

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA
FARMACÈUTICA

ESTUDIOS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS TNF-ALFA
(238 Y 308), IL-10 (1082) MTHFR (677) Y DEL DAS-28,
COMO PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB, EN LA ARTRITIS
REUMÁTICA

AMPARO SORIA ALEDO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 16 de febrer de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Víctor Jiménez Torres
- Dr. Juan Sastre Belloch
- Dr. Francisco José Fenoy Palacios
- Dra. Irene Molina Martínez
- Dr. Patricio Mas Serrano

Va ser dirigida per:

Dr. Pedro García Salom

Dr. Vicente Germán Casabó Alós

Dra. Paloma Vela Casasempere

©Copyright: Servei de Publicacions
Amparo Soria Aledo

Dipòsit legal: V-3738-2009

I.S.B.N.: 978-84-370-7495-5

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

FACULTAD DE FARMACIA



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

TESIS DOCTORAL

Estudios de polimorfismos genéticos TNF-alfa (238 y 308), IL-10 (1082), MTHFR (677) y del DAS-28, como predictores de la respuesta al tratamiento con Infliximab, en la Artritis Reumática.

Lda. AMPARO SORIA ALEDO

VALENCIA. DICIEMBRE 2008

**ESTA TESIS, SE HA REALIZADO
GRACIAS A LA FINANCIACIÓN DE
UNA BECA DE INVESTIGACIÓN
OTORGADA POR LA
FUNDACIÓN NAVARRO-TRIPODI
DE ALICANTE.**



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

DOCTORAT EUROPEU

TESI NÚM

4

SOL-LICITUD DEL DIPÒSIT DE LA TESI DOCTORAL ⁽¹⁾

Cognom i Nom Soria Aledo, Amparo N.I.F. 27.440.595-P

Títol de la tesi Estudios de polimorfismos genéticos TNF-alfa (238 y 308), IL-10 (1082), MTHFR (677) y del DAS 28 como predictores de la respuesta al tratamiento con infliximab, en la artritis reumática

Programa de doctorat 134 Biodisponibilidad y aspectos biofísicos y clínicos de los medicamentos

Departament FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Facultat del dipòsit Facultad de Farmacia

València, 8 - Diciembre - 2008

Director/a ⁽³⁾

Dr. Vicente German Casabó Alós

Dr. Pedro García Salom

Dra. Paloma Vela Casasempere

(signaturas)

Amparo Soria Aledo

(signatura del Doctorand/a)

El Consell del Departament/Institut de/d' FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA en la reunió de [data] ___ / Diciembre / 2008, una vegada acabat el procés d'avaluació i amb l'informe favorable de la direcció de la tesi, acorda aprobar-ne el dipòsit.

El secretari/a del Departament/Institut

(signatura)

Segell del Departament/Institut

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las personas y entidades que han intervenido y han hecho posible que este trabajo sea ya una realidad.

A la fundación **NAVARRO-TRIPODI** de Alicante gracias a cuya BECA DE INVESTIGACIÓN, se han obtenido los fondos necesarios para financiar la realización de esta tesis doctoral.

Al **Dr. Andrés Corno Caparros**, director de la empresa ANCOR® de Alicante gracias a cuya desinteresada amistad y apoyo en el terreno personal, como por su formación, dedicación y supervisión de los aspectos genéticos, ha sido posible realizar este trabajo de investigación.

A mis directores de Tesis, la Dra. **Paloma Vela Casasempere**, Dr. **Pedro García Salom** y Dr. **Vicente Germán Casabó Alós**, por su constante apoyo en la dirección y resolución de las lagunas clínicas y metodológicas que he intentado ir cubriendo durante el desarrollo de este trabajo.

A mi familia, por permitirme robarles ese tiempo precioso que no he podido disfrutar junto a ellos.

1.-ANTECEDENTES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	11
1.1.-La Artritis Reumatoide	12
1.1.1.-Epidemiología. Etiología de la artritis reumatoide.....	12
1.1.2.-Diagnostico	16
1.1.3.-Manifestaciones clínicas	21
1.1.4.-Evolución clínica y Pronóstico	27
1.2.-El proceso inflamatorio	28
1.2.1.-Definición.....	28
1.2.2.-Mecanismo.....	30
1.2.3.-Citoquinas proinflamatorias.....	35
1.2.3.1.- Factor de necrosis tumoral (TNF)....	38
1.2.3.2.- Interleucina-1 (IL-1).....	40
1.2.4.-Mediadores celulares.....	42
1.3.-El Proceso inmunológico en la artritis reumatoide.....	42
1.4.-Nuevas estrategias terapéuticas. Terapia biológica.....	46
1.4.1.-Inhibición de la Interleucina-1.....	46
1.4.1.1.-Anakinra.....	48
1.4.2.-Inhibición del TNF- α	49
1.4.2.1.-Infliximab.....	50
1.4.2.2.-Etanercept.....	54
1.4.2.3.-Adalimumab.....	57
1.4.3.-Eficacia clínica.....	60
1.4.4.-Precauciones de uso. Reacciones adversas de agentes anti-TNF.	61
1.4.5.-Coste.....	66
1.5.-Genética de la Artritis Reumatoide.....	67
2.-OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	71
3.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
3.1.-Tipo de estudio realizado	73
3.2.-Población muestral.....	73
3.3.-Valoración clínica de la Artritis Reumatoide.....	76
3.3.1.-Valoración de la actividad de la enfermedad.....	77
3.3.2.-Valoración de la capacidad funcional de los pacientes.....	78
3.3.3.-Eficacia terapéutica y su valoración.....	80
3.4.-Variables clínicas. Recogida de datos.....	81
3.5.-Obtención, transporte y conservación de muestras biológicas.....	83
3.6.-Material e instrumentos utilizados.....	83
3.6.1.-Instrumentos y aparatos.....	83
3.6.2.-Material fungible y reactivos.....	84
3.7.-Técnicas genéticas utilizadas.....	85

3.7.1.-Obtención y purificación de ADN.....	85
3.7.2.-Reacción en cadena de la polimerasa.....	87
3.7.3.-Polimorfismos genéticos.....	89
3.7.3.1.-Polimorfismo TNF–238 G/A.....	90
3.7.3.2.-Polimorfismo TNF–308 G/A.....	94
3.7.3.3.-Polimorfismo IL-10 –1082 G/A.....	98
3.7.3.4.-Polimorfismo MTHFR -C677T.....	100
3.8.-Métodos estadísticos para el tratamiento de datos.....	103
3.8.1.-Tablas de contingencia.....	106
3.8.2.-Análisis transversal de datos.....	109
3.8.3.-Análisis longitudinal de variables entre agrupaciones de pacientes	118
4.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN	125
4.1.-Pacientes incluidos en el estudio.....	125
4.1.1.-Datos de seguimiento y evolución clínica.....	126
4.1.2.-Clasificación de pacientes según respuesta al tratamiento.....	200
4.2.-Polimorfismos Genéticos.....	202
4.2.1.-Pacientes Respondedores.....	202
4.2.2.-Pacientes Respondedores Temporalmente.....	203
4.2.3.-Pacientes No Respondedores.....	203
4.3.-Análisis estadístico y discusión de resultados.....	204
4.3.1.-Estado basal de los pacientes.....	204
4.3.2.-Análisis de la distribución del polimorfismo en la posición 238 del gen promotor del TNF.....	209
4.3.3.-Análisis de la distribución del polimorfismo en la posición 308 del gen promotor del TNF.....	212
4.3.4.-Análisis de la distribución del polimorfismo en la posición 1082 del gen promotor de la IL-10.....	215
4.3.5.-Análisis de la distribución del polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR.....	218
4.3.6.-Análisis de la distribución del factor reumatoideo + vs respuesta al tratamiento.....	221
4.3.7.-Análisis de la distribución de sexos vs respuesta al tratamiento....	222
4.3.8.-Distribución y análisis de las causas de finalización del tratamiento.....	223
4.3.9.-Análisis de DAS28 como predictor de respuesta al tratamiento....	225
4.3.9.1.-Análisis estadístico transversal del DAS28.....	225
4.3.9.2.-Análisis estadístico longitudinal del DAS28.....	232
4.3.9.3.-Discusión sobre la evolución del DAS28.....	237
5.-CONCLUSIONES	246
6.-BIBLIOGRAFÍA	247

1.-ANTECEDENTES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En los últimos cinco años se ha producido una profunda transformación en la comprensión a nivel molecular de los eventos biológicos que caracterizan al tejido sinovial reumatoide. Esto ha permitido sentar las bases de un cambio sustancial en la aproximación terapéutica de la **artritis reumatoide (AR)**.

El descubrimiento del papel fundamental del factor de necrosis tumoral alfa (**TNF- α**) en el proceso inflamatorio crónico, ha permitido el diseño de agentes farmacológicos capaces de bloquear la acción del TNF- α , bien directamente con **anticuerpos anti TNF- α** , bien a nivel de la interacción con receptores: **receptor p75 quimérico**.

La terapia con estos agentes ha demostrado su capacidad de ralentizar y/o bloquear la progresión del daño anatómico, donde la terapia convencional con metotrexato solo o en combinación con otros FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) no se había mostrado eficaz.

Las evidencias clínicas han dirigido la investigación hacia la búsqueda de marcadores bioquímicos y genéticos nuevos y eficaces que permitan identificar **que individuos con mayor predisposición al desarrollo de las formas graves y agresivas de la AR pueden beneficiarse de un tratamiento precoz con estos nuevos agentes biológicos anti-TNF- α** .

El papel preponderante (estimado en un 60 %) del componente genético en la susceptibilidad a la AR y el descubrimiento del papel clave del TNF- α en la enfermedad, han dirigido la investigación hacia el estudio del gen codificante de esta citocina y de estudiar los mecanismos responsables de su regulación transcripcional.

El gen del TNF- α se localiza en el cromosoma 6, tras los genes del MHC de clase III, presenta numerosos polimorfismos sobre todo a nivel del promotor. Puesto que cerca del 60% de la variación en la producción del TNF- α está determinada genéticamente,

los estudios se están centrando en la búsqueda de una posible asociación entre la AR y las variaciones genotípicas en el TNF- α .

Los trabajos realizados hasta el presente han demostrado que la homocigosidad GG en el polimorfismo -238 del promotor y el +489 en el primer intrón están asociados significativamente a una mayor gravedad en la erosión articular, aunque todavía no está claro el significado funcional de este y otros polimorfismos en el gen.

El objetivo principal del trabajo de investigación que aquí se presenta, se centra en definir **el papel y la penetrancia de los polimorfismos del gen TNF- α en la población reumatoide española**, subdividiendo los pacientes sobre la base de las manifestaciones clínicas en modo de diferenciar tres variantes de pacientes, aquellos que responden a la terapia farmacológica con Infliximab, de aquellos otros en donde hay una manifiesta falta de respuesta y aquellos que inicialmente responden al tratamiento, pero que tras un tiempo dejan de responder al mismo. Así como la validez del DAS-28, como elemento predictivo a corto plazo de la respuesta a infliximab.

De la confrontación de estos dos grupos de pacientes se pretende dilucidar los marcadores pronósticos más significativos que deben guiar la terapia farmacológica.

1.1.-La Atritis Reumatoide

1.1.1.-Epidemiología. Etiología de la artritis reumatoide

Epidemiología.

La prevalencia es el número de casos de la enfermedad en una población, es decir, la frecuencia de la misma. Los estudios de epidemiología descriptiva indican una prevalencia de AR de un 0,3-1,2% de la población global mundial, con una frecuencia 2-3 veces mayor en mujeres que en hombres⁽¹⁾. También se ha observado que su frecuencia es mayor en poblaciones urbanas que en rurales. Las prevalencias más altas, por encima del 1.2 %, se detectan en algunas tribus de indios americanos (Chipewa, Yakima y Pima) y en grupos de esquimales, y las más bajas se han descrito en países africanos y asiáticos. Entre los estudios más recientes caben

destacar los llevados a cabo en Estados Unidos que estiman una prevalencia de la enfermedad del 1%, y el estudio EPISER, llevado a cabo en España entre 1998 y 1999.⁽²⁾ El estudio EPISER 2000 (Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española) ha estimado la prevalencia de AR en nuestro país en mayores de 20 años en 0,5%, y varía desde un 0,2 % en hombres hasta un 0,8% en mujeres, con un pico de frecuencia entre la cuarta y quinta década de la vida ⁽²⁾. Esto supone que, en el momento actual, más de 150.000 personas estarían afectadas por la enfermedad en nuestro país.

