rs9872483-A (P=.001) con un menor riesgo de desarrollo de oftalmopatía en estos pacientes¹⁹⁹.

El genotipo rs1599795-AT y el alelo rs1599795-T de *CD80* mostraron tendencia a la asociación con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 15**). Del mismo modo, el genotipo *CD80* 9289131-CT y el alelo C mostraron tendencia a la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión, tras 6 meses de tratamiento con ABA (**Tablas 15-17**). Ningún estudio previo ha evaluado la asociación entre estos SNPs y la efectividad de ABA en pacientes diagnosticados de AR. En concordancia con nuestros resultados, un estudio realizado en 471 pacientes asiáticos diagnosticados de enfermedad de Graves, mostró asociación entre el alelo *CD80* 9289131-G y el menor riesgo de enfermedad en estos pacientes (OR=0.63, IC_{95%}=0.44-0.90)¹⁹⁹. Otro estudio realizado en 55 pacientes asiáticos con tiroiditis crónica y 24 controles sanos, mostró que los portadores del alelo rs1599795-T presentaban más riesgo de enfermedad grave (T vs. AA: 6.80% vs. 17.65%, P=.029)¹⁸⁴. Wu et al. llevaron a cabo un estudio en 183 pacientes asiáticos con cáncer gástrico y 348 controles sanos, mostró que aquellos portadores del genotipo rs1599795-AT presentaron una forma más agresiva de la enfermedad (AT vs. AA: OR=1.41, IC_{95%}=0.98-2.11)¹⁸⁵. Por otro lado, no se encontró asociación significativa entre el polimorfismo *CD80* rs57271503 y la respuesta terapéutica a ABA en nuestros pacientes, tras 6 y 12 meses de tratamiento (**Tablas 15-17**). Estos resultados se encuentran en consonancia con los obtenidos en el estudio previo compuesto por 39 pacientes caucásicos diagnosticados de AR y tratados con ABA, que analizó relación entre el SNP *CD80* rs57271503 y la respuesta EULAR (P=.922)¹⁷¹.

El estudio farmacogenético de *CD28* rs3116496 no mostró asociación con la respuesta terapéutica a ABA en nuestros pacientes (**Tablas 15-17**). Ningún estudio previo había evaluado esta asociación. Este SNP ha sido investigado por su relación en el desarrollo de distintos tipos

de cáncer. Un metaanálisis encontró asociación entre el *CD28* rs3116496 y el riesgo de cáncer de mama, colon y leucemia en población asiática (C vs. T: OR=1.14, IC_{95%}=1.01-1.29, P_{heterogeneidad}=.003; I²=53.3%)²⁰⁰.

Asimismo, los SNPs en los genes *FcGR2A* y *FcGR3A* han sido estudiados como biomarcadores de respuesta a TNFi, RTX o TCZ en diferentes patologías^{209,218,224,225}. Sin embargo, ningún estudio ha investigado su implicación en la respuesta terapéutica a ABA en pacientes con AR. Nuestros resultados muestran que el polimorfismo *FcGR2A* rs1801274 estaría asociado con la efectividad clínica de ABA tras 6 y 12 meses de tratamiento. En concreto, el genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA considerado de alta afinidad (*FcGR2A*-p.His131), se ha asociado con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de tratamiento, y con LDA tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA. En consonancia con nuestros resultados, Jiménez et al. realizaron un estudio en 55 pacientes caucásicos (España) tratados con RTX, en el que los individuos portadores del genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA presentaron mayor tasa de remisión tras 6 meses de tratamiento, y mayor respuesta EULAR tras 6, 12 y 18 meses de tratamiento con RTX (OR=1.53, IC_{95%}=1.11-21.12, P=.035)²¹⁸. En contraposición, en este mismo estudio, no se encontró asociación entre el polimorfismo *FcGR2A* rs1801274 y la respuesta terapéutica a TCZ en 87 pacientes caucásicos (España) con AR (P>.05)²¹⁸. Otra investigación realizada en 429 pacientes caucásicos (España) diagnosticados de AR y en tratamiento con IFX mostró que aquellos individuos portadores del alelo *FcGR2A* rs1801274-G, presentaban una menor respuesta terapéutica a al fármaco (P=.04)²⁸⁰. Ávila-Pedretti et al. presentaron un estudio realizado en 348 pacientes caucásicos (España) diagnosticados de AR y tratados con ADA, en el que los individuos portadores del genotipo *FcGR2A* rs1801274-GG, mostraron una peor respuesta a la terapia con ADA tras 12 semanas de tratamiento (GG vs. AG/AA: OR=2.54; IC_{95%}=1.19-5.40, P=.022)²¹⁵. Por el contrario, un metaanálisis realizado en 3058 pacientes caucásicos diagnosticados de AR en terapia con TNFi mostró que los pacientes caucásicos portadores del genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA presentaban menor respuesta EULAR tras el tratamiento con ADA (OR=0.59, IC_{95%}=0.37-0.95; P_{heterogeneidad}=.770, I²=0)²²⁴. Sin embargo, no se obtuvieron resultados significativos con los pacientes tratados con IFX y ETN²²⁴. La asociación entre la variable de alta afinidad *FcGR2A*-p.His131 y la mejor respuesta terapéutica a ABA podría estar condicionado por una mejora en la respuesta inmunitaria de la AR. Los pacientes portadores de la variable *FcGR2A*-p.His131 podrían presentar una mayor captación y eliminación de complejos autoinmunes producidos por la fisiopatogenia de la AR, disminuyendo, de esta forma, el daño tisular y respondiendo mejor a la terapia con ABA.