Incidencia

La incidencia es el número de casos nuevos de la enfermedad que ocurren en una población durante un período de tiempo, generalmente un año. Es difícil llevar a cabo los estudios de incidencia porque para su determinación es necesario el establecimiento de registros. Dentro los disponibles en el momento actual, el más importante es el Norfolk Arthritis Register que incluye más de 400.000 personas en el Reino Unido, y que ha estimado una incidencia anual para la AR de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en varones es decir, menos de 0.5 nuevos casos por cada 1000 personas y año⁽³⁾. En general, la incidencia anual de AR en poblaciones blancas europeas y americanas es de aproximadamente el 0.03%, aunque algunos estudios en las últimas décadas han mostrado disminución en la incidencia ⁽¹⁾

Morbimortalidad.

Aunque clásicamente la AR fue considerada una enfermedad benigna, distintos estudios han demostrado una disminución de la esperanza de vida y un aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes que la padecen. Los pacientes con AR tienen aumentado significativamente el riesgo de enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorias, infecciosas y hematológicas en comparación con la población sana de su misma edad y sexo, lo que determina una disminución en su expectativa de vida. La mayoría de los estudios publicados describen tasas de mortalidad estandarizadas entre 1 y 2 ⁽⁴⁾. Algunos autores han apuntado que este exceso de mortalidad no se ha modificado en los últimos 40 años a pesar de las nuevas modalidades de diagnóstico y tratamiento ⁽⁵⁾, aunque se espera un cambio próximo en esta tendencia. Respecto a la esperanza de vida, un trabajo clásico describió hace ya 20 años, cómo los enfermos con AR en estadio funcional avanzado

tienen una expectativa de vida similar a la de los enfermos con enfermedad de Hodgkin en estadio II o III o con enfermedad coronaria de tres vasos ⁽⁶⁾.

Las causas de mortalidad de los pacientes con AR son fundamentalmente: enfermedad cardiovascular, infecciones, neoplasias malignas y patología gastrointestinal. La actividad de la enfermedad, el daño articular avanzado y la incapacidad laboral se asocian a este exceso de mortalidad ⁽⁷⁾, pero el principal predictor de muerte es el grado de capacidad funcional medido mediante el cuestionario HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) ⁽⁸⁾. Otros factores asociados en menor grado son: presencia de factor reumatoide positivo, presencia de manifestaciones extraarticulares, sexo femenino, nivel socioeconómico bajo, edad de inicio extrema y escolaridad baja.

Impacto socio-económico.

Además del aumento de la mortalidad, la AR a corto y largo plazo, conduce a la discapacidad y la disminución de la calidad de vida, lo que revierte directamente en el coste social. A los 10 años de evolución, un 30%-50% está incapacitado para su trabajo, un 15% necesita ayuda para actividades básicas de la vida diaria, y muchos pacientes tienen limitaciones para desarrollar su vida social o familiar ⁽⁹⁾. Esto conlleva con frecuencia sentimientos depresivos, de falta de autoestima y malestar por la progresiva dependencia de otros.

El estudio EMECAR (Estudio de la Morbilidad y Expresión Clínica de la AR), demostró que en España el 37% de los pacientes que padecen AR tienen dificultad moderada a intensa para la realización de su trabajo habitual, y un 19% padecen una incapacidad severa, con necesidad de la ayuda de otra persona para cualquier actividad.

Así, la AR ocasiona en España el 0.7% de las incapacidades permanentes totales, el 1.7% de las incapacidades absolutas y el 4.9% de las grandes invalidos ⁽¹⁰⁾.

Desde el punto de vista económico, la AR es la segunda enfermedad reumática que origina un mayor gasto económico tras la artrosis, y consume el 30% de los gastos hospitalarios ocasionados por los procesos músculo-esqueléticos ⁽¹¹⁾. Los pacientes con AR conllevan triple coste de atención médica, doble tasa de hospitalización y

cuatro veces más visitas médicas que los controles apareados ⁽¹²⁾. El coste económico de la AR supuso el 0,3% del producto nacional bruto en los Estados Unidos durante 1994.

Los costes directos alcanzaban casi los 6000 \$ por caso y año, pero los costes indirectos eran 3-4 veces mayores. En nuestro país se han realizado estudios recientes del coste de AR de menos de 5 años de evolución ⁽¹³⁾. En 1997, los costes indirectos suponían un 67% de los costes totales y ascendieron a unas 750.000 pts/paciente y año, sumados los del momento del diagnóstico y el seguimiento medio de $2,36 \pm 1,6$ años. La comercialización de los nuevos tratamientos biológicos e inmunomoduladores ha incrementado significativamente los costes directos del tratamiento, pero quedan por analizar estudios en marcha para ver la reducción de costes indirectos.

Etiología

Desde su descripción como entidad nosológica hace más de 100 años, y pese a los grandes avances alcanzados en las últimas décadas sobre los mecanismos moleculares, celulares y genéticos que mantienen una respuesta inflamatoria inadecuada en la AR (revisados en ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾), la causa que los desencadena sigue siendo desconocida.

Se ha sugerido que es una manifestación de la respuesta del huésped con susceptibilidad genética a un agente infeccioso. Y dada su distribución a nivel mundial se piensa que el agente infeccioso debe ser universal. Se han propuesto *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola ⁽¹⁸⁾.

Otras investigaciones más recientes se centran en el papel de los superantígenos producidos por microorganismos como estafilococos, estreptococos y *M. arthritidis*.

Los superantígenos son proteínas con capacidad de unión a las moléculas HLA-DR y a determinados segmentos Vb del receptor heterodimérico de la célula T. Así mismo estimulan a determinadas células T para que expresen los productos del gen Vb

1.1.2.-Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica y los hallazgos de la exploración en la que se debe objetivar sinovitis presente al menos durante 6 semanas, apoyados por datos de laboratorio y radiológicos.

En cuanto a los criterios diagnósticos, se deben diferenciar de los criterios de clasificación establecidos por el American College of Rheumatology en 1987 (ACR) ⁽¹⁹⁾ Estos últimos, recogidos en la Figura 1, sirven para definir poblaciones homogéneas de pacientes para estudios clínicos, que permitan comparar poblaciones y permitan la generalización de los resultados de la población estudiada a otras poblaciones, pero no sirven para el manejo y diagnóstico individual de un paciente.

Esto es especialmente relevante en la AR de reciente Comienzo (ARC), en la que no sabemos cuánto tiempo tardarán los pacientes en cumplir los criterios de la ACR de 1997 y la poliartritis inflamatoria de inicio puede evolucionar a otra enfermedad reumatológica, a una AR establecida o a enfermedad autolimitada ⁽²⁰⁾

Numerosos estudios realizados en los últimos años han demostrado que la destrucción articular evidenciada por daño radiológico, discapacidad y pérdida de masa ósea axial y periférica se produce ya en los 2 primeros años de enfermedad ⁽²¹⁾, y es en el primer año de evolución en el que se evidencia una tasa de progresión radiológica más acelerada ⁽²²⁾. Sin embargo, también hay evidencias de que la intervención precoz con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) reduce sustancialmente el daño radiológico y preserva la función ⁽²³⁻²⁶⁾. Por lo tanto, es importante reconocer la enfermedad lo antes posible y que los pacientes sospechosos de tener un diagnóstico de AR tengan acceso a un reumatólogo sin demora.

Esto no sólo es importante por el diagnóstico sino para establecer un pronóstico en base a 3 objetivos:

- Prevenir el daño estructural y funcional
- Utilizar la terapia más adecuada
- Prevenir el uso de un tratamiento no justificado.

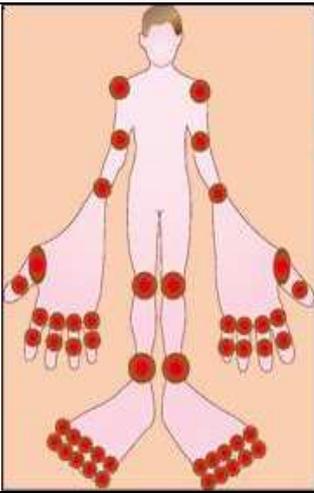
CLASIFICACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	
CRITERIOS CLINICOS REVISADOS EN 1987	
1.-Lineas básicas	a.- Se necesitan 4 de los 7 criterios para clasificar a un paciente como afectado de AR
	b.- Los pacientes con dos o mas diagnósticos clínicos no quedan excluidos
2.-Criterios	a.- Rigidez matutina: rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura una hora antes de que se alcance la mejoría funcional máxima
	b.- Artritis de tres o más zonas articulares, observadas simultáneamente, con tumefacción de partes blandas o derrame articular no solamente sobre áreas con hipertrofia ósea. Las 14 áreas articulares que se pueden afectar son: interfalángica proximal derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsfalángica
	c.- Artritis de las articulaciones de la mano: de la muñeca, articulación metacarpofalángica o interfalángica proximal.
	d.- Artritis simétrica
	e.- Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares
	f.- Factor reumatoide sérico: demostración de concentraciones séricas anómalas por cualquier método con que el resultado haya sido + en menos del 5% de personas control nomales
	g.- Alteraciones radiológicas: alteraciones típicas de la AR en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, erosiones o descalcificación ósea inequívoca, localizadas en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas.
Criterios a-d deben estar presentes durante al menos 6 semanas. Los criterios b-e deben ser observados por un médico	

Figura 1. Criterios Clínicos de clasificación de AR. del American College of Rheumatology en 1987

Con estos objetivos se han establecido en los últimos 10-15 años y fundamentalmente en Europa, programas de detección y tratamiento de ARC.

Predecir qué pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento temprano y agresivo requiere métodos que identifiquen a aquellos que tengan mayor riesgo de enfermedad progresiva y erosiva. Con este propósito nacen las llamadas Clínicas de Artritis de Reciente Comienzo (CARC), que han proporcionado gran cantidad de bases de datos con información sobre aspectos de los estadios más tempranos de la enfermedad que varían desde 2 semanas a 2 años.

Podríamos situar la enfermedad precoz en el tiempo que tarda una enfermedad inflamatoria en hacerse persistente e iniciar el daño estructural. En la enfermedad establecida se produce la pérdida de función y progresivamente van disminuyendo las posibilidades de intervención terapéutica eficaz. El objetivo, por lo tanto, debe ser la detección de inflamación precoz para poder intervenir antes de que se produzca persistencia.

El tiempo de diagnóstico ideal sería antes de que se produzca persistencia, pero como esto a veces es imposible, sí al menos antes de que se produzca el daño estructural. Existe un consenso de que el tiempo adecuado para discriminar precozmente el desenlace de una poliartritis inflamatoria está en torno o a los 2-3 años, periodo en el que, en la mayoría de los casos, ya se puede definir la persistencia y severidad.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio prospectivo para determinar criterios diagnósticos de AR en una población de ARC ⁽²⁷⁾ para detectar lo más precozmente posible pacientes con sinovitis progresiva y severa frente a las leves o autolimitadas. Tanto en estos como en otros criterios propuestos por otros autores, se incluyen algunas pruebas de laboratorio entre las que destacan el Factor Reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP), que pueden ser útiles en el establecimiento del diagnóstico y pronóstico inicial.

Laboratorio.

No hay ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico. El FR aparece aproximadamente en el 70% de los pacientes con más de 1 año de evolución, pero puede aparecer en otras enfermedades autoinmunes o infecciosas y su prevalencia aumenta con la edad en la población normal ⁽²⁸⁾. En cuanto a los anticuerpos anti-CCP, no han demostrado ser más sensibles para el diagnóstico que el FR, pero pueden tener valor pronóstico ⁽²⁷⁾ y ser útiles en pacientes con FR negativo.

Cuando la enfermedad está activa es bastante habitual la presencia de anemia, que se considera como la manifestación extraarticular más frecuente de la enfermedad reumatoide ⁽²⁹⁾. Aunque puede haber un componente ferropénico, fundamentalmente por pérdidas digestivas asociadas a fármacos, se trata de una anemia normocítica, normocrómica, secundaria a secuestro medular del hierro, con sideremias normales o bajas, niveles de transferrina anormalmente bajos y ferritina sérica alta. La ferritina elevada en un reactante de fase aguda, que junto con la trombocitosis, la anemia, o los niveles altos de alfa1, alfa2 o gammaglobulinas, se consideran marcadores de actividad.

Otros reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y sobre todo la proteína C Reactiva (PCR) se elevan en casi todos los pacientes con actividad inflamatoria y sus fluctuaciones suelen correlacionar bien con el grado de actividad de la enfermedad.

Métodos de imagen

En cuanto a la radiología, el aumento de partes blandas puede ser el único hallazgo en los estadios iniciales, aunque la presencia de osteoporosis yuxtaarticular se considera ya criterio para el diagnóstico de la enfermedad ⁽¹⁹⁾. A medida que la enfermedad progresa se va produciendo pinzamiento del espacio articular, secundario a la pérdida de cartílago articular, y erosiones que se inician característicamente en los márgenes articulares no cubiertos por cartílago (ver figura 2).