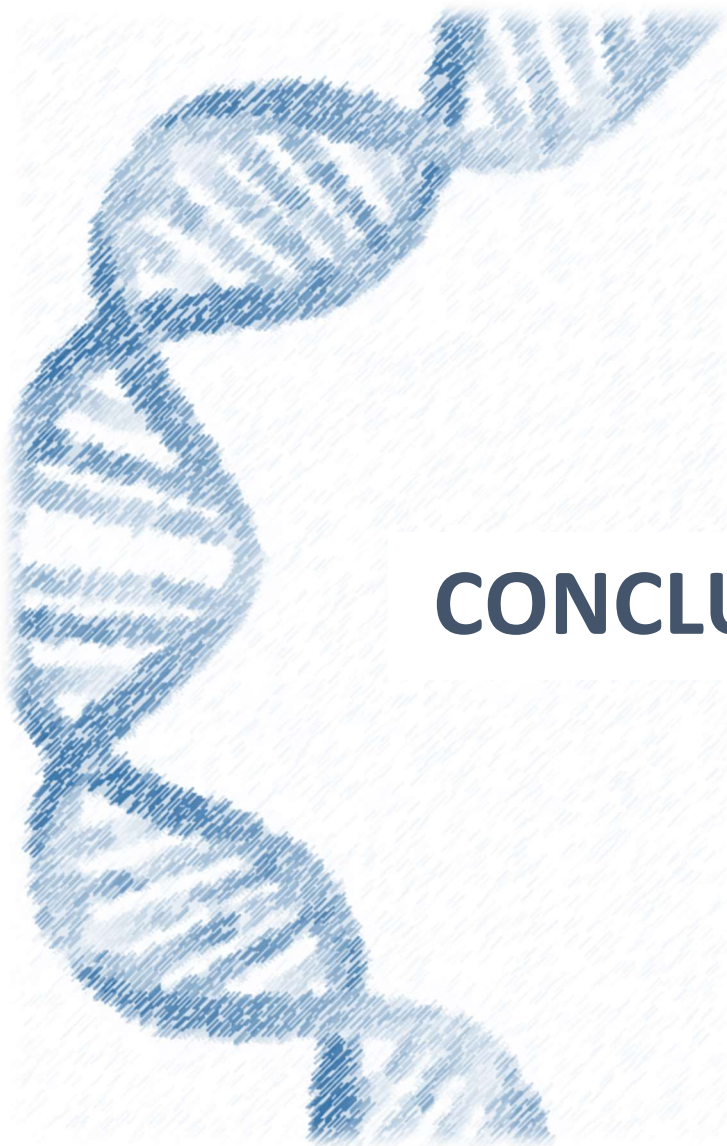
El polimorfismo *FcGR3A* rs396991 ha sido investigado en numerosos estudios sobre AR y el tratamiento con TNFi^{209,218,223-225}. Del mismo modo, ningún estudio previo ha evaluado la asociación entre el SNP *FcGR3A* rs396991 y el tratamiento con ABA en pacientes con AR. En nuestro estudio, el alelo *FcGR3A* rs396991-A que da lugar a la variable de baja afinidad FCGR3A-p158Phe, mostró tendencia a la asociación con la respuesta EULAR tras 12 meses de terapia con ABA (A vs. CC; **Tabla 15**). Asimismo, Jiménez Morales et al. realizaron un estudio en 87 pacientes caucásicos (España) diagnosticados de AR donde se relacionó el genotipo *FcGR3A* rs396991-AA con la mayor respuesta EULAR tras 12 meses de tratamiento con TCZ (AA vs. C: OR=5.08, IC_{95%}=1.20-21.33, P=.027)²¹⁸. En este mismo estudio, en 55 pacientes caucásicos (España) diagnosticados de AR y en tratamiento con RTX se encontró asociación entre el alelo *FcGR3A* rs396991-C y la LDA tras 18 meses de tratamiento con RTX (C vs. AA: OR=4.90, IC_{95%}=0.84-28.48, P=.077)²¹⁸. De la misma forma, un metaanálisis realizado sobre 1427 pacientes caucásicos en terapia con TNFi, RTX e IFX, mostró que los pacientes en tratamiento con RTX portadores de los genotipos *FcGR3A* rs396991-CC y CA, presentaban una menor respuesta terapéutica (CC/CA vs. AA: OR=0.566, IC_{95%}=0.37-0.86; P_{heterogeneidad}=.161, I²=45.20)²²⁹. Sin embargo, no se encontró asociación entre el SNP *FcGR3A* rs396991 y la efectividad de los TNFi (CC/CA vs. AA: P=.186) e IFX (CC/CA vs. AA: P=.065)²²⁹. Asimismo, otro metaanálisis realizado por Montes et al. en 429 pacientes caucásicos diagnosticados de AR en terapia con TNFi no encontró asociación entre el polimorfismo *FcGR3A* rs396991 y la respuesta a las TBs (OR=1.11, IC_{95%}=0.8-1.5; I²=62)²⁰⁹. La mayor respuesta a ABA en pacientes portadores de la variable de baja afinidad FCGR3A-p.158Phe podría estar relacionada con la menor afinidad que presenta ABA por FCGR3A, de esta forma, el fármaco permanecería durante más tiempo en el torrente sanguíneo, incrementando la respuesta terapéutica a ABA.

En nuestro estudio, se analizó la influencia conjunta de los haplotipos de baja afinidad *FcGR2A* rs1801274-G (FCGR2A-p.131Arg) y *FcGR3A* rs396991-A (FCGR3A-p.158Phe) y la efectividad de ABA en pacientes diagnosticados de AR, ya que, como hemos descrito anteriormente, las TBs pueden verse afectadas por ambos SNPs. Según nuestros resultados, se encontró asociación significativa entre los alelos de baja afinidad y la LDA tras 12 meses de tratamiento con ABA (**Tabla 16**). La presencia de variantes de baja afinidad en ambos receptores, podría conllevar un menor aclaramiento plasmático de fármaco, aumentando la farmacocinética de ABA y, por tanto, su efectividad^{217,223}. Ningún estudio previo ha evaluado la asociación entre el poder aditivo de los haplotipos de baja afinidad *FcGR2A* rs1801274-G (FCGR2A-p.131Arg) y *FcGR3A* rs396991-A (FCGR3A-p.158Phe) y la respuesta a ABA en pacientes con AR. Un estudio previo realizado en pacientes asiáticos (Japón) diagnosticados de AR y en tratamiento con IFX, mostró

que, los pacientes portadores de alelos de baja afinidad presentaban un menor aclaramiento de fármaco, frente a los portadores de alelos de alta afinidad²¹⁷. Asimismo, otro estudio realizado por Dávila-Fajardo et al., en pacientes caucásicos (España) tratados con ADA mostró asociación entre los polimorfismos de baja afinidad y la respuesta EULAR satisfactoria (OR=1.53, IC_{95%}=1.08–2.17)²²³. Un estudio realizado en pacientes caucásicos (España) con artritis psoriásica tratados con TNFi encontró asociación significativa entre los alelos de baja afinidad y la mayor respuesta terapéutica tras 6 a 8 semanas de tratamiento (P=.04)²³⁰. En nuestro estudio se asoció la presencia de haplotipos de baja afinidad de *FcGR2A* y *FcGR3A* con una mayor efectividad clínica al tratamiento biológico, sin embargo, no se midieron niveles plasmáticos de ABA en nuestros pacientes, por lo que no podemos correlacionar la respuesta farmacogenética con la farmacocinética de ABA. Estos resultados contradictorios en cuanto a la influencia de los haplotipos de alta y baja afinidad en los SNPs *FcGR2A* rs1801274 y *FcGR3A* rs396991 podrían estar condicionados por los distintos mecanismos de acción por los que actúan cada uno de los FAMEb indicados en el tratamiento de la AR²⁰⁹. Además, la expresión celular diferencial existente entre *FcGR2A* y *FcGR3A* en las células del sistema inmune también podría influir en los resultados contradictorios obtenidos en cuanto a ambos receptores. Un estudio previo señaló que ABA presentaba baja afinidad por los receptores *FcGR2* y *FcGR3*, por lo que su actuación a través de las vías de CDC y ADCC es más limitada que la que puedan tener otros FAMEb que sí que actúan a través de estas vías inmunológicas^{210,218}. Del mismo modo, la actuación de *FcGR2A* y *FcGR3A* en la fisiopatología de la AR podría influir en la respuesta a las TBs. La influencia de los SNPs estudiados en la respuesta terapéutica a ABA puede ser debida a otros mecanismos involucrados en su farmacocinética que no han podido ser estudiados aún.

La limitación de nuestro estudio fue el tamaño muestral, que podría ser responsable de la pérdida de asociación estadísticamente significativa para algunos de los SNPs estudiados. A pesar de ello, todos los pacientes se reclutaron de una misma cohorte hospitalaria, siguiendo los mismos protocolos terapéuticos por el mismo equipo de reumatólogos, lo que aseguró la homogeneidad y fiabilidad de las variables clínicas recogidas. Todos los pacientes diagnosticados durante el período de estudio fueron reclutados, asegurando la representatividad de la muestra. A pesar del tamaño limitado de la muestra, los efectos observados en estos pacientes fueron evidentes. Serán necesarios estudios en cohortes más amplios para confirmar el valor pronóstico de los polimorfismos en los genes *CTLA4*, *CD80*, *CD6*, *CD28*, *FcGR2A* y *FcGR3A* y la respuesta al tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.

Nuestros resultados sugieren asociaciones significativas entre las variables clínicas, bioquímicas, farmacológicas y genéticas y la respuesta a ABA en pacientes diagnosticados de AR. El sexo, la duración de la enfermedad, la edad de inicio y duración del tratamiento con ABA, la vía de administración y la terapia concomitante se han postulado como variables predictoras de la respuesta a ABA. Del mismo modo, los FAMEb administrados previamente, así como, su duración, son factores que afectan a la respuesta a ABA en nuestros pacientes. Las variables físicas y bioquímicas como DAS28, NAD, NAT, EVAP, VSG, HAQ y ACPA también se han relacionado con la predicción de la respuesta a ABA. Las variables genéticas *CTLA4* rs3087243, *CTLA4* rs231775, *CTLA4* rs5742909, *CD86* rs2715267, *CD80* rs1599795, *CD80* rs9289131, *FcGR2A* rs1801274 y *FcGR3A* rs396991 podrían actuar como predictores de respuesta al tratamiento con ABA en pacientes diagnosticados de AR.



CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

- XV. El sexo masculino se ha asociado con la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de terapia con ABA.
- XVI. Un menor tiempo de enfermedad previo a la administración de ABA se ha relacionado con la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de tratamiento con ABA.
- XVII. Una mayor edad del paciente, así como, una mayor duración de la terapia con ABA se han asociado con la LDA tras 12 meses y la remisión tras 6 meses de tratamiento con ABA, respectivamente.
- XVIII. Se encontró una tendencia entre la administración SC de ABA y la LDA tras 6 meses de tratamiento con ABA.
- XIX. La monoterapia con ABA y la no administración de GC concomitantes se relacionaron con la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA.
- XX. La administración de ABA en pacientes bionave, o con un menor número de FAMEb previos, así como, la menor duración de estos, se asoció con la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión tras 6 y 12 meses de terapia con ABA.
- XXI. Un valor basal menor de las variables DAS28, NAD, NAT, EVAP, VSG y HAQ se relacionó con la respuesta EULAR satisfactoria, LDA y remisión tras 6 y 12 meses de tratamiento con ABA.
- XXII. Se encontró una tendencia entre los ACPA positivos y la respuesta EULAR satisfactoria tras 6 meses de terapia con ABA.
- XXIII. Los alelos *CTLA4* rs3087243-G, rs231775-G, rs5742909-T se asociaron con la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de tratamiento con ABA. Además, los alelos *CTLA4* rs3087243-G, rs231775-G se asociaron con la remisión tras 6 meses de terapia con ABA; y rs231775-G, rs5742909-T se asociaron con la LDA tras 12 meses de administración de ABA.
- XXIV. Se encontró tendencia a la asociación entre los alelos *CD80* rs1599795-T y rs9289131-C y la respuesta EULAR satisfactoria y la LDA, tras 6 meses de tratamiento con ABA, respectivamente.
- XXV. El genotipo *CD86* rs2715267-GG se mostró como predictor de la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de terapia con ABA.
- XXVI. El genotipo *FcGR2A* rs1801274-AA se encontró asociado a la efectividad de ABA.

- XXVII. Se encontró tendencia a la asociación entre el alelo *FcGR3A* rs396991-A y la respuesta EULAR satisfactoria tras 12 meses de tratamiento con ABA.
- XXVIII. Los haplotipos *FcGR2A/FcGR3A* de baja afinidad se asociaron con una mayor LDA tras 12 meses de terapia con ABA.



REFERENCIAS

9 REFERENCIAS

1. Soubrier, M., Lahaye, C. & Tatar, Z. Abatacept for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Special Focus on the Elderly. *Drugs Aging* **35**, 379-387 (2018).
2. Smolen, J.S., Aletaha, D. & McInnes, I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **388**, 2023-2038 (2016).
3. Carmona, L. *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford, England)* **41**, 88-95 (2002).
4. Alhambra-Expósito, M.R. *et al.* Recomendaciones dietéticas en la artritis reumatoide. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética* **17**, 165-171 (2013).
5. de Reumatología, S.E. Estudio ePiSer. *Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española*. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (2001).
6. Shichikawa, K. *et al.* Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965–1996. *Annals of the rheumatic diseases* **58**, 751-756 (1999).
7. van der Woude, D. & van der Helm-van Mil, A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **32**, 174-187 (2018).
8. Carmona, L. *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* **41**, 88-95 (2002).
9. GUIPCAR, G. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide. *Sociedad Española de Reumatología, Madrid* (2019).
10. Leino, M., Tuominen, S., Pirilä, L. & Tuominen, R. Effects of rheumatoid arthritis on household chores and leisure-time activities. *Rheumatology international* **35**, 1881-1888 (2015).
11. Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J. & Sundquist, K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **60**, 661-668 (2009).
12. Viatte, S., Plant, D. & Raychaudhuri, S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* **9**, 141 (2013).
13. Scally, S.W. *et al.* A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *The Journal of experimental medicine* **210**, 2569-2582 (2013).

14. Abbasifard, M. & Imani, D. PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis. **22**, e3204 (2020).
15. Wu, X. *et al.* Association between PTPN22-1123G/C and susceptibility to rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. **22**, 769-780 (2019).
16. Iwamoto, T. *et al.* Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* **45**, 804-7 (2006).
17. Rieck, M. *et al.* Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes. *The Journal of Immunology* **179**, 4704-4710 (2007).
18. Suzuki, A. *et al.* Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature genetics* **34**, 395-402 (2003).
19. Huizinga, T.W. *et al.* Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis & Rheumatism* **52**, 3433-3438 (2005).
20. Källberg, H. *et al.* Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the rheumatic diseases* **70**, 508-511 (2011).
21. Karlson, E.W. & Deane, K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics* **38**, 405-426 (2012).
22. Lahiri, M., Morgan, C., Symmons, D.P. & Bruce, I.N. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology* **51**, 499-512 (2012).
23. Karlson, E.W. *et al.* Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **69**, 54-60 (2010).
24. Choy, E.H. & Panayi, G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* **344**, 907-916 (2001).
25. Fiocco, U. *et al.* Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmunity reviews* **8**, 76-82 (2008).
26. Herrero-Beaumont, G., Martinez Calatrava, M.J. & Castaneda, S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin* **8**, 78-83 (2012).
27. Perkins, D. *et al.* Regulation of CTLA-4 expression during T cell activation. *The Journal of Immunology* **156**, 4154-4159 (1996).

28. Korhonen, R. & Moilanen, E. Abatacept, a novel CD80/86–CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **104**, 276-284 (2009).
29. Gerlag, D.M. *et al.* EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **71**, 638-641 (2012).
30. Bos, W.H. *et al.* Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Annals of the rheumatic diseases* **69**, 490-494 (2010).
31. Bugatti, S., Bozzalla Cassione, E., De Stefano, L. & Manzo, A. Established rheumatoid arthritis. The pathogenic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **33**, 101478 (2019).
32. Cañete, J.D. [Biopathology of the synovial membrane in psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin* **8 Suppl 1**, S10-4 (2012).
33. McInnes, I.B. & Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **365**, 2205-19 (2011).
34. Conforti, A. *et al.* Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* **20**, 102735 (2021).
35. Marcucci, E. *et al.* Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo* **70**, 212-224 (2018).
36. Blair, H.A. & Deeks, E.D. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* **77**, 1221-1233 (2017).
37. Wasserman, A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* **97**, 455-462 (2018).
38. Arnett, F.C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **31**, 315-324 (1988).
39. Aletaha, D. *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism* **62**, 2569-2581 (2010).
40. Kasturi, S., Goldstein, B.L., Malspeis, S., Karlson, E.W. & Costenbader, K.H. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study cohorts. *Rheumatology international* **34**, 407-411 (2014).