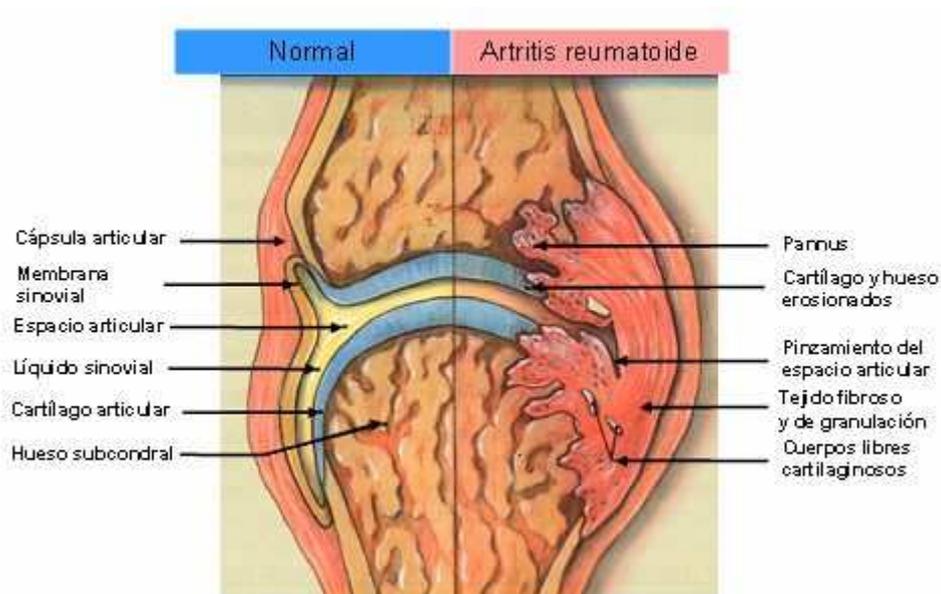


Figura 2. Efecto de la AR en los espacios articulares.

Posteriormente pueden aparecer erosiones más generalizadas y extensas, con luxaciones, deformidades, resorción y anquilosis ósea que constituye el estadio más avanzado.

Las lesiones radiológicas se consideran unas de las medidas de desenlace más importantes en la AR, y uno de los objetivos del tratamiento es la prevención o retraso en la progresión del daño radiológico. Existen múltiples métodos de valoración del daño y la progresión radiológica pero en la bibliografía y en los ensayos clínicos más recientes, los más utilizados son el de Larsen, el de Sharp (Figura 3) y el método de Sharp modificado por vander Heijde ^(30, 31). Por su complejidad, estos métodos sólo se aplican de forma estandarizada en ensayos clínicos, pero sería deseable que, en un futuro próximo, se comenzaran a aplicar en la práctica los métodos simplificados de valoración radiológica: SENS (sensitive erosion narrowing score) y SES (Short erosion scale) ⁽³²⁾



Figura 3. Índice radiológico de Sharp para la evaluación del daño y de la progresión radiológica en la AR.

Otras técnicas de imagen como la ecografía, TAC o la Resonancia nuclear magnética pueden estar indicadas en la evaluación de articulaciones o tendones en situaciones concretas (columna cervical, roturas tendinosas, fracturas óseas). Estas técnicas son más sensibles o precoces que la radiología simple para cuantificar la sinovitis o el daño estructural, y pueden ser útiles en el diagnóstico de pacientes con ARC pero, hoy por hoy, su uso no está estandarizado en la práctica clínica y se reserva para ensayos clínicos controlados.

1.1.3.-Manifestaciones clínicas

La AR se manifiesta típicamente como una poliartritis que suele comenzar de forma solapada en pequeñas articulaciones de manos y pies y va progresando de forma aditiva y simétrica hasta afectar grandes articulaciones, con gran frecuencia rodillas, aunque son los codos las articulaciones con mayor especificidad ⁽²⁸⁾. (Figura 4)



Figura 4. Localización y simetría de las lesiones en la AR.

Aunque puede afectar a cualquier articulación, suele respetar las interfalángicas distales, sacroilíacas y el raquis, salvo la columna cervical.

Puede comenzar también como monoartritis u oligoartritis de articulaciones grandes o pequeñas, o con gran componente de afectación sistémica. El dolor es de ritmo inflamatorio, persiste o aumenta en reposo, y se acompaña de rigidez matutina, que suele ser superior a una hora. Con frecuencia el paciente refiere astenia o fatiga y puede presentarse fiebre o pérdida de peso. Es frecuente el compromiso de las vainas tendinosas, fundamentalmente las de los flexores o extensores de los dedos en el carpo, y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, que a veces sólo se traduce en un síndrome del túnel carpiano. Como veremos más adelante, para un correcto diagnóstico, es importante conocer los diferentes patrones de presentación y reconocer el dolor inflamatorio en los pacientes de corta evolución, ya que puede tardar meses o incluso años en mostrarse con el patrón de poliartritis típica de AR establecida, o no hacerlo nunca.

Las lesiones osteotendinosas y de ligamentos conducen a las deformidades características como la ráfaga cubital (Figuras 5A y 5B), los dedos en cuello de cisne, el carpo en dorso de tenedor o, los pies triangulares y con hundimiento en valgo del arco plantar.

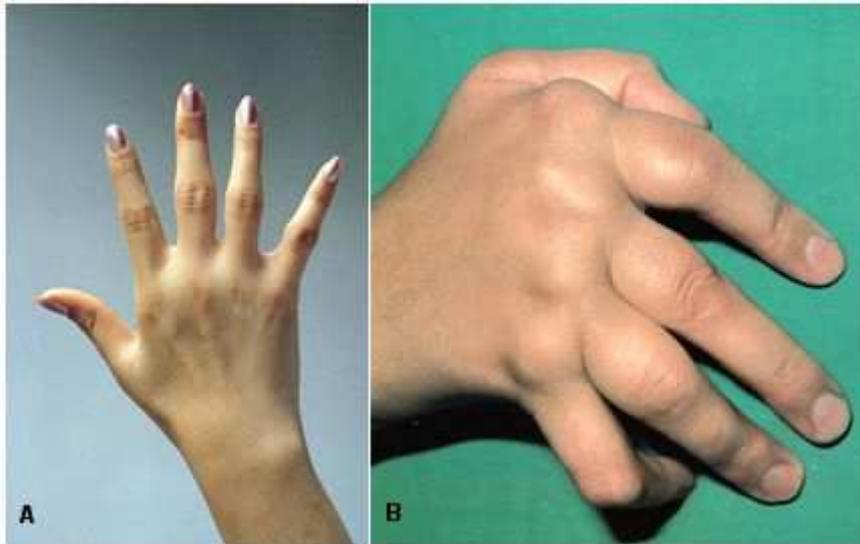


Figura 5A. Inflamación de articulaciones sin deformidades estructurales.

Figura 5B. Deformidades típicas en la mano con hipertrofia sinovial y ráfaga cubital por afectación de articulaciones y ligamentos.

La tumefacción de rodillas se acompaña con frecuencia de quistes poplíteos por herniación de la sinovial entre el tendón del semimembranoso y el del gemelo interno, que pueden romperse originando un cuadro que remeda una trombosis venosa profunda.

La afectación de hombros se acompaña con frecuencia de lesiones en el manguito de rotadores y no es rara la rotura tendinosa por invasión mediante hipertrofia sinovial de la bolsa subacromiodeltoidea. La afectación cervical se produce entre un 25-30% de los enfermos, y su principal complicación en pacientes con enfermedad agresiva y de larga evolución es la luxación atloaxoidea.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, su frecuencia va desde un 20-30 % de aparición de nódulos reumatoides o un 50 % de afectación pulmonar, si se utilizan métodos sensibles, hasta la rareza actual de la vasculitis reumatoide ^(28, 29). La afectación extraarticular debe buscarse aunque no sea clínicamente manifiesta, ya que su presencia en algún momento de la evolución es la norma y no una excepción, y puede cambiar el pronóstico vital de un paciente.

Es el caso de las manifestaciones pulmonares que ocupan el segundo lugar en frecuencia tras las hematológicas. Aunque la pleuropatía es la más frecuente, tiene

mayor relevancia clínica la neumonitis intersticial, que por criterios de alteración funcional pulmonar (alteración ventilatoria restrictiva más alteración de la difusión de CO) afecta a más del 50% de los pacientes. Clínicamente se caracteriza por disnea progresiva, que empieza siendo de reposo, tos seca y presencia de crepitantes secos en la auscultación pulmonar. La afectación radiológica suele ser tardía con patrones radiológicos intersticiales reticulares, reticulonodulares o el pulmón en panal característico de la fibrosis pulmonar establecida. Por este motivo, para establecer el estadio y extensión de la enfermedad, se usa de forma rutinaria la tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución, capaz de discriminar patrones inflamatorios de alveolitis potencialmente reversibles con tratamiento, de las formas irreversibles de fibrosis.

Otra utilidad añadida de la TAC es la información adicional que proporciona sobre coexistencia y despistaje de otras patologías como bronquiectasias, frecuentemente asociadas a la AR, adenopatías, nódulos, o patrones sugestivos de infecciones oportunistas (hongos, TBC). El diagnóstico supone un reto ya que hay que considerar siempre la neumopatía inducida por drogas (oro, metotrexate), el diagnóstico diferencial con la patología infecciosa y otras causas de disnea en la AR. El pronóstico de la neumopatía intersticial es pobre con una supervivencia del 50% a los 5 años, y en los estadios avanzados presenta disnea de reposo, con hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho. Las alteraciones ventilatorias obstructivas son muy prevalentes en pacientes con AR e incluyen obstrucción de vías aéreas proximales (nódulos reumatoides, traqueomalacia, cricoaritenoiditis), bronquios (bronquiectasias) y pequeña vía aérea (bronquiolitis proliferativa, con o sin neumonía organizativa, y bronquiolitis constrictiva, poco frecuente pero muy severa).

La afectación del sistema nervioso periférico es mucho más frecuente que el central, sobre todo las neuropatías por atrapamiento, que frecuentemente se deben a compresión por la sinovial hipertrofiada en vainas tendinosas o articulaciones. Destaca por su frecuencia la compresión del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano), seguido del atrapamiento cubital en el canal epitrocLEAR, y del nervio tibial posterior en el tarso. Hay que recordar que el túnel carpiano puede ser el síntoma inicial de la enfermedad, y que la única prueba con rentabilidad diagnóstica etiológica en un túnel carpiano sin otros signos o síntomas es la determinación del FR. Otras

formas de afectación del sistema nervioso periférico son polineuropatía y más raro la mononeuritis múltiple que debe hacer sospechar vasculitis sistémica.

La afectación ocular no es frecuente pero suele manifestarse como epiescleritis o el cuadro más grave de escleritis. La escleromalacia perforans o la queratitis ulcerativa periférica son mucho menos frecuentes pero revisten mucha mayor gravedad, tanto local ocular (perforación) como sistémica (presencia de vasculitis). Respecto a la afectación cardíaca la pericarditis es la más frecuente, aunque puede ser subclínica. En la Tabla I se recogen las principales manifestaciones según los órganos afectados, en las que se han incluido también los síndromes frecuentemente asociados, como el Sjögren secundario y el síndrome de Felty (tríada AR, neutropenia y esplenomegalia). Dentro de las complicaciones merece especial mención la amiloidosis secundaria, ya que si presenta afectación visceral, especialmente renal, aumenta la morbilidad y acorta significativamente la vida del paciente.

CUTÁNEAS	Nódulos reumatoides Púrpura Úlceras vasculíticas Infartos periungueales Raynaud
PULMONARES	Pleuritis con o sin derrame Nódulos pulmonares Neumonitis o alveolitis intersticial difusa Neumonitis intersticial inducida por drogas Alteraciones de vías aéreas: Obstrucción alta cricoaritenoidea Bronquiectasias Bronquiolitis constrictiva Bronquiolitis obliterante con NO Vasculitis con o sin hipertensión arterial pulmonar Fibrosis apical Patología torácica: miopatía Condritis Hiperostosis por fracturas vertebrales
CARDIACAS	Pericarditis Miocarditis específica Miocarditis granulomatosa Enfermedad del tejido de conducción Arteritis coronaria Valvulopatía
OCULARES	Queratoconjuntivitis seca (Sjögren secundario) Conjuntivitis Queratitis ulcerativa periférica (vasculitis) Escleritis y episcleritis Yatrogenia (AINEs, sales de oro, antipalúdicos, esteroides)
RENALES	Síndrome nefrótico (sales de oro, amiloidosis) Acidosis tubular (S Sjögren) Glomerulonefritis?
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	Neuropatías por atrapamiento: Túnel carpiano Túnel tarsiano Polineuropatía Mononeuritis múltiple (vasculitis) Neuropatía autonómica
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Mielopatía cervical por luxación atloaxoidea Hidrocefalia
HEMATOLÓGICAS	Anemia Linfadenopatías

Tabla 1. Principales manifestaciones extraarticulares de la Artritis Reumatoide

1.1.4-Evolución clínica y pronóstico.

La evolución es variable y difícil de predecir. La mayoría de los enfermos presentan una actividad mantenida aunque de carácter fluctuante, acompañada por un grado variable de deformidad articular y deterioro funcional.

El patrón de inicio del proceso no parece tener valor predictivo con respecto a la aparición de incapacidad. Aproximadamente el 15% de los pacientes con AR presenta un proceso inflamatorio de corta duración que remite sin causar incapacidad.

La progresión mas rápida tiene lugar durante los 6 primeros años de la enfermedad, posteriormente evoluciona más lentamente. Al cabo de los 10-12 años, más del 20% de los pacientes presentan signos de incapacidad o deformidad articular. ⁽¹⁸⁾

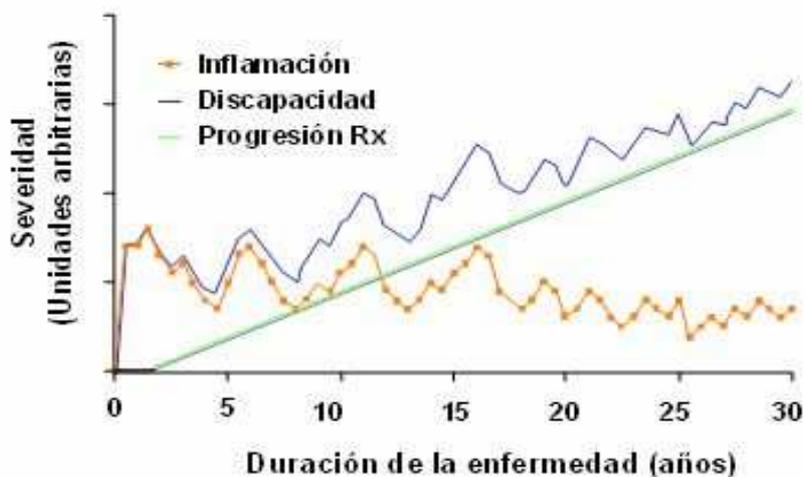


Figura 6. Modelo de evolución a largo plazo propuesto por Kirwan en 1999. ⁽³³⁾

Los factores presentes en el momento del diagnóstico que suponen un peor pronóstico son ⁽³⁴⁾ .:

- factor reumatoide positivo, sobre todo a títulos altos,
- sexo femenino,
- la presencia de nódulos reumatoides,
- ser portadores del epítipo compartido HLA-DRB1* 0401/0404,
- altos recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas,
- reactantes de fase aguda elevados (VSG, PCR)
- presencia de erosiones radiológicas

En otras series, la positividad para los anticuerpos anti-CCP es el más potente predictor de enfermedad erosiva ⁽²⁷⁾. Una vez establecido el diagnóstico los principales factores determinantes del pronóstico son la *actividad*, y la *severidad* de la enfermedad

La presencia de una o más de estas características implica que la enfermedad va a tener una mayor agresividad, con mayor probabilidad de causar lesiones articulares progresivas con incapacidad. Los pacientes sin estos factores presentan cuadros más indolentes y que evolucionan más lentamente.

Las articulaciones del pie se afectan con mayor frecuencia que las de la mano. A pesar de que la progresión articular disminuye con el tiempo, la discapacidad funcional que se desarrolla en las primeras etapas empeora siempre con la misma velocidad aunque el ritmo más rápido de pérdida funcional se observa durante los dos primeros años de la enfermedad.

La esperanza de vida media de los pacientes con AR parece acortarse en 3-7 años. De la multiplicación por 2,5 de la tasa de mortalidad, la AR en si misma parece contribuir en un 15-30%. El aumento de la tasa de mortalidad parece estar limitado a aquellos con una afectación articular mas grave y puede atribuirse básicamente a la infección y a la hemorragia gastrointestinal.

El tratamiento farmacológico también puede desempeñar algún papel en el aumento de la tasa de mortalidad. Los factores relacionados con la muerte precoz son: la discapacidad, la duración o gravedad de la enfermedad, la administración de corticoides, la edad al inicio y el bajo nivel socioeconómico o de escolarización

1.2-El proceso inflamatorio.

1.2.1.-Definición

La inflamación es un proceso fisiológico por el cual los tejidos vascularizados responden a un daño. Durante el proceso inflamatorio varios tipos celulares y mediadores solubles cooperan para contener y eliminar el agente causante del estrés

físico. Así pues, aunque la inflamación es crucial para mantener la salud y la integridad del organismo, no es menos cierto que la inflamación descontrolada puede resultar en una masiva destrucción de células y tejidos estando en la base de numerosas patologías.

La inflamación ha sido dividida clásicamente en aguda y crónica. La inflamación aguda es la respuesta rápida de corta duración (minutos a pocos días) y relativamente uniforme caracterizada por la acumulación de fluidos, proteínas del plasma y neutrófilos. En contraste, la inflamación crónica es más heterogénea y de mayor duración e incluye la extravasación de linfocitos y macrófagos así como la fibrosis.

Los agentes que pueden causar inflamación son en su mayoría infecciosos (bacterias, virus, protozoos, etc.) pero también puede ser causado por cuerpos extraños (i.e. asbestos) propios (cristales de ácido úrico) así como por agentes físicos (quemaduras) o químicos (cáusticos). El daño tisular causado por esos agentes inicia una serie de fenómenos moleculares, que resultan en la secreción/liberación de mediadores proinflamatorios que promueven los signos físicos más evidentes de la inflamación; un aumento de flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular, la extravasación y migración de los leucocitos y su acumulación en el foco inflamatorio y su activación para eliminar la sustancia extraña o la causa del daño.

Los mediadores inflamatorios incluyen citocinas, proteasas del plasma y mediadores lipídicos. A su vez los leucocitos secretan otras sustancias capaces de aumentar y prolongar la inflamación.

Los cambios fisiológicos que se producen tras la lesión se deben a varios procesos y dependen en parte de la naturaleza y el lugar de la lesión así como de características genéticas del individuo. Sin embargo, existen cuatro aspectos comunes:

- Vasodilatación. A medida precedida por un corto período de vasoconstricción que hace que aumente el flujo sanguíneo.
- Incremento en la permeabilidad vascular. En condiciones normales las células endoteliales funcionan como una barrera semipermeable que restringe a las proteínas plasmáticas al espacio intravascular. En respuesta al estímulo

inflamatorio las células endoteliales se contraen permitiendo la extravasación de las proteínas plasmáticas.

- Reclutamiento y activación de los neutrófilos. Este es un proceso complejo que tiene lugar en los estadios iniciales de la inflamación. El proceso consta de varias etapas:
 - El primer paso es el rodamiento (“rolling”) sobre el endotelio, proceso en el que intervienen moléculas de membranas denominadas selectinas;
 - Posteriormente tiene lugar una parada completa y una adhesión firme al endotelio, proceso en el que intervienen las integrinas. Este proceso está controlado por factores quimiotácticos, incluyendo quimiocinas. En el sitio de inflamación los neutrófilos (PMN) fagocitan el material patogénico y lo destruyen. (Figura 7)
- Fiebre. Los leucocitos liberan sustancias conocidas como pirógenos (entre los que se encuentran citocinas como IL-1, TNF) y prostaglandinas que vía hipotálamo ejercen su acción reguladora sobre la temperatura.

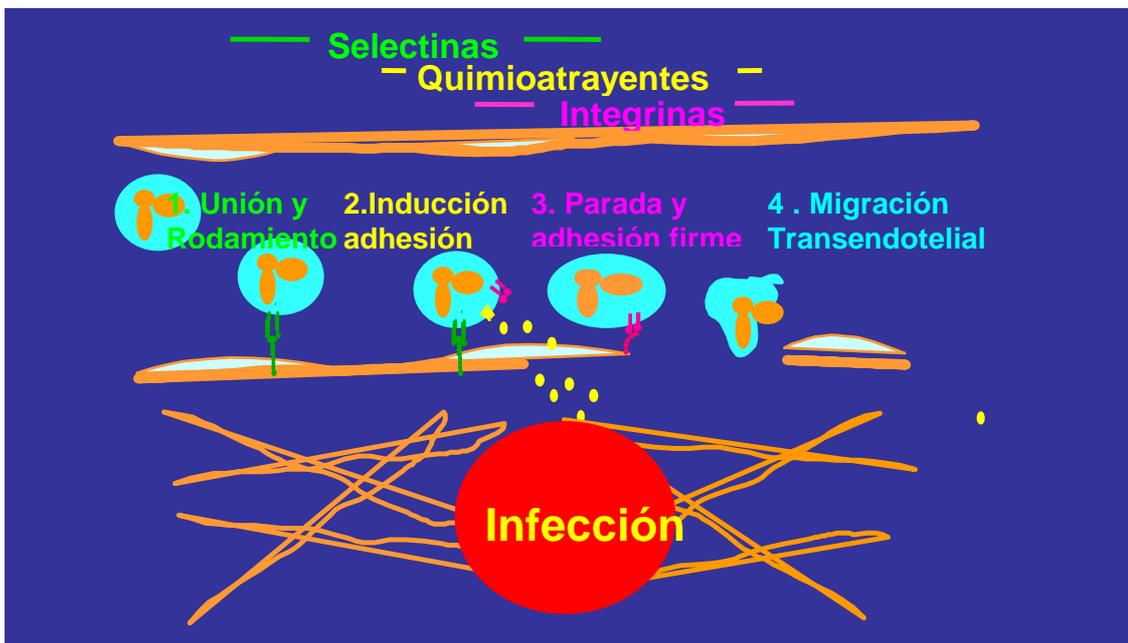


Figura 7. Migración de leucocitos.

1.2.2.-Mecanismo

Todo el proceso inflamatorio está controlado por mediadores solubles que actúan sobre el endotelio vascular promoviendo la vasodilatación, permeabilidad vascular y

adhesión de leucocitos; sobre los leucocitos atrapándolos y activándolos. Los leucocitos y plaquetas al romperse liberan otros mediadores solubles que favorecen y perpetúan la inflamación. A su vez, la activación del sistema de coagulación, la fibrinólisis y el complemento aumentan el proceso inflamatorio. La inflamación crónica ocurre de forma similar aunque hay una extravasación y migración constante de monocitos y de linfocitos ^(35, 36).

Los mediadores de inflamación son múltiples y variados (Tabla 2).

Origen	Mediador	Vasodilatación	Aumento permeabilidad	Quimiotaxis
Mastocitos, basófilos y plaquetas	Histamina y serotonina	+	+	-
Ciminógeno	Bradicinina	+	+	-
Fibrinógeno	Fibrinopéptidos	-	+	+
Complemento	C3a	-	+	-
Complemento	C5a	-	+	+
Membrana celular	Prostaglandinas	+	+	-
Leucocitos	Leucotrieno B ₄	-	-	+
Leucocitos, mastocitos	Leucotrieno C ₄ , D ₄ , E ₄	-	+	-
Leucocitos	Proteínas catiónicas lisosómicas	-	+	+
Leucocitos	Proteasas neutras lisosómicas	-	+	-
Leucocitos	Metabolitos de oxígeno reactivo	-	+	-
Leucocitos y otras	Factor activador plaquetas	-	+	-
Macrófagos y otras	IL1, IL6, TNF α	-	+	+
Macrófagos y otras	Óxido nítrico	-	+	-

Tabla 2. Mediadores que intervienen en el proceso inflamatorio.

Entre ellos se encuentran los compuestos de tres cascadas de proteasas plasmáticas:

- el complemento,
- las cininas
- las proteínas de coagulación y fibrinólisis.

La cascada del complemento se activa al unirse al organismo extraño bien con la colaboración de anticuerpos (clásico) o independiente de ellos (alternativo). Como consecuencia se producen algunos intermedios como C5a y C3a que actúan como quimioatrayentes de leucocitos ⁽³⁷⁾.

Las cininas son un grupo de proteasas cuyo último producto bradicinina induce contracción del músculo liso y permeabilidad vascular. Esta cascada se activa por

varios subproductos de la lesión (colágeno, etc.) que activan el factor XII que produce calicreninas que produce a su vez la conversión de cininogeno a bradicinina. El factor XII juega un papel central en todo ese proceso, pues también puede ser activado por plasmina, un producto de la tercera cascada proteolítica implicada en inflamación, la de coagulación-fibrinólisis, y que también activa esta vía. La bradicinina es un péptido vasoactivo formado por la acción de la calicreína sobre el cininógeno. Es inactivada por la cininasa II (enzima convertora de angiotensina) y produce muchos de los fenómenos en la reacción inflamatoria: dolor, vasodilatación (por liberación de PGI₂ y NO), aumento de la permeabilidad vascular y espasmo del músculo liso ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Mediadores lipídicos:

Es un grupo heterogéneo en los que se incluyen:

- prostaglandinas (PGs),
- leucotrienos (LT),
- lipoxinas (LP)
- factor activador de plaquetas (FAP).