41. Radner, H., Neogi, T., Smolen, J.S. & Aletaha, D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases* **73**, 114-123 (2014).
42. Norton, S. *et al.* Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum* **44**, 131-44 (2014).
43. Urquiza Ayala, G., Arteaga Coarite, R. & Chacón Yucra, P. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Revista Médica La Paz* **25**, 91-98 (2019).
44. Lisse, J.R. Does rheumatoid factor always mean arthritis? *Postgrad Med* **94**, 133-4, 139 (1993).
45. Infantino, M. *et al.* Anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes in the diagnosis of rheumatoid arthritis: an assessment of combined tests. *Clin Chim Acta* **436**, 237-42 (2014).
46. Umeda, N., Matsumoto, I. & Sumida, T. [The pathogenic role of ACPA in rheumatoid arthritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* **40**, 391-395 (2017).
47. Zhang, J.F. *et al.* [Clinical and laboratory characteristics of rheumatoid arthritis with positive antinuclear antibody]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **52**, 1023-1028 (2020).
48. Luna, K.S. *et al.* Influencia de la estructura de los afectos en la evaluación de la artritis reumatoide mediante la escala visual analógica de dolor, el HAQ y el DAS28. *Reumatología Clínica* **8**, 328-333 (2012).
49. Wasserman, A.M. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* **84**, 1245-52 (2011).
50. Døhn, U.M. *et al.* Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis research & therapy* **10**, 1-8 (2008).
51. Ørnbjerg, L.M. & Østergaard, M. Assessment of structural damage progression in established rheumatoid arthritis by conventional radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **33**, 101481 (2019).
52. Knevel, R. *et al.* Evaluating joint destruction in rheumatoid arthritis: is it necessary to radiograph both hands and feet? *Ann Rheum Dis* **72**, 345-9 (2013).
53. Cikutovic, P., Contreras, O., Burdiles, Á., Llanos, C. & Díaz, G. [Magnetic resonance of the hands for the diagnosis and follow-up of rheumatoid arthritis]. *Rev Med Chil* **148**, 1315-1327 (2020).

54. Smolen, J.S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* (2020).
55. 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* **38**, 44-8 (1995).
56. Matsui, T. *et al.* Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Annals of the rheumatic diseases* **66**, 1221-1226 (2007).
57. Smolen, J. *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* **42**, 244-257 (2003).
58. Aletaha, D. *et al.* Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy* **7**, 1-11 (2005).
59. England, B.R. *et al.* 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care & Research* **71**, 1540-1555 (2019).
60. Nikas, S.N. 2020 Clinical Highlights in Rheumatology. *Mediterr J Rheumatol* **31**, 421-423 (2020).
61. Park, E.J. & Jeong, W. Prognostic Factors for Radiographic Progression in Patients with Seronegative Rheumatoid Arthritis. **11**(2021).
62. Petrovská, N., Prajzlerová, K., Vencovský, J., Šenolt, L. & Filková, M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev*, 102797 (2021).
63. 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* **76**, 960-977 (2017).
64. Sanmartí, R. *et al.* Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica* **11**, 279-294 (2015).
65. Antman, E.M. Evaluating the cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* **135**, 2062-2072 (2017).

66. Hoes, J., Jacobs, J., Verstappen, S., Bijlsma, J. & Van der Heijden, G. Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* **68**, 1833-1838 (2009).
67. 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* **73**, 492-509 (2014).
68. Weinblatt, M.E. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc* **124**, 16-25 (2013).
69. Choi, H.K., Hernán, M.A., Seeger, J.D., Robins, J.M. & Wolfe, F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet* **359**, 1173-1177 (2002).
70. Wasko, M.C.M., Dasgupta, A., Hubert, H., Fries, J.F. & Ward, M.M. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **65**, 334-342 (2013).
71. Wilsdon, T.D. & Hill, C.L. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Australian prescriber* **40**, 51 (2017).
72. AEMPS. Metotrexato. Ficha técnica [en línea]. Consulta: 12 marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76091/FT_76091.pdf.
73. Verschueren, P. *et al.* Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Annals of the rheumatic diseases* **74**, 27-34 (2015).
74. Hetland, M.L. *et al.* A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy and safety results of the NORD-STAR trial. *Arthritis & Rheumatology* **71**, 5237-5240 (2019).
75. Nam, J. *et al.* Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Annals of the rheumatic diseases* **73**, 75-85 (2014).
76. Behrens, F., Koehm, M. & Burkhardt, H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis - strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol* **23**, 282-7 (2011).

77. Cutolo, M., Boloşiu, H. & Perdriset, G. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology* **52**, 1132-1140 (2013).
78. AEMPS. Leflunomida. Ficha técnica [en línea]. Consulta: 12 marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10654003/FT_10654003.pdf.
79. Emery, P. *et al.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **39**, 655-665 (2000).
80. Gaujoux-Viala, C. *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **69**, 1004-1009 (2010).
81. Plosker, G.L. & Croom, K.F. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* **65**, 1825-49 (2005).
82. AEMPS. Sulfasalazina. Ficha técnica [en línea]. Consulta: 12 marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39681/FT_39681.pdf.
83. Skorpen, C.G. *et al.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases* **75**, 795-810 (2016).
84. Moreland, L.W. *et al.* A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis & Rheumatism* **64**, 2824-2835 (2012).
85. Hage, M.P., Al-Badri, M.R. & Azar, S.T. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* **5**, 77-85 (2014).
86. AEMPS. Cloroquina. Ficha técnica [en línea]. Consulta: 12 marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FT_15797.html.pdf.
87. AEMPS. Hidroxiloroquina. Ficha técnica [en línea]. Consulta: 12 marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74904/FT_74904.pdf.
88. Sharma, T.S. *et al.* Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *Journal of the American Heart Association* **5**, e002867 (2016).

89. Fragoulis, G.E., McInnes, I.B. & Siebert, S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **58**, i43-i54 (2019).
90. Ciobanu, D.A. *et al.* JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis (Review). *Exp Ther Med* **20**, 3498-3503 (2020).
91. Morinobu, A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med* **43**, 148-155 (2020).
92. Malemud, C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* **10**, 117-127 (2018).
93. Angelini, J. & Talotta, R. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. **10**(2020).
94. Mogul, A., Corsi, K. & McAuliffe, L. Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother* **53**, 947-953 (2019).
95. Caporali, R. & Zavaglia, D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **37**, 485-495 (2019).
96. Tanaka, Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* **30**, 779-787 (2020).
97. Singh, J.A. Filgotinib, a JAK1 Inhibitor, for Treatment-Resistant Rheumatoid Arthritis. *Jama* **322**, 309-311 (2019).
98. Hernández, M.Á.A. *et al.* Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatología Clínica* **11**, 269-278 (2015).
99. Noack, M. & Miossec, P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* **39**, 365-383 (2017).
100. Inoue, M., Kanda, H., Tateishi, S. & Fujio, K. Evaluation of Response Criteria in Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **72**, 942-949 (2020).
101. Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H. & Ueda, N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* **101**, 56-63 (2018).
102. Lim, H. & Lee, S.H. Structural Biology of the TNF α Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **19**(2018).
103. Simsek, I. TNF inhibitors - new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* **68**, 204-10 (2010).

104. Zhao, S., Mysler, E. & Moots, R.J. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* **10**, 433-445 (2018).
105. Maini, S.R. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* **30**, 329-47, vii (2004).
106. Voulgari, P.V. & Drosos, A.A. Adalimumab for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* **6**, 1349-60 (2006).
107. Ruiz Garcia, V. *et al.* Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, Cd007649 (2017).
108. Pelechas, E., Voulgari, P.V. & Drosos, A.A. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* **8**(2019).
109. Ramírez, J. & Cañete, J.D. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. **17**, 727-732 (2018).
110. Kim, G.W. *et al.* IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res* **38**, 575-84 (2015).
111. Sanmartí, R., Ruiz-Esquide, V., Bastida, C. & Soy, D. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* **10**, 447-464 (2018).
112. Biggioggero, M., Crotti, C., Becciolini, A. & Favalli, E.G. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther* **13**, 57-70 (2019).
113. Lamb, Y.N. & Deeks, E.D. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs* **78**, 929-940 (2018).
114. Tavakolpour, S. *et al.* A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* **38**, 2977-2994 (2019).
115. Lopez-Olivo, M.A., Amezcaga Urruela, M., McGahan, L., Pollono, E.N. & Suarez-Almazor, M.E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* **1**, Cd007356 (2015).
116. Croia, C. *et al.* One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **37**, 347-357 (2019).
117. Paul, F. & Cartron, G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol* **15**, 383-389 (2019).
118. AEMPS. Abatacept. Ficha técnica [en línea]. Consulta: 12 marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107389011/FT_107389011.html.

119. Kubo, S. *et al.* Comparison of efficacy of TNF inhibitors and abatacept in patients with rheumatoid arthritis; Adjusted with propensity score matching. *Clin Immunol* **191**, 67-74 (2018).
120. Lorenzetti, R. *et al.* Abatacept modulates CD80 and CD86 expression and memory formation in human B-cells. *J Autoimmun* **101**, 145-152 (2019).
121. Bonelli, M. & Scheinecker, C. How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* **30**, 295-300 (2018).
122. Zou, Q.F., Li, L., Han, Q.R., Wang, Y.J. & Wang, X.B. Abatacept alleviates rheumatoid arthritis development by inhibiting migration of fibroblast-like synoviocytes via MAPK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **23**, 3105-3111 (2019).
123. Herrero-Beaumont, G., Calatrava, M. J. M., Castañeda, S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatología Clínica (English Edition)* **8**, 78-83 (2012).
124. Bécède, M. *et al.* Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. in *Seminars in arthritis and rheumatism* Vol. 49 211-217 (Elsevier, 2019).
125. Smolen, J.S. & Aletaha, D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nature Reviews Rheumatology* **11**, 276 (2015).
126. Smolen, J. *et al.* Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* **74**, 843-850 (2015).
127. Tanaka, Y., Hirata, S., Saleem, B. & Emery, P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **31**, S22-7 (2013).
128. Aletaha, D. *et al.* Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Annals of the rheumatic diseases* **62**, 944-951 (2003).
129. Frisell, T. & Askling, J. Comment on: comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register: reply. *Rheumatology* **58**, 1507-1509 (2019).
130. Aletaha, D., Alasti, F. & Smolen, J.S. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Annals of the rheumatic diseases* **75**, 1479-1485 (2016).
131. Van Assen, S. *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* **70**, 414-422 (2011).

132. Verden, A., Dimbil, M., Kyle, R., Overstreet, B. & Hoffman, K.B. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. *Drug safety* **41**, 357-361 (2018).
133. Bykerk, V.P. *et al.* On-drug and drug-free remission by baseline symptom duration: abatacept with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2018).
134. Genovese, M.C. *et al.* Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *The Journal of rheumatology* **41**, 629-639 (2014).
135. Kremer, J.M. *et al.* Longterm safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial. *The Journal of rheumatology* **41**, 1077-1087 (2014).
136. Schiff, M. *et al.* Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Annals of the rheumatic diseases* **70**, 2003-2007 (2011).
137. Paul, D. *et al.* Comparative efficacy and safety of current therapies for early rheumatoid arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* **38**, 1008-1015 (2020).
138. Neubauer, A.S., Minartz, C., Herrmann, K.H. & Baerwald, C.G.O. Cost-effectiveness of early treatment of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with abatacept. *Clin Exp Rheumatol* **36**, 448-454 (2018).
139. Sekiguchi, M. *et al.* Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naïve Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. *J Rheumatol* **43**, 1974-1983 (2016).
140. Choquette, D. *et al.* Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata(R) clinical database and registry. *Arthritis Res Ther* **21**, 138 (2019).
141. Westhovens, R. *et al.* Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Annals of the rheumatic diseases* **74**, 564-568 (2015).
142. Amano, K. *et al.* Long-term safety and efficacy of treatment with subcutaneous abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate inadequate responders. *Modern rheumatology* **25**, 665-671 (2015).

143. Maneiro, J.R., Perez-Pampin, E., Salgado, E., Carmona, L. & Gomez-Reino, J.J. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience. *Rheumatology international* **34**, 1059-1063 (2014).
144. Yoshida, S. *et al.* Efficacy of abatacept tapering therapy for sustained remission in patients with rheumatoid arthritis: Prospective single-center study. *Int J Rheum Dis* **22**, 81-89 (2019).
145. Finckh, A. *et al.* The impact of patient heterogeneity and socioeconomic factors on abatacept retention in rheumatoid arthritis across nine European countries. *RMD open* **1**, e000040 (2015).
146. Weinblatt, M.E. *et al.* Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *The Journal of rheumatology* **40**, 787-797 (2013).
147. Schiff, M. *et al.* Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* **67**, 1096-1103 (2008).
148. Weinblatt, M.E. *et al.* Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis & Rheumatism* **65**, 28-38 (2013).
149. Montastruc, F. *et al.* Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection: A population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum* **48**, 1053-1058 (2019).
150. Ozen, G., Pedro, S., Schumacher, R., Simon, T.A. & Michaud, K. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther* **21**, 141 (2019).
151. Simon, T.A., Thompson, A., Gandhi, K.K., Hochberg, M.C. & Suissa, S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy* **17**, 1-10 (2015).
152. Nourisson, C. *et al.* Impact of gender on the response and tolerance to abatacept in patients with rheumatoid arthritis: results from the 'ORA' registry. *RMD Open* **3**, e000515 (2017).

153. Piantoni, S., Colombo, E., Tincani, A., Airo, P. & Scarsi, M. Predictive factors of abatacept therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* **35**, 1065-9 (2016).
154. Lee, J.S. *et al.* High Proportion of Subjective Component to the Disease Activity Score is Associated with Favorable Response to Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *Patient* **12**, 319-326 (2019).
155. Harrold, L.R. *et al.* A window of opportunity for abatacept in RA: is disease duration an independent predictor of low disease activity/remission in clinical practice? *Clin Rheumatol* **36**, 1215-1220 (2017).
156. Alten, R. *et al.* Predictors of abatacept retention over 2 years in patients with rheumatoid arthritis: results from the real-world ACTION study. *Clin Rheumatol* **38**, 1413-1424 (2019).
157. Kida, D. *et al.* A retrospective analysis of the relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and the effectiveness of abatacept in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep* **10**, 19717 (2020).
158. Endo, Y. *et al.* Anti-citrullinated protein antibody titre as a predictor of abatacept treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study in Japan. *Scand J Rheumatol* **49**, 13-17 (2020).
159. Kumar, R. *et al.* Anti-carbamylated protein antibodies as a clinical response predictor in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Clin Exp Rheumatol* **39**, 91-97 (2021).
160. Maeda, S. *et al.* Circulating Th17.1 cells as candidate for the prediction of therapeutic response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory research. *PLoS One* **14**, e0215192 (2019).
161. Mena-Vázquez, N. & Rojas-Gimenez, M. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Prevalent Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. **10**(2021).
162. Takemoto, T. *et al.* Improvement in matrix metalloproteinase-3 independently predicts low disease activity at 52 weeks in bio-switch rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Clin Exp Rheumatol* **38**, 933-939 (2020).
163. Yukawa, K. *et al.* Serum CXCL10 levels are associated with better responses to abatacept treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **38**, 956-963 (2020).