Las PGs, LT y LPs son productos del metabolismo del ácido araquidónico. La enzima limitante en la síntesis de PGs es la ciclooxigenasa (COX). Existen 2 isoformas: la COX-1 se encuentra constitutivamente en las células; los prostanoides que produce están implicados en la homeostasis celular normal. La enzima COX-2 se induce en las células inflamatorias por estímulos inflamatorios. Las PGs, aunque todas se sintetizan a partir de COX, pueden tener acciones contrapuestas tanto proinflamatorias como PGE₂ y TXA₂, como antiinflamatorias, la PGJ₂. La diferencia radica no en la expresión de COX sino en la expresión de las diferentes PG sintetasas que hacen que PGH₂ se convierta en uno u otro tipo de PGs con sus peculiaridades características. Las PGs se producen sobre todo por macrófagos y linfocitos T. El TXA lo producen las plaquetas. (figura 8)

Los prostanoides actúan uniéndose a diversos receptores celulares: DP (PGD₂); FP (PGF_{2α}); IP (PGI₂); TP (TXA₂), EP1-4 (PGE₂). Así mismo, la PGE₂ puede tener diferentes acciones en función del receptor en la membrana celular sobre el que actúe. Los glucocorticoides ejercen su efecto antiinflamatorio por la inhibición de la inducción de la COX-2.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben la COX y con ello, la síntesis de PGs; los clásicos, como aspirina, indometacina o ibuprofeno, inhiben ambas enzimas COX-1 y COX-2; mientras que los nuevos celecoxib, rofecoxib, son específicos de COX-2 y tienen menos efectos secundarios en la mucosa gástrica ⁽⁴¹⁾.

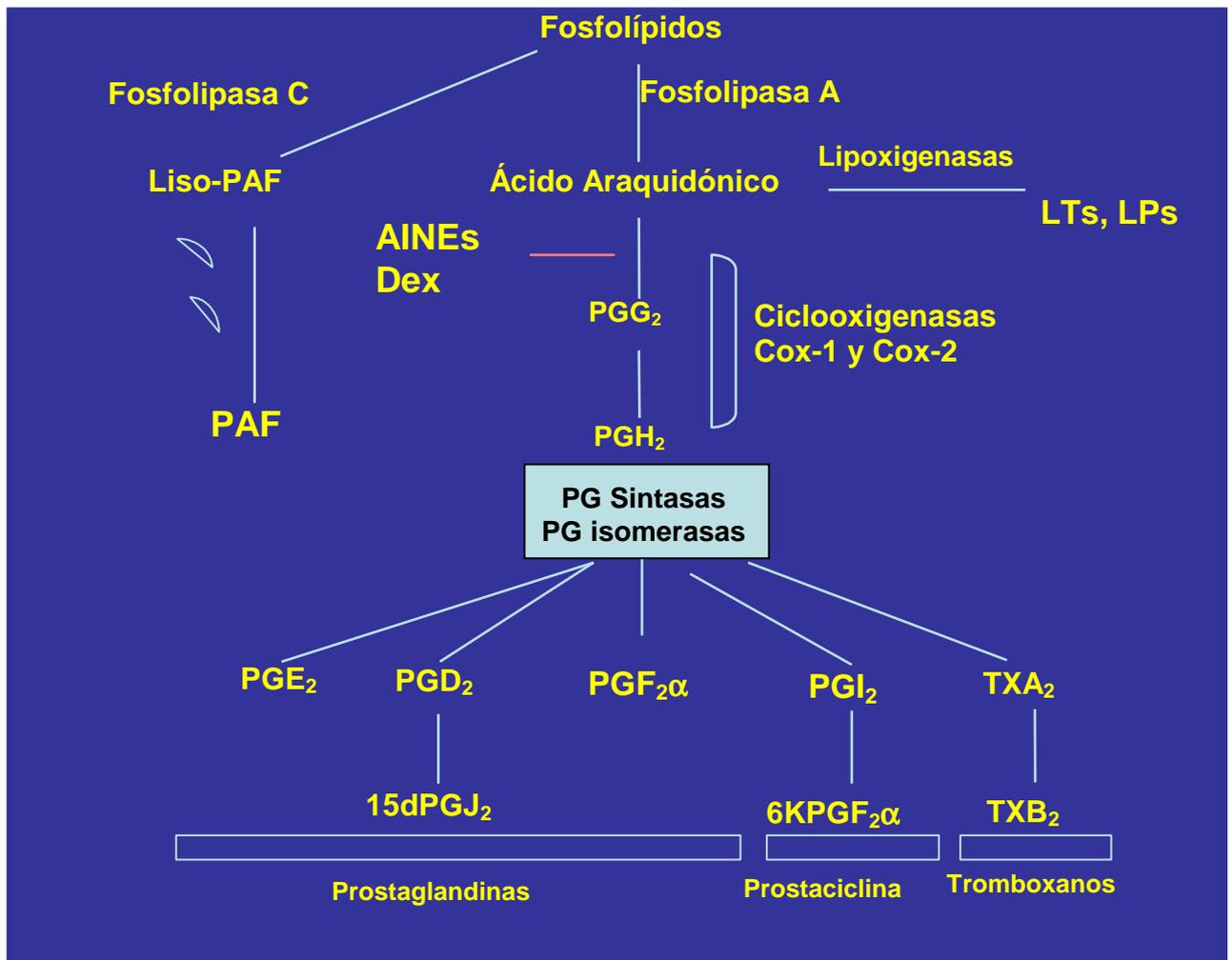


Figura 8. Mediadores lipídicos de la inflamación.

Los prostanoides como PGE₂, PGI₂ y PGD₂ que contribuyen al enrojecimiento y al aumento del flujo sanguíneo en las zonas de inflamación aguda, potencian el efecto hiperalgésico de bradicinina y median el aumento de temperatura corporal que producen citocinas endógenas. PGD₂ está implicada en vasodilatación; PGI₂ está implicada en vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria, liberación de renina; TXA₂ en vasoconstricción y agregación plaquetaria y PGE₂ en contracción o relajación del músculo liso y vasodilatación. Las síntesis de PG inflamatorias se

induce por productos bacterianos, C3a, Bradicinina y citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF). Son muy importantes en la formación del edema, el dolor y la fiebre asociado y recientemente también se ha visto que activan el endotelio vascular.

Los LTs y LPs se sintetizan mediante la lipooxigenasas de las que hay varios tipos. Los LT se producen sobre todo por neutrófilos, aunque también por eosinófilos y basófilos. Promueven vasoconstricción e incrementan la permeabilidad celular así como la adhesión de los leucocitos al endotelio, pueden ser quimiotácticos y juegan un papel importante en la patología del asma. El LTB₄ se encuentra en los exudados inflamatorios y está implicado en enfermedades como artritis reumatoide, psoriasis y colitis ulcerosa. El LTB₄ es un quimiotáctico de neutrófilos y macrófagos y estimula la liberación de citocinas por macrófagos y linfocitos. LTC₄, LTD₄, LTE₄ y LTF₄ son broncoconstrictores potentes y aumentan la secreción de mucus ⁽⁴²⁾.

Los nuevos fármacos antiinflamatorios en desarrollo inhiben específicamente COX-2, lipoxigenasa o los receptores de prostanoïdes o leucotrienos ⁽⁴³⁾.

El PAF es un lípido complejo que incrementa la adhesión al endotelio vascular de los leucocitos, la agregación plaquetaria y la degranulación de estas, siendo un mediador importante en la alergia aguda y crónica y en estados inflamatorios. Se produce y libera en la mayoría de células inflamatorias al ser estimuladas y es quimiotáctico de neutrófilos y eosinófilos.

La histamina y serotonina son secretadas por mastocitos, basófilos y plaquetas y aumenta la permeabilidad vascular. La histamina se difunde rápidamente por el organismo a través del flujo sanguíneo y promueve muchas de las secuelas de la inflamación. La histamina media su acción uniéndose a receptores específicos de los que hay 3 tipos H1, H2 y H3.

El óxido nítrico (NO) es un mediador pleiotrópico del organismo. El NO se sintetiza a partir de L-arginina por las enzimas denominadas óxido nítrico sintasas (NOS) de las que existen 3 isoformas: 2 son constitutivas la endotelial (eNOS) y la neuronal (nNOS) mientras que existe una tercera inducible (iNOS) que se expresa en células inmunes tras su activación por productos bacterianos o citocinas como IL-1 o TNF.

Este último produce altas cantidades de NOS implicado en la destrucción de los microorganismos.

El NO producido por las células endoteliales (eNOS) está implicado en mantener la estabilidad hemodinámica, siendo un potente relajante de la musculatura vascular y por tanto induce vasodilatación, aunque tiene acciones antiinflamatoria pues inhibe la adhesión de neutrófilos y también reduce la agrupación plaquetaria. Sin embargo, a altas dosis producidas por la iNOS puede ser citotóxico induciendo apoptosis en múltiples tipos celulares y contribuir al daño asociado en la inflamación ⁽⁴⁴⁾.

1.2.3.-Citocinas proinflamatorias

Este es probablemente uno de los campos más activos de investigación y desarrollo en las patologías inflamatorias. Las citocinas se definen como mediadores proteicos solubles entre células y cada vez se describen nuevas moléculas dentro de esta gran familia. En general las citocinas se caracterizan por tener multitud de acciones (pleiotropismo), ser redundantes y tener acciones sinérgicas entre ellas.

Las citocinas pueden ser divididas esquemáticamente ⁽⁴⁵⁾ en:

- interleucinas (IL-1 a IL-27),
- interferones (IFN- α , IFN- β , IFN- γ),
- factores estimuladores de colonias hematopoyéticas (G-CSF, M-CSF, GM-CSF)
- factores de necrosis tumoral (TNF- α , TNF- β [linfotóxina {LT}])
- RANK-L [receptor activador del ligando de NF- κ B]).

Entre las citocinas proinflamatorias se encuentran IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12, IFN- γ , siendo IL-1 y TNF- α probablemente las más importantes en el proceso inflamatorio. En general todas ellas están implicadas bien en la activación de macrófagos y polimorfonucleares (IFN- γ , TNF- α , IL-1) o linfocitos T (TNF, IL-1, IL-12) produciendo la síntesis de otros mediadores solubles: PGs, LTs, PAF, bradikinina, etc. Además existen otras citocinas como IL-4, IL-14, IL-10, TGF- β que se denominan antiinflamatorias, pues inhiben la activación de las células inflamatorias, antagonizando la acción de los proinflamatorios ⁽⁴⁶⁾.

Dentro de las citocinas, un subgrupo lo constituyen las quimiocinas que promueven la quimiotaxis de los leucocitos y regulan su migración desde la sangre a los tejidos. El nombre “quimiocinas” proviene de la combinación de “citocinas quimiotácticas”. Las quimiocinas constituyen una gran familia de citocinas estructuralmente homólogas, existiendo varias subfamilias de receptores de citocinas definidas por la estructura de sus receptores a) C-C, b) CXC, c) C o d) CX3C siendo X un aminoácido cualquiera entre las cisteinas conservadas.

Existe una gran redundancia en la acción de las quimiocinas ya que una gran variedad de ellas se puede unir a un determinado receptor y se las denomina CCL o CXCL o CL o CX3CL según el tipo receptor que utilicen. Las quimiocinas tienen un papel fundamental en la iniciación y mantenimiento de la respuesta inmune y de la inflamación. Dependiendo del tipo de quimiocina, ésta atrae a uno u otro tipo de leucocito, ya que estos expresan uno u otro tipo de receptor ⁽⁴⁷⁾

Los linfocitos T CD4+ al activarse en respuesta a los diferentes antígenos de los microorganismos u otros insultos pueden diferenciarse en subpoblaciones de células efectoras que sintetizan distintos grupos de citocinas y que, por tanto, provocan distintas funciones efectoras. (Figura 9)

Existen dos tipos de activación de linfocitos T bien conocidos que dan lugar a 2 subpoblaciones de linfocitos T colaboradores (helper) (Th) ⁽¹⁵⁾. Los Th1 secretan TNF- α e IL-2, que están implicados en la activación de macrófagos y polimorfonucleares y en la respuesta denominada celular y son proinflamatorios.

Actualmente se considera que las células Th1 tienen un papel crucial en la iniciación y mantenimiento de la inflamación a través de las citocinas proinflamatorias como IFN- γ o TNF- α en parte a través de la activación del endotelio. Los Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6 y están implicados en la respuesta tumoral y en general son antiinflamatorias.

Las proporciones relativas de estas subpoblaciones inducidas durante una respuesta inmunitaria son determinantes esenciales de las funciones protectoras frente a un determinado patógeno y de las consecuencias patológicas de la respuesta. La

inducción de uno u otro tipo va depender a su vez de citocinas inducidas en los estadios iniciales de la respuesta inmune por células de la inmunidad natural como células NK, células dendríticas (DC), etc. La producción de IL-12 por DC induce la diferenciación de las Th1 y la IL-4 por eosinófilos o un cierto tipo de células NK, la de las Th2.