164. Jiménez Morales, A. *et al.* FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical pharmacology* **59**, 517-531 (2019).
165. Maldonado-Montoro, M., Cañadas-Garre, M., González-Utrilla, A., Plaza-Plaza, J.C. & Calleja-Hernández, M.ÿ. Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacological research* **111**, 264-271 (2016).
166. Cañete, 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. *Annals of the rheumatic diseases* **68**, 1547-1552 (2009).
167. Bek, S. *et al.* Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *The pharmacogenomics journal* **17**, 403-411 (2017).
168. Maldonado-Montoro, M., Cañadas-Garre, M., González-Utrilla, A. & Calleja-Hernández, M.Á. Influence of IL6R gene polymorphisms in the effectiveness to treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis. *The pharmacogenomics journal* **18**, 167-172 (2018).
169. Derambure, C., Dzangue-Tchoupou, G., D'Agostino, M.A., Lequerre, T. & Vittecoq, O. Gene expression regulated by abatacept associated with methotrexate and correlation with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One* **15**, e0237143 (2020).
170. Yokoyama-Kokuryo, W. *et al.* Identification of molecules associated with response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* **22**, 46 (2020).
171. Talotta, R., Bagnato, G. L., Atzeni, F., Ditto, M. C., Bitto, A., Squadrito, F., Lo Gullo, A., Sarzi-Puttini, P., Bagnato, G. F. Polymorphic alleles in exon 1 of the CTLA4 gene do not predict the response to abatacept. *Clinical and experimental rheumatology* **31**, 813 (2013).
172. Lopez-Villalobos, E.F. *et al.* Association of CD28 and CTLA4 haplotypes with susceptibility to primary Sjogren's syndrome in Mexican population. *J Clin Lab Anal* **33**, e22620 (2019).
173. Valk, E., Rudd, C.E. & Schneider, H. CTLA-4 trafficking and surface expression. *Trends in immunology* **29**, 272-279 (2008).
174. B. Vaidya, S.H.S.P., S. Charlton¹, N. Marshall, & A. D. Rowan, I.D.G., P. Kendall-Taylor, T.E. Cawston, S. Young-Min. An association between the CTLA4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. *Rheumatology* **41**, 180-183 (2002).

175. Kailashiya, V., Barun Sharma, H, Kailashiya, J. Role of CTLA4 A49G polymorphism in systemic lupus erythematosus and its geographical distribution. (2019).
176. Karami, J., Aslani, S., Jamshidi, A., Garshasbi, M. & Mahmoudi, M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene* **702**, 8-16 (2019).
177. Li, F. *et al.* Identification of susceptibility SNPs in CTLA-4 and PTPN22 for scleritis in Han Chinese. *Clin Exp Immunol* **197**, 230-236 (2019).
178. Raouf Abdulqader, A., Mohammed, Al, Rachid, S. Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 immune regulatory gene and their impact on inhibitor development in patients with hemophilia A. (2019).
179. Liu, W. *et al.* The Association Between CTLA-4, CD80/86, and CD28 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis: An Original Study and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine* **8**(2021).
180. Dahmani, C.A. *et al.* Association of the HLA-B27 antigen and the CTLA4 gene CT60/rs3087243 polymorphism with ankylosing spondylitis in Algerian population: A case-control study. *Int J Immunogenet* **45**, 109-117 (2018).
181. Zhang, Y.J. *et al.* Lack of association between CTLA-4 +49A/G and -318C/T polymorphisms and Behçet's disease risk: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* **30**, S46-50 (2012).
182. Li, J., Wang, W., Sun, Y. & Zhu, Y. CTLA-4 polymorphisms and predisposition to digestive system malignancies: a meta-analysis of 31 published studies. *World J Surg Oncol* **18**, 55 (2020).
183. Wang, K. *et al.* CTLA-4 +49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* **21**, 222-227 (2017).
184. Watanabe, A., Inoue, N. & Watanabe, M. Increases of CD80 and CD86 Expression on Peripheral Blood Cells and their Gene Polymorphisms in Autoimmune Thyroid Disease. **49**, 191-203 (2020).
185. Wu, R. *et al.* A functional variant at miR-132-3p, miR-212-3p, and miR-361-5p binding site in CD80 gene alters susceptibility to gastric cancer in a Chinese Han population. *Med Oncol* **31**, 60 (2014).
186. Zou, X., Cai, J., Li, B. & Wu, S. Genetic association between cluster of differentiation 86 variations and sepsis risk: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* **98**, e17482 (2019).
187. Pawlak, E. *et al.* Influence of CTLA-4/CD28/ICOS gene polymorphisms on the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma and stage of differentiation in the Polish population. *Human immunology* **71**, 195-200 (2010).

188. Wang, W., Song, H., Liu, J., Song, B. & Cao, X. CD86 + 1057G/A polymorphism and susceptibility to osteosarcoma. *DNA Cell Biol* **30**, 925-9 (2011).
189. Wang, J. *et al.* CD86 +1057G/A polymorphism and susceptibility to Ewing's sarcoma: a case-control study. *DNA Cell Biol* **31**, 537-40 (2012).
190. Xiang, H. *et al.* CD86 gene variants and susceptibility to pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* **138**, 2061-7 (2012).
191. Geng, P. *et al.* Distinct role of CD86 polymorphisms (rs1129055, rs17281995) in risk of cancer: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* **9**, e109131 (2014).
192. Fu, Y. *et al.* Genetic association between CD86 polymorphisms and the risk of sepsis in a Chinese Han population. *Hum Immunol* **79**, 817-820 (2018).
193. Han, F.F. *et al.* Association between co-stimulatory molecule gene polymorphism and acute rejection of allograft. *Transpl Immunol* **31**, 81-6 (2014).
194. Abdallah, A.M. *et al.* A polymorphism in the promoter region of the CD86 (B7.2) gene is associated with systemic sclerosis. *Int J Immunogenet* **33**, 155-61 (2006).
195. Lee, S.H. *et al.* The Interaction Between Allelic Variants of CD86 and CD40LG: A Common Risk Factor of Allergic Asthma and Rheumatoid Arthritis. *Allergy Asthma Immunol Res* **6**, 137-41 (2014).
196. Wagner, M. *et al.* Polymorphisms in CD28, CTLA-4, CD80 and CD86 genes may influence the risk of multiple sclerosis and its age of onset. *J Neuroimmunol* **288**, 79-86 (2015).
197. Karabon, L. & Markiewicz, M. The Influence of Genetic Variations in the CD86 Gene on the Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **2018**, 3826989 (2018).
198. Kleinstern, G. *et al.* Inherited variants at 3q13.33 and 3p24.1 are associated with risk of diffuse large B-cell lymphoma and implicate immune pathways. *Human Molecular Genetics* **29**, 70-79 (2019).
199. Liao, W.L. *et al.* The association between polymorphisms of B7 molecules (CD80 and CD86) and Graves' ophthalmopathy in a Taiwanese population. *Ophthalmology* **118**, 553-7 (2011).
200. Bo, K., Sun, Y., Chen, J., Zeng, Y. & Lai, N. Association Between the CD28 c.17 +3 T>C Polymorphism (rs3116496) and Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Biosci Rep* **25**, 1917-1927 (2019).
201. Pawlik, A., Dabrowska-Zamojcin, E., Dziedziejko, V., Safranow, K. & Domanski, L. Association between IVS3 +17T/C CD28 gene polymorphism and the acute kidney allograft rejection. *Transpl Immunol* **30**, 84-7 (2014).

202. Lee, Y.H., Choi, S.J., Ji, J.D. & Song, G.G. CTLA-4 and TNF- α promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis. *Molecular biology reports* **39**, 319-326 (2012).
203. Scalapino, K.J. & Daikh, D.I. CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease. *Immunological reviews* **223**, 143-155 (2008).
204. Kavvoura, F.K. *et al.* Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **92**, 3162-3170 (2007).
205. Bruhns, P. *et al.* Specificity and affinity of human Fc γ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* **113**, 3716-3725 (2009).
206. Nimmerjahn, F. & Ravetch, J.V. Fc γ receptors as regulators of immune responses. *Nature Reviews Immunology* **8**, 34-47 (2008).
207. Van Sorge, N., Van Der Pol, W.L. & Van de Winkel, J. Fc γ R polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue antigens* **61**, 189-202 (2003).
208. Lobo, E.D., Hansen, R.J. & Balthasar, J.P. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of pharmaceutical sciences* **93**, 2645-2668 (2004).
209. Montes, A. *et al.* FCGR polymorphisms in the treatment of rheumatoid arthritis with Fc-containing TNF inhibitors. *Pharmacogenomics* **16**, 333-45 (2015).
210. Davis, P.M., Abraham, R., Xu, L., Nadler, S.G. & Suchard, S.J. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol* **34**, 2204-10 (2007).
211. Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E.H., Salfeld, J.G. & Tak, P.P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics* **117**, 244-279 (2008).
212. Nimmerjahn, F. & Ravetch, J.V. Fc γ receptors: old friends and new family members. *Immunity* **24**, 19-28 (2006).
213. Zhu, X. *et al.* MHC class I-related neonatal Fc receptor for IgG is functionally expressed in monocytes, intestinal macrophages, and dendritic cells. *The Journal of Immunology* **166**, 3266-3276 (2001).
214. Beenhouwer, D., Wallis, R., Broder, M. & Furst, D.E. Mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections. *The Journal of rheumatology* **31**, 1888-1892 (2004).

215. 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* **10**, e0122088 (2015).
216. Binstadt, B.A., Geha, R.S. & Bonilla, F.A. IgG Fc receptor polymorphisms in human disease: implications for intravenous immunoglobulin therapy. *Journal of allergy and clinical immunology* **111**, 697-703 (2003).
217. Nishio, S. *et al.* Pharmacokinetic study and Fcγ receptor gene analysis in two patients with rheumatoid arthritis controlled by low-dose infliximab. *Modern rheumatology* **19**, 329-333 (2009).
218. Jiménez Morales, A. *et al.* FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol* **59**, 517-531 (2019).
219. van der Pol, W.-L. & van de Winkel, J.G. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease. *Immunogenetics* **48**, 222-232 (1998).
220. Chai, L., Song, Y.Q. & Leung, W. Genetic polymorphism studies in periodontitis and Fcγ receptors. *Journal of periodontal research* **47**, 273-285 (2012).
221. Cañete, J.D. *et al.* Influence of variants of Fcγ receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **68**, 1547-1552 (2009).
222. Hatjiharissi, E. *et al.* Increased natural killer cell expression of CD16, augmented binding and ADCC activity to rituximab among individuals expressing the FcγRIIIa-158 V/V and V/F polymorphism. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **110**, 2561-2564 (2007).
223. Dávila-Fajardo, C.L. *et al.* FcGR genetic polymorphisms and the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* **16**, 373-81 (2015).
224. Lee, Y.H. & Bae, S.C. Associations between PTPRC rs10919563 A/G and FCGR2A R131H polymorphisms and responsiveness to TNF blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* **36**, 837-44 (2016).
225. Pál, I., Szamosi, S., Hodosi, K., Szekanez, Z. & Váróczy, L. Effect of Fcγ-receptor 3a (FCGR3A) gene polymorphisms on rituximab therapy in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* **3**, e000485 (2017).

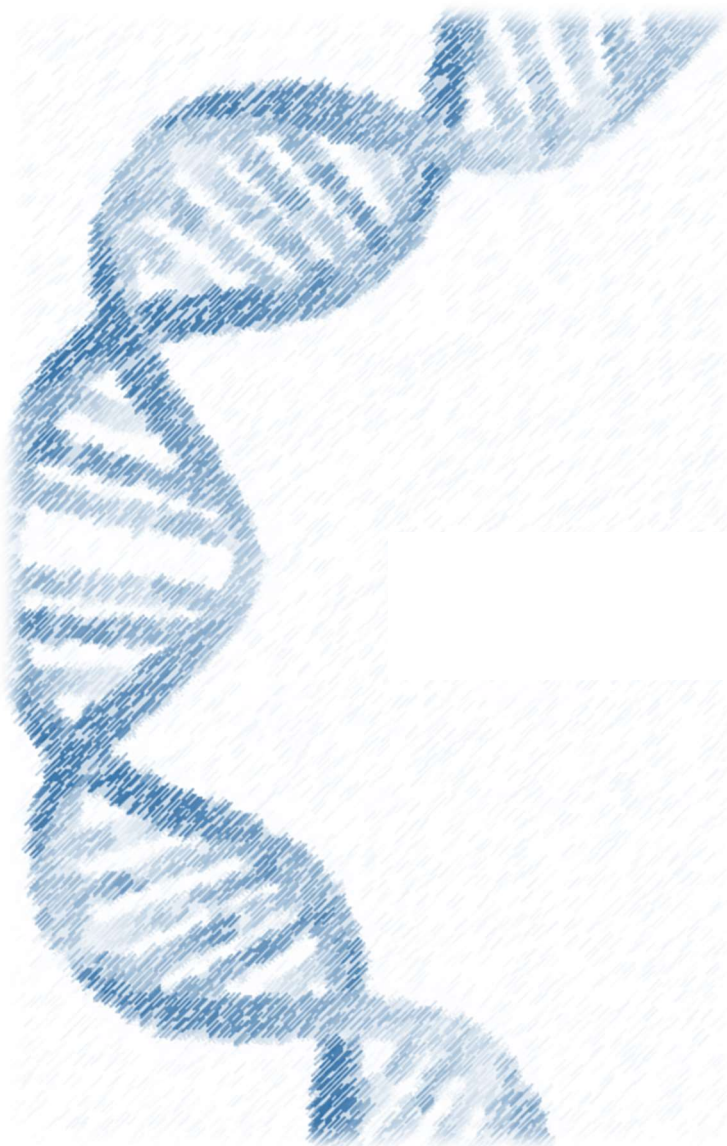
226. Tutuncu, Z. *et al.* Fcγ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum* **52**, 2693-6 (2005).
227. Morales-Lara, M.J. *et al.* Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Scand J Rheumatol* **39**, 518-20 (2010).
228. Kastbom, A. *et al.* Fcγ receptor type IIIA genotype and response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **56**, 448-52 (2007).
229. Lee, Y.H., Bae, S.C. & Song, G.G. Functional FCGR3A 158 V/F and IL-6 -174 C/G polymorphisms predict response to biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* **34**, 1409-15 (2014).
230. Julia, M. *et al.* The role of Fcγ receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriasis A pharmacogenetic study. *JAMA Dermatol* **149**, 1033-9 (2013).
231. Team, R.C. R: A language and environment for statistical computing. (Vienna, Austria, 2013).
232. Purcell, S. *et al.* PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American journal of human genetics* **81**, 559-575 (2007).
233. Zhai, C. *et al.* Association of interleukin-17a rs2275913 gene polymorphism and asthma risk: a meta-analysis. *Archives of medical science: AMS* **14**, 1204 (2018).
234. Purcell, S. *et al.* PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American journal of human genetics* **81**, 559-575 (2007).
235. Solé, X., Guinó, E., Valls, J., Iñiesta, R. & Moreno, V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* **22**, 1928-1929 (2006).
236. Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J. & Daly, M.J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**, 263-265 (2005).
237. Alyousef, Y.M. *et al.* Association of MBL2 gene polymorphism with dental caries in Saudi children. *Caries research* **51**, 12-16 (2017).
238. AbdulAzeez, S. *et al.* Intronic polymorphisms in the CDKN2B-AS1 gene are strongly associated with the risk of myocardial infarction and coronary artery disease in the Saudi population. *International journal of molecular sciences* **17**, 395 (2016).