A su vez, el IFN- γ producido por las Th1 inhibe la diferenciación de las Th2. Por el contrario, la IL-4 producida por las células Th2 inhibe la diferenciación de las células Th1 mientras que la IL-10, producida también por las células Th2 (así como por otras células T reguladoras o Tr1), inhibe la activación de las células Th1. Por tanto, una vez iniciada una vía de diferenciación esta se amplifica a sí misma y ejerce una regulación negativa sobre la subpoblación recíproca. Por este motivo, sobre todo en infecciones u otras situaciones crónicas una vez que se desarrolla una respuesta por una determinada vía, se polariza de manera progresivamente creciente en esa dirección.

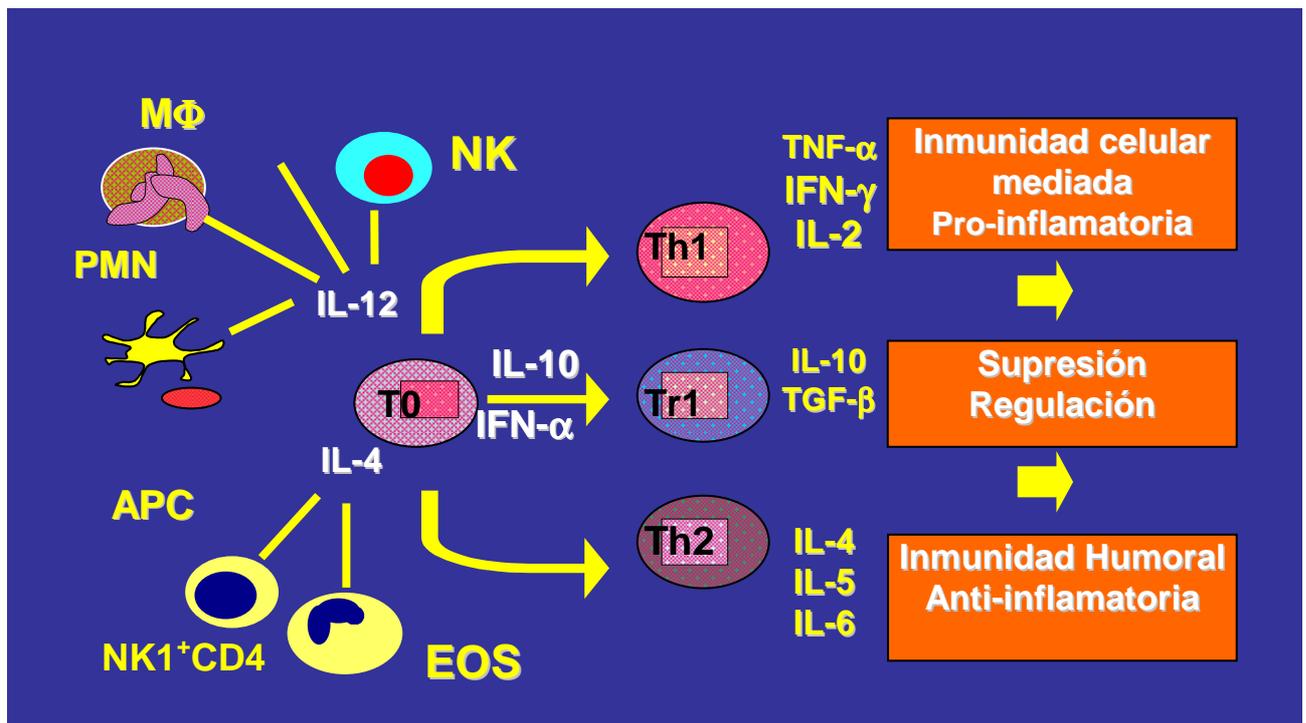


Figura 9 . Activación y diferenciación de linfocitos T

Estas poblaciones de células T muestran distintos patrones de migración a los focos de infección debido a diferencias en su unión a las selectinas endoteliales y en capacidad de respuesta a diversas quimiocinas.

1.2.3.1.-Factor de necrosis tumoral (TNF)

Características generales

El Factor de necrosis tumoral (TNF) es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda de bacterias gram-negativas y otras infecciones y responsable de muchas complicaciones de la inflamación tanto crónica como aguda. El TNF se identificó únicamente como una sustancia presente en el suero de animales tratados con LPS bacteriano y que causaba la necrosis de los tumores cuando se inoculaba en los mismos y por ello se le denomina factor de necrosis tumoral o TNF. Posteriormente, se comprobó que tenía multitud de acciones, estando implicado en procesos tan diversos como: Shock Séptico, Caquexia (Cáncer, SIDA), Artritis, Enfermedad inflamatoria intestinal, Esclerosis múltiple, Fallo cardíaco, Malaria cerebral, Tuberculosis, Alzheimer. Fatiga crónica, siendo su propiedad de necrosar tumores probablemente una de las menos significativas ^(46, 48, 49).

El TNF puede ser producido por macrófagos, PMN y linfocitos Th1 activados. El TNF se sintetiza en primer lugar como un homotrímero en la membrana y posteriormente se libera su parte extracelular por una enzima metaloproteasa denominada TACE (TNF Activating Converting Enzyme).

Aunque la forma de membrana puede ejercer efectos biológicos similares a la forma soluble dado su concentración sérica, la mayoría de los efectos biológicos se deben a la forma soluble ^(48, 49).

Funciones y modo de acción

Existen dos receptores para el TNF en la mayoría de las células y tejidos del organismo denominados TNF-RI y TNF-RII, estando la mayoría de los efectos biológicos mediados por su unión al TNF-RI. El TNF pertenece a una gran superfamilia de citocinas implicadas en otros fenómenos biológicos e inmunológicos incluyendo inflamación (como linfotóxina, TRAIL, BAFF, etc.) que tienen receptores

similares al TNF, pero en inflamación el TNF es el más relevante. El TNF induce la expresión de selectinas y de integrinas y sus receptores en células endoteliales permitiendo la adhesión firme de los leucocitos. A su vez estimula en células endoteliales y macrófagos la expresión de citocinas y quimiocinas. También produce muerte celular (apoptosis) en determinados tipos celulares.

Aparte de sus efectos locales en el foco inflamatorio, en las infecciones graves o en procesos crónicos, el TNF se produce en mayores cantidades y se encuentra elevado en los fluidos corporales causando importantes alteraciones sistémicas histológicas y clínicas.

El TNF entra en el torrente sanguíneo y actúa a distancia, como una hormona endocrina y ejerce una serie de acciones sistémicas:

- La producción de fiebre como respuesta al TNF (y a la IL-1) está mediada por el aumento de la síntesis de prostaglandinas por las células del hipotálamo estimuladas por las citocinas. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre bloqueando esta acción del TNF o de la IL-1.
- El TNF actúa sobre los hepatocitos aumentando la síntesis de ciertas proteínas séricas, como la proteína A amiloide sérica y el fibrinógeno. La combinación de las proteínas plasmáticas derivadas de los hepatocitos inducidas por el TNF y por la IL-1 y la IL-6, otras dos citocinas de la inmunidad innata, constituyen la respuesta de fase aguda a estímulos inflamatorios.
- La producción prolongada de TNF da lugar a las alteraciones metabólicas de la caquexia, estado caracterizado por la pérdida de células musculares y adiposas. La caquexia es debida en gran parte a la supresión del apetito que induce el TNF. El TNF también inhibe la síntesis de la lipoproteína lipasa, enzima necesaria para liberar los ácidos grasos de las lipoproteínas circulantes de manera que pueden ser utilizados por los tejidos.

- Cuando se producen grandes cantidades de TNF, con concentraciones séricas de hasta 10^{-7} M o más, se inhiben la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, lo cual da lugar a un descenso importante de la presión arterial o a shock.

- El TNF produce trombosis intravascular, principalmente debido a una pérdida de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio. El TNF estimula en las células endoteliales la expresión del factor tisular, un activador potente de la coagulación, e inhibe la expresión de la trombosmodulina, un inhibidor de la coagulación. Estas alteraciones endoteliales se exacerban por la activación de los neutrófilos, la cual da lugar a taponamiento vascular por estas células. La capacidad de esta citocina de causar necrosis de tumores, la cual constituye la base de su nombre, se debe principalmente a la trombosis de los vasos sanguíneos del tumor.

- El TNF produce alteraciones metabólicas graves, como la reducción de la concentración de glucosa plasmática a niveles incompatibles con la vida. Esto se debe a la utilización excesiva de glucosa por el músculo y a la incapacidad del hígado para reponerla.

1.2.3.2.- Interleucina-1 (IL-1)

La principal función de la IL-1, al igual que la del TNF, es mediar la respuesta inflamatoria del huésped a las infecciones y a otros estímulos inflamatorios. La IL-1 actúa junto con el TNF en la inmunidad innata y en la inflamación. La principal fuente celular de IL-1, al igual que del TNF, es el fagocito mononuclear activado pero a diferencia del TNF, la IL-1 además de por los macrófagos, también puede ser producida por muchos tipos celulares, como neutrófilos, células epiteliales (p. ej. queratinocitos) y células endoteliales.

Hay dos formas de IL-1, llamadas IL-1 α e IL-1 β , que muestran una homología entre sí inferior al 30%, pero que se unen a los mismos receptores de superficie y median las mismas actividades biológicas. La IL-1 β es escindida proteolíticamente por una proteasa, denominada enzima de conversión de la IL-1 β (ICE, del inglés IL-1 β converting enzyme), para generar la proteína secretada biológicamente activa.

Los efectos biológicos de la IL-1 son similares a los del TNF y también dependen de la cantidad de citocina producida. Cuando se secreta en concentraciones bajas, la IL-1 actúa como mediador de la inflamación local. Actúa sobre las células endoteliales aumentando la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión leucocitaria, como los ligandos para integrinas. Como se secreta en cantidades mayores, la IL-1 entra en la circulación y ejerce efectos endocrinos. La IL-1 sistémica comparte con el TNF la capacidad de producir fiebre e inducir la síntesis hepática de proteínas plasmáticas de fase aguda.

Las similitudes de las acciones de la IL-1 y el TNF son en principio sorprendentes, dada sus diferentes estructuras y las de sus receptores. Los efectos biológicos similares se deben a que los receptores para ambas citocinas realizan la señalización intracelular por medio de proteínas homólogas y activan los mismos factores de transcripción. Así, el TNF y la IL-1 ejercen su acción activando una serie de cascadas intracelulares que conducen a la activación de los factores de transcripción denominada NF- κ B y AP-1 que controlan la transcripción de la mayoría de genes implicados en inflamación (citocinas proinflamatorias, COX-2, iNOS, moléculas de adhesión, etc.). Por ello estos dos factores han sido considerados como potenciales y prometedoras dianas antiinflamatorias ⁽⁵⁰⁾.

Además tanto IL-1 como TNF son dos citocinas cuyos receptores pueden ser proteolíticamente cortados de la membrana celular y permanecer en el medio. Esto hace que sean capaces de tamponar la acción de estas citocinas. Permiten la liberación de la citocina en ambientes con baja concentración y la secuestran en ambientes con alta concentración (tamponamiento). Este tamponamiento puede resultar en dos acciones en principio aparentemente contrapuestas.

Así pueden mantener a complejo el TNF e IL-1 en el suero e irlo liberando gradualmente, con lo que la vida media se alarga y por otra parte neutralizan el TNF e IL-1 cuando ambas citocinas están circulando sistémicamente en gran cantidad ^(46, 51).

1.2.4.-Mediadores celulares

Al aumentar la permeabilidad vascular el flujo sanguíneo se ralentiza permitiendo a los leucocitos interactuar con el endotelio vascular. (Ver Figura 6) además si estos leucocitos son activados por citocinas como IL-1 o TNF o por quimiocinas tiene lugar el rodamiento, la adhesión firme al endotelio y la extravasación al foco inflamatorio. El tipo de leucocito extravasado depende del tiempo que dure la inflamación y del estímulo que la induzca. Este depende de lo que denominaríamos un código de 3 letras (selectinas, quimiocinas e integrinas), específico de cada tipo de endotelio y tipo de leucocito.

Los PMN o neutrofilos se acumulan en primer término y son bactericidas así como capaces de desprender la matriz extracelular y producir otras citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1, quimiocinas, etc. Posteriormente se acumulan monocitos que son activados convirtiéndose a su vez en microbicidas tras ser activados sobre todo por el IFN- γ . Por último se acumulan los linfocitos T que pueden ser de tipo Th1 en la mayoría de los tipos de inflamación o de la Th2 en ciertas situaciones inflamatorias especiales como Asma ⁽⁵³⁾.

1.3.-El proceso inmunológico en la artritis reumatoide.