239. Al Asoom, L.I. *et al.* Functional DNA variations associated with Saudi female with low VO₂max: a pilot microarray study. *American journal of translational research* **11**, 3659 (2019).
240. Cagnotto, G. *et al.* Abatacept in rheumatoid arthritis: survival on drug, clinical outcomes, and their predictors-data from a large national quality register. *Arthritis Res Ther* **22**, 15 (2020).
241. Alten, R. *et al.* Real-world predictors of 12-month intravenous abatacept retention in patients with rheumatoid arthritis in the ACTION observational study. *RMD Open* **3**, e000538 (2017).
242. Lahaye, C. *et al.* Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology (Oxford)* **55**, 874-82 (2016).
243. Genovese, M.C. *et al.* Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* **63**, 2854-64 (2011).
244. Takahashi, N. *et al.* Concomitant methotrexate has little effect on clinical outcomes of abatacept in rheumatoid arthritis: a propensity score matching analysis. *Clin Rheumatol* **38**, 2451-2459 (2019).
245. Nüßlein, H.G. *et al.* Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. *Clin Exp Rheumatol* **34**, 489-99 (2016).
246. Jurgens, M.S. *et al.* Contribution of the subjective components of the disease activity score to the response to biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **67**, 923-8 (2015).
247. Gottenberg, J.E. *et al.* Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis* **71**, 1815-9 (2012).
248. Tymms, K. & Butcher, B. Impact of anti-citrullinated protein antibody on tumor necrosis factor inhibitor or abatacept response in patients with rheumatoid arthritis. (2020).
249. Gazeau, P. *et al.* Memory B Cells and Response to Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* **53**, 166-176 (2017).
250. AlFadhli, S. Overexpression and secretion of the soluble CTLA-4 splice variant in various autoimmune diseases and in cases with overlapping autoimmunity. *Genetic testing and molecular biomarkers* **17**, 336-341 (2013).

251. Giscombe, R., Wang, X., Huang, D. & Lefvert, A.K. Coding sequence 1 and promoter single nucleotide polymorphisms in the CTLA-4 gene in Wegener's granulomatosis. *The Journal of Rheumatology* **29**, 950-953 (2002).
252. Balbi, G. *et al.* Association of -318 C/T and +49 A/G cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms with a clinical subset of Italian patients with systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology* **149**, 40-47 (2007).
253. Wang, X., Zhao, X., Giscombe, R. & Lefvert, A. A CTLA-4 gene polymorphism at position-318 in the promoter region affects the expression of protein. *Genes & Immunity* **3**, 233-234 (2002).
254. Liu, M.F., Wang, C.R., Chen, P.C. & Fung, L.L. Increased expression of soluble cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 molecule in patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of immunology* **57**, 568-572 (2003).
255. Braun, J. *et al.* CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue antigens* **51**, 563-566 (1998).
256. Torres-Carrillo, N. *et al.* The -319C/+49G/CT60G haplotype of CTLA-4 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population. *Cell biochemistry and biophysics* **67**, 1217-1228 (2013).
257. Harper, K. *et al.* CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. *The Journal of Immunology* **147**, 1037-1044 (1991).
258. Ueda, H. *et al.* Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* **423**, 506-511 (2003).
259. Repnik, K. & Potočnik, U. CTLA4 CT60 single-nucleotide polymorphism is associated with Slovenian inflammatory bowel disease patients and regulates expression of CTLA4 isoforms. *DNA and cell biology* **29**, 603-610 (2010).
260. Downie-Doyle, S., Bayat, N., Rischmueller, M. & Lester, S. Influence of CTLA4 haplotypes on susceptibility and some extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **54**, 2434-2440 (2006).
261. Nisticò, L. *et al.* The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Human molecular genetics* **5**, 1075-1080 (1996).
262. Anjos, S., Nguyen, A., Ounissi-Benkalha, H., Tessier, M.-C. & Polychronakos, C. A common autoimmunity predisposing signal peptide variant of the cytotoxic T-

- lymphocyte antigen 4 results in inefficient glycosylation of the susceptibility allele. *Journal of Biological Chemistry* **277**, 46478-46486 (2002).
263. Mäurer, M. *et al.* A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1+ 49) alters T-cell activation. *Immunogenetics* **54**, 1-8 (2002).
264. Jonson, C.O. *et al.* The association of CTLA-4 and HLA class II autoimmune risk genotype with regulatory T cell marker expression in 5-year-old children. *Clin Exp Immunol* **145**, 48-55 (2006).
265. Mastermana, T., Ligersa, A, Zhangb, Z, Hellgrenb, D, Salterb, H, Anvretb, M, Hillerta J. CTLA4 dimorphisms and the multiple sclerosis phenotype. (2002).
266. Kouki, T. *et al.* CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease. *The Journal of Immunology* **165**, 6606-6611 (2000).
267. Masterman, T. *et al.* CTLA4 dimorphisms and the multiple sclerosis phenotype. *J Neuroimmunol* **131**, 208-12 (2002).
268. Lee, W.Y. *et al.* Polymorphisms of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and cytokine genes in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* **75**, 119-26 (2010).
269. Shojaa, M. *et al.* Association between 318 C/T polymorphism of the CTLA-4 gene and systemic lupus erythematosus in Iranian patients. *International journal of rheumatic diseases* **20**, 2040-2044 (2017).
270. Walker, E.J. *et al.* CTLA4/ICOS gene variants and haplotypes are associated with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis in the Canadian population. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **60**, 931-937 (2009).
271. Benmansour, J. *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms in cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and susceptibility to autoimmune type 1 diabetes in Tunisians. *Clinical and Vaccine Immunology* **17**, 1473-1477 (2010).
272. Ting, W.-H. *et al.* Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease in children and adults: case-control study. *PloS one* **11**, e0154394 (2016).
273. Chang, W.-w., Zhang, L., Yao, Y.-s. & Su, H. Association between CTLA-4 exon-1+ 49A/G polymorphism and systemic lupus erythematosus: an updated analysis. *Molecular biology reports* **39**, 9159-9165 (2012).

274. Muñoz-Valle, J.F. *et al.* The +49A>G CTLA-4 polymorphism is associated with rheumatoid arthritis in Mexican population. *Clinica Chimica Acta* **411**, 725-728 (2010).
275. Slavik, J.M., Hutchcroft, J.E. & Bierer, B.E. CD80 and CD86 are not equivalent in their ability to induce the tyrosine phosphorylation of CD28. *Journal of Biological Chemistry* **274**, 3116-3124 (1999).
276. Liu, C.P. *et al.* CTLA-4 and CD86 genetic variants and haplotypes in patients with rheumatoid arthritis in southeastern China. *Genet Mol Res* **12**, 1373-82 (2013).
277. Matsushita, M., Tsuchiya, N., Oka, T., Yamane, A. & Tokunaga, K. New polymorphisms of human CD80 and CD86: lack of association with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Genes & Immunity* **1**, 428-434 (2000).
278. Liu, C. *et al.* CTLA-4 and CD86 genetic variants and haplotypes in patients with rheumatoid arthritis in southeastern China. *Genet Mol Res* **12**, 1373-1382 (2013).
279. Tanasilovic, S., Popadic, S., Medenica, L. & Popadic, D. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus determined by CD86 and CTLA4 polymorphisms. *Clin Dermatol* **35**, 236-241 (2017).
280. Montes, A. *et al.* Association of FCGR2A with the response to infliximab treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics* **24**, 238-45 (2014).



ANEXOS

10 ANEXOS

10.1 ANEXO 1. Comité ético del Proyecto “Influencia genética en la respuesta Individual a terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide”



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^a. M^a 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

10.2 ANEXO 2. Consentimiento Informado del paciente para el análisis farmacogenético

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

10.3 ANEXO 3. Hoja de información al paciente sobre el Proyecto

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: Noelia Márquez Pete

Objetivos: Evaluar la influencia de los polimorfismos en los genes TNF, TNFR1A, TNFR1B, TRAILR1, FcGR3A, FCGR2A, IL-1B, IL-1RN, BLYS, CTLA-4, CD86, CD80, CD69, GALNT18, ENOX1, KCNMB1, CLEC2D, CD28 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:

- Se me realizará una extracción ADN a partir de una muestra de saliva, o sangre, 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 período 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

10.3 ANEXO 3. (Continúa)

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: Noelia Márquez Pete

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 **Noelia Márquez Pete** 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