La AR es una enfermedad compleja de origen desconocido en la que factores genéticos, hormonales e inmunológicos interactúan para producir las manifestaciones sistémicas y articulares.

La teoría patogénica más aceptada hasta hace pocos años situaba el origen de la enfermedad en la activación de células T CD4+ por un antígeno o antígenos desconocidos, presentados al receptor de la célula T (RCT) por determinadas moléculas de HLA de clase II en células presentadoras de antígeno (CPA), en un huésped genéticamente susceptible.

Si bien el antígeno iniciador podría ser exógeno (bacteriano o viral), la continuación de la respuesta inmune, aún en el caso de que el agente infeccioso hubiera sido eliminado, podría ser perpetuada por antígenos presentes en la propia articulación

(colágeno tipo II, proteoglicanos, proteínas de membrana de condrocitos, etc) al ser erróneamente reconocidos como heterólogos y dando lugar a una respuesta autoinmune.

Adicionalmente, antígenos sistémicos, ampliamente expresados, generan una respuesta de autoanticuerpos, cuya detección en suero los convierte en “marcadores” serológicos de la enfermedad, como el factor reumatoide o los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (53).

Factores iniciadores

a) Factores genéticos. Una de las primeras observaciones que sugirieron que variantes genéticas podían influenciar la susceptibilidad a la AR fue la observación de la agregación familiar de la enfermedad.

En los últimos años, y gracias al progreso alcanzado para completar el estudio del genoma humano, se han llevado a cabo múltiples investigaciones para identificar posibles marcadores genéticos en la AR ^(16, 54). Pese a este progreso, sólo un gen ha podido ser inequívocamente asociado a la susceptibilidad y severidad de la enfermedad y corresponde al *locus* del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) ó HLA de clase II.

En 1970, algunos investigadores observaron que los pacientes con AR del Norte de Europa presentaban una prevalencia aumentada del gen de HLA de clase II, DR4, mientras que en países del Sur de Europa DR1 era el haplotipo predominante. Sin embargo, sólo algunos subtipos específicos de DR4 y DR1 se asociaban con susceptibilidad o severidad de la enfermedad ⁽⁵⁵⁾, y no todos los pacientes con AR presentan estos alelos. Por lo tanto, debe haber otros factores ambientales y genéticos, incluyendo genes fuera del locus HLA e incluso de la línea germinal, que contribuyan a la susceptibilidad y severidad de la enfermedad ⁽⁵⁴⁾. Variantes alélicas de otros genes en el locus del TNF alfa o en los genes que codifican otras citoquinas y sus receptores son candidatos para ser identificados como factores de riesgo de enfermedad severa o erosiva, pero no hay suficientes datos actualmente para corroborarlo.

En los últimos años se ha planteado una hipótesis alternativa en la que el inicio de la inflamación sinovial es desencadenado por mecanismos no antígeno específicos que posteriormente derivan en respuestas autoinmunes de la inmunidad adaptativa. El sistema de la inmunidad innata funciona a nivel de las barreras mucosas para mediar la respuesta inicial del huésped frente a microorganismos u otros agentes nocivos externos, permite discriminar “lo propio” frente a lo “ajeno”, e induce una activación diferencial de la respuesta inmune específica para diferentes patógenos.

Algunas células del sistema inmune innato (células dendríticas, macrófagos y sinoviocitos) a través de receptores no antígeno específicos, podrían ser inicialmente activados por una infección (estructuras moleculares asociadas a patógenos) o por otro tipo de daño tisular (productos de degradación de la matriz extracelular), y mediar diferentes vías de señalización que resultan en la producción de citoquinas y quimioquinas, dando lugar a la atracción de células inmunes a la sinovial y desencadenando los mecanismos de daño tisular ⁽⁵⁶⁾.

b) Factores perpetuadores

Las células T activadas a través de contactos intercelulares con moléculas de superficie (integrinas, CD40 ligando, CD28) activarían a linfocitos B para producir anticuerpos, entre otros los factores reumatoides (FR), que no son sino IgG dirigidas contra la IgM de la articulación. La formación de inmunocomplejos y subsiguiente activación del complemento produciría quimiotaxis y activación de neutrófilos. Asimismo, las células CD4+, a través de factores solubles como interferón (IFN γ), IL-17 o IL-15, o de contactos intercelulares mediante moléculas señalizadoras (CD69, CD11) estimulan a monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales para producir citoquinas, fundamentalmente IL-1, TNF α , e IL-6, y proteasas que degradan la matriz extracelular (MEC) ⁽¹⁵⁾. Recientemente se ha reconocido la importancia de la interacción del ligando de osteoprotegerina (OPGL/RANKL), en la superficie de células T, con su receptor osteoprotegerina (OPG/RANK) en los osteoclastos, que promueve su diferenciación y activación y es responsable en gran parte de la resorción ósea en la AR ⁽⁵⁷⁾.

Junto con las llamadas citoquinas proinflamatorias, se ha demostrado en la sinovial inflamada la presencia de factores solubles con efecto fundamentalmente inhibitorio, como TGF- β , IL-10 o IL-4, o de péptidos que al unirse a la citoquina bloquean su efecto biológico, como el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) o el receptor soluble de TNF α (sR-TNF α). Estos inhibidores junto con la regulación de la síntesis de citoquinas o la rotura proteolítica de las formas ancladas a la membrana, suponen mecanismos de regulación de la cascada inflamatoria, que en el caso de la AR está claramente desequilibrada hacia el lado inflamatorio ⁽⁵⁸⁾. En el techo jerárquico de esta cascada estaría TNF α con capacidad para activar múltiples células de forma autocrina o paracrina: regula la producción de IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF o quimioquinas; estimula la producción de prostaglandinas y metaloproteasas (colagenasa, estromelina) que degradan la matriz extracelular; produce factores angiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); induce la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y leucocitarias que favorecen el reclutamiento leucocitario a la sinovial y, aumenta la expresión de antígenos de clase I.

Muchas de estas funciones son compartidas por IL-1, que induce en sinoviocitos, condrocitos y fibroblastos la producción de enzimas (colagenasa, estromelina, elastasa y activador del plasminógeno) que participan en la destrucción de cartílago ⁽¹⁵⁾.

GM-CSF estimula macrófagos y aumenta la adhesión de granulocitos al cartílago y su capacidad para degradar proteoglicanos mediante la liberación de radicales libres de Oxígeno (RLO) y proteasas. La capacidad degradativa de las metaloproteasas está regulada por la activación proteolítica de la propia enzima y por la interacción con inhibidores específicos, que nuevamente se encuentran en situación de inferioridad en la sinovial inflamada. Una situación similar ocurre con la presencia preponderante de factores angiogénicos sobre los angiostáticos, que favorece la neovascularización necesaria para soportar la capacidad invasiva del *Pannus* ⁽⁵⁹⁾.

En resumen, la patogenia de la AR vendría derivada de forma esquemática de una situación de desequilibrio en múltiples sistemas celulares y moleculares con predominio de mecanismos destructivos frente a los protectores

1.4. –Nuevas Estrategias terapéuticas. Terapia biológica.

La llegada de los primeros agentes biológicos que bloquean el efecto de las citoquinas proinflamatorias, Interleukina-1 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) a finales de los años 90, revolucionó la comprensión de la fisiopatología de la Artritis Reumatoide (AR) y otras enfermedades inflamatorias, constituyendo un punto y aparte en el enfoque del tratamiento farmacológico de la AR.

Teniendo en cuenta lo mencionado hasta el momento en relación al mecanismo anatomopatológico de la AR, podemos afirmar que tanto la IL-1 como TNF- α juegan un papel fundamental en la inflamación y en la evolución de procesos patológicos de la Artritis Reumatoide.

El uso de intervenciones terapéuticas que bloquean específicamente los efectos de estos agentes biológicos es la base para la eficacia en el manejo de la artropatía inflamatoria.

En este apartado se desarrolla el mecanismo de acción en el que se basan los agentes biológicos comercializados en nuestro país hasta el día de hoy:

A: bloqueo de la acción de la IL-1 por administración de receptores antagonistas de la IL-1 (IL-1Ra): **anakinra**.

B: bloqueo de la acción del TNF- α por administración de agentes anti-TNF- α : **infliximab, etanercept y adalimumab**.

1.4.1.-Inhibición de la IL-1.

Las interleukinas IL-1 α , IL-1 β , y IL-1Ra pertenecen a la familia de la IL-1 ⁽⁶⁰⁾. La IL-1 β se cree que es la principal forma de IL-1 extracelular mientras que la IL-1 α juega un papel predominantemente intracelular ⁽⁶¹⁾. Tanto la IL-1 α como la IL-1 β son moléculas que influyen en la función celular uniéndose a los receptores de superficie para la IL-1 (IL-1R), mientras que el IL-1Ra es el antagonista natural de ambas interleukinas compitiendo por su unión al receptor IL-1R antagonizando los efectos fisiológicos de la IL-1 ^(61, 62), convirtiéndose en un importante regulador fisiológico de la actividad de la IL-1 en la sinovial.

Existen 2 receptores diferenciados para la IL-1, receptor tipo I (IL-1RI) y tipo II (IL-1RII).

La fijación de la IL-1 al IL-1RI da lugar a una transducción de señal y una activación celular mientras que el IL-1RII es un receptor de señuelo que actúa eliminando la IL-1 α y la IL-1 β , pero carece de función en la señalización celular ⁽⁶³⁾. A pesar de que muchas células son capaces de producir IL-1, los monocitos y macrófagos activados constituyen la fuente principal ^(60, 64).

La unión de la IL-1 al receptor activa la señal a nivel celular e induce una serie importante de efectos fisiológicos que incluyen;

- 1: aumento de la expresión de adhesión molecular en el endotelio vascular.
- 2: migración de linfocitos y monocitos hacia zonas de inflamación ⁽⁶⁵⁾.
- 3: erosión de la superficie del cartílago mediada por la formación de pannus y por un aumento de la migración de células polimorfonucleares hacia el tejido sinovial ⁽⁶⁶⁾.

Efectos inflamatorios de la IL-1:

- IL-1 media en el proceso inflamatorio reclutando neutrófilos hacia el interior de la articulación, activando los macrófagos y estimulando la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B.

- proliferación de los sinoviocitos y producción de IL-6, PGE ⁽⁶⁷⁾, y metaloproteasas de la matriz MPMs (colagenasa y estromelisin) ⁽⁶²⁾. La producción de MPMs a partir de sinoviocitos activados por la IL-1 produce la degradación de los proteoglicanos, que a su vez lleva a la destrucción del cartílago. El efecto de la IL-1 sobre los condrocitos es la inhibición de la síntesis de proteoglicanos y la estimulación de la degradación del colágeno afectando al mantenimiento normal del cartílago ^(68, 69). Así pues, la IL-1 juega un papel clave en la destrucción ósea y cartilaginosa que conduce a la destrucción articular severa ⁽⁶⁶⁾.

- aumento de la producción de óxido nítrico. Niveles elevados de óxido nítrico ocasionan la muerte de los condrocitos, responsables del remodelado del cartílago.

- inducción de la apoptosis de los osteoclastos, lo que evita la formación de hueso, especialmente importante cuando se necesita la reparación ^(70, 71).

En la articulación normal, no enferma, el IL-1Ra endógeno compite para unirse a los receptores IL-1R tipo I situados en las células diana ^(64, 72). Su unión a estos receptores inhibe los efectos mediados por la IL-1 evitando que se produzca el acoplamiento de la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1R AcP) para la formación del complejo heterotrimérico necesario para la transducción de la señal ^(72, 73, 74).

En pacientes con AR existe un desequilibrio en la producción de IL-1Ra e IL-1, a favor de una elevada producción de IL-1 ^(75, 76). Estos niveles de IL-1 no pueden ser correctamente contrarrestados por el IL-1Ra endógeno y por lo tanto la IL-1 se une a receptores de IL-1 en una mayor proporción perpetuando la respuesta inflamatoria ^(64, 72, 74-79).

1.4.1.1.-Anakinra

En Marzo 2002, la EMEA emitió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Kineret®, que contiene Anakinra. Esta decisión se basó en el dictamen favorable emitido a partir del informe de evaluación realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) a fecha 15 Noviembre 2001 ⁽⁸⁰⁾.

a) Mecanismo de acción

Anakinra es una forma recombinante no glicosilada del IL-1Ra humano, producido a partir de tecnología DNA recombinante en un sistema de expresión de *Escherichia coli*, similar al IL-1Ra humano nativo, a excepción de la adición de un residuo de metionina en su extremo amino terminal.

Ejerce su acción de la misma forma que el antagonista endógeno, IL-1Ra. Neutraliza la acción biológica de la IL-1 por inhibición competitiva de la unión al IL-1RI. La unión de IL-1 a IL-1RI es necesaria para el reclutamiento de la proteína accesoria de IL-1

(IL-1R AcP) y de la formación del complejo heterotrimérico IL-1/IL-1RI/IL-1R AcP, que es el que produce la transducción de la señal.

Estudios in vitro han demostrado que anakinra inhibe respuestas tales como la síntesis de óxido nítrico y PGE₂, y la producción de colagenasa por parte de células sinoviales, fibroblastos y condrocitos ⁽⁶²⁾.

1.4.2.-Inhibición del TNF- α

El Factor de necrosis tumoral fue en un principio definido por su toxicidad específica hacia las células malignas ⁽⁸¹⁾ y en la actualidad se sabe que juega un papel central en la fisiopatología responsable de la inflamación y la infección.

El TNF- α es producido por una gran variedad de células inflamatorias, predominantemente macrófagos y linfocitos ⁽⁸²⁾. En pacientes con AR el TNF α está localizado en fibroblastos del líquido sinovial y en células del linaje de los monocitomacrófagos del tejido sinovial inflamado y de la unión cartílago-pannus ⁽⁶⁷⁾.

La actividad biológica del TNF α está mediada por la unión a receptores específicos transmembrana (p55 y p75) que se expresan en diferentes células, incluyendo neutrófilos, células del endotelio vascular y fibroblastos ⁽⁸³⁾.

El TNF α y el TNF β , también conocido como linfoxina α (LT α), comparten ambos receptores de membrana pero presentan similares y diferentes actividades dependiendo del tipo de célula en la que están presentes ⁽⁸⁴⁾. Ambos receptores participan en la muerte celular programada o apoptosis, mientras que únicamente p55 se asocia con la proliferación linfocítica ⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾.

La forma extracelular (soluble) del receptor del TNF es frecuentemente liberado por las células para antagonizar la función del TNF- α . Estos receptores solubles representan una natural regulación homeostática para la acción del TNF- α y el grado de actividad inflamatoria depende del balance entre TNF α y su receptor soluble ⁽⁶⁷⁾.
(Figura 11)

El TNF- α induce vasodilatación, incrementa la permeabilidad vascular, activa las plaquetas y juega un papel importante en la génesis de la fiebre, anemia y la caquexia ^(87, 88).

El TNF- α induce en células endoteliales la expresión de moléculas de adhesión (E-selectina, VCAM-1 y ICAM-1) que facilitan la migración leucocitaria hacia la zona afectada y promueve la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento de endotelio vascular. En células inflamatorias incrementa la liberación de otras citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y GM-CSF y produce degranulación de neutrófilos. En fibroblastos sinoviales influye en la liberación de colagenasa (metaloproteasa natural que puede degradar cartílago) y disminución en la producción de (TIMP: inhibidor natural de las metaloproteasas).

El TNF parece que juega un papel fundamental tanto en la inflamación temprana como tardía. Inicialmente aumenta el proceso inflamatorio atrayendo a células circulantes hacia la zona inflamada.

Posteriormente actúa limitando el daño induciendo la apoptosis de las células infectadas ⁽⁸⁹⁾.

1.4.2.1.-Infliximab

En Agosto 1999, la EMEA emitió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Remicade®, que contiene Infliximab. Esta decisión se basó en el dictamen favorable emitido a partir del informe de evaluación de realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) a fecha 19 Mayo 1999 ⁽²⁵⁾.

a) Mecanismo de acción

Infliximab es anticuerpo monoclonal quimérico con una secuencia de proteínas 75 % humana y 25 % murina que se une específicamente a TNF- α , tanto en su forma soluble como unida a membrana, con una gran afinidad ($K_a = 10^{10} \text{ M}^{-1}$) para formar inmunocomplejos estables que no se disocian ⁽⁹⁰⁾. (Figura 10)

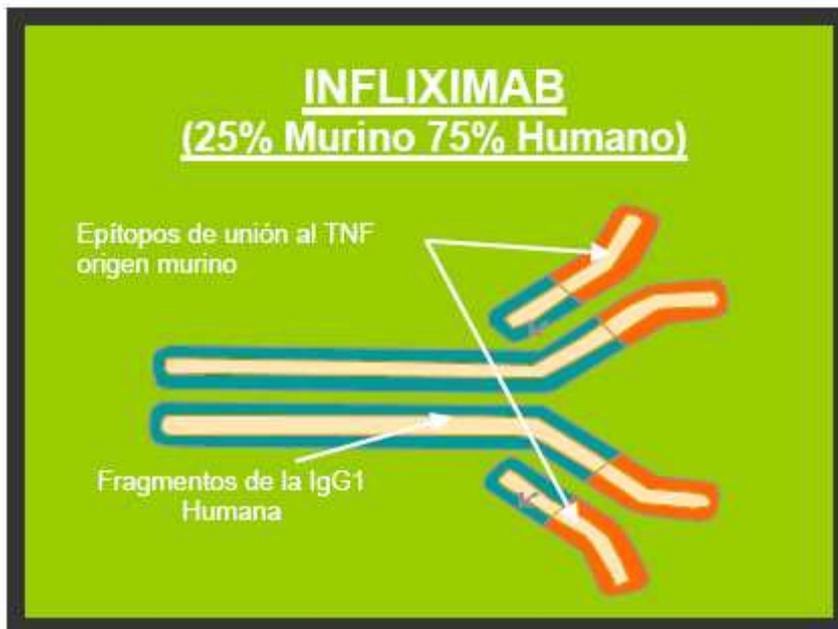


Figura 10. Estructura molecular de Infiximab.

El componente murino es la región Fab, constituyendo el fragmento de unión al antígeno, mientras que el componente humano es utilizado para reducir la antigenicidad. Infiximab se une al TNF- α con elevada afinidad, avidéz y especificidad al TNF- α humano tanto en su forma soluble como unido a los receptores de membrana pero no se une al TNF- β ⁽⁹¹⁾

En pacientes con AR, la neutralización del TNF α mediante la administración de infiximab se piensa que tiene un profundo impacto en la biología de la inflamación por disminución de la activación de la cascada inflamatoria, lo que encubre la respuesta de fase aguda, inhibiendo la migración de células inflamatorias y reduciendo la producción de enzimas proteolíticas. Esto se refleja en una rápida reducción de la concentración de Proteína C reactiva (PCR) asociada a una caída del nivel de IL-6 ^(92, 93, 94).

Se ha observado que tras la administración de infiximab la reducción de células CD3+ y CD68+ se acompaña de una reducción de las moléculas de adhesión vascular-1 e intercelular-1 y en la E-selectina ⁽⁹⁴⁾.

b) Farmacocinética

No se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide ⁽⁹⁵⁾.

Se ha visto que Infliximab neutraliza el TNF- α mediante un mecanismo dosis dependiente y que mayores dosis producen mejores supresiones de la enfermedad y una respuesta más duradera que regímenes con dosis inferiores ⁽⁸⁹⁾.

La $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada es proporcional a la dosis administrada. La administración de dosis únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg vía i.v. produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ y Area bajo la curva (AUC). A las dosis únicas de 3, 5 o 10 mg/kg, los valores medios para $C_{m\acute{a}x}$ fueron 77, 118 y 277 mcg/ml respectivamente. La administración repetida de infliximab dio como resultado una ligera acumulación de infliximab en suero después de la segunda dosis no observándose acumulación posterior clínicamente relevante. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina.

A dosis únicas de 3, 5 o 10 mg/kg, la mediana de la semivida terminal osciló entre 8 y 9.5 días. En la mayoría de los pacientes infliximab se puede detectar en el suero durante 8 semanas después de la dosis única de 3 mg/kg ^(89, 95).

Farmacocinética en situaciones especiales:

IH e IR: no se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con enfermedad hepática o renal.

Embarazo y lactancia: en estudios de toxicidad de desarrollo embrionario llevados a cabo en ratón que utilizan un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF- α , no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. Se carece de experiencia sobre el uso de infliximab en mujeres embarazadas. Debido a su inhibición del TNF- α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Se desconoce si infliximab es excretado en la leche humana o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión ⁽⁹⁵⁾.

c) Indicaciones y posología

Indicaciones: reducción de los síntomas y signos en pacientes con artritis reumatoide activa cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluyendo metotrexato, haya sido insuficiente. La eficacia y seguridad sólo ha sido demostrada en combinación con metotrexato.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Posología: perfusión iv: 3 mg/kg durante 2 h (a no más de 2 ml/min), seguido de infusión de 3 mg/kg a las 2 y 6 semanas de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. Debe administrarse junto con metotrexato.

0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46, 54semanas..... Cada 8 semanas.

SEMANA 0	SEMANA 2	SEMANA 6	3 MESES	SEMANA 14	SEMANA 22	6 MESES
1ª ADMON	2ª ADMON.	3ª ADMON		4ª ADMON	5ª ADMON	

Es decir una infusión al principio, al cabo de 15 días, luego al mes y medio y posteriormente cada 2 meses. Aun no se conoce el tiempo de tratamiento o de suspensión del fármaco. Existen muchos protocolos que estudian la reducción de la periodicidad en los pacientes respondedores.

La forma de administración se expone en una hoja de explicación que se adjunta, habiéndose informado al personal de enfermería tanto de planta como de hospital de día. El paciente puede estar tumbado durante la infusión o bien sentado en una butaca. Deben controlarse sus constantes vitales (pulso y tensión arterial) al inicio de la infusión, cada 30 minutos y puede abandonar el hospital una hora después de ésta.

Situaciones especiales:

Ancianos: experiencia clínica limitada. No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

Niños: la seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños de 0 a 17 años con artritis reumatoide. Uso no recomendado en estos pacientes.

1.4.2.2.-Etanercept

En Febrero 2000, la EMEA emitió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Enbrel®, que contiene Etanercept. Esta decisión se basó en el dictamen favorable emitido a partir del informe de evaluación realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) a fecha 18 Noviembre 1999 ⁽⁸⁰⁾.

a) Mecanismo de acción

Es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de membrana celular inhibiendo la actividad biológica del TNF.

Etanercept se produce por tecnología DNA recombinante en una línea de células de ovario de hámster chino. Es una proteína de fusión, soluble y dimérica formada por dos copias del dominio extracelular del receptor p75 humano del TNF- α , unida a la fracción constante (Fc) de la Inmunoglobulina G1 humana (figura 10). El TNF- α se une a los receptores p55 y p75 del TNF, tanto solubles como de superficie celular. Mediante la fijación del exceso de TNF- α , etanercept bloquea la interacción entre el TNF- α y los receptores de la superficie celular, inhibiendo los efectos biológicos del TNF- α ⁽⁹⁶⁾. (figura 11)

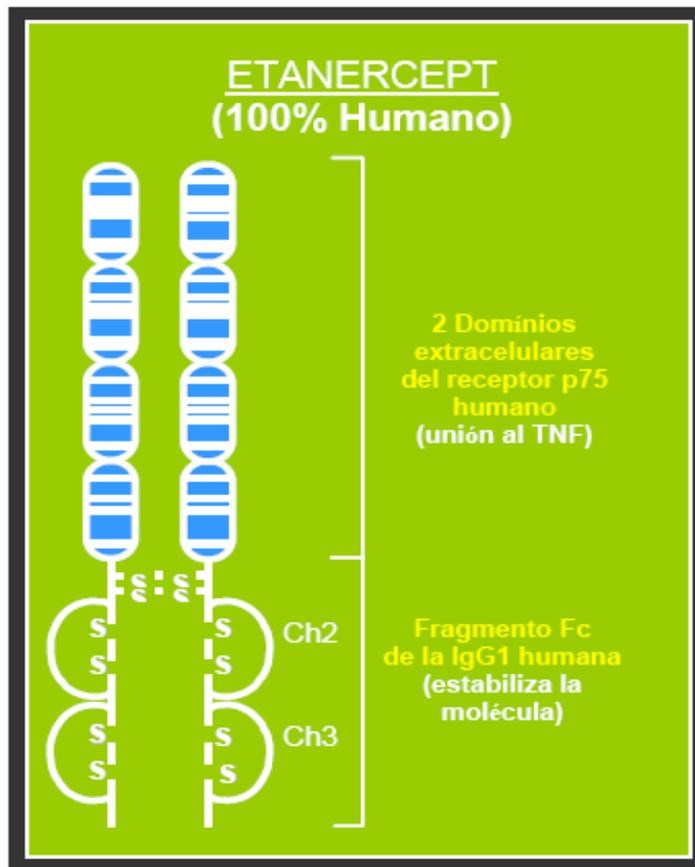


Figura 11. Estructura molecular de Etanercept.

El TNF debe engranarse con 2 o más receptores para el TNF de membrana para que se inicie la transducción de la señal intracelular ⁽⁸⁷⁾.

EL TNF- α y TNF- β (LT- α) existen predominantemente como homotrímeros (figura 11), dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los receptores monoméricos de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos como el etanercept poseen mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF a sus receptores celulares ⁽⁹⁶⁾.

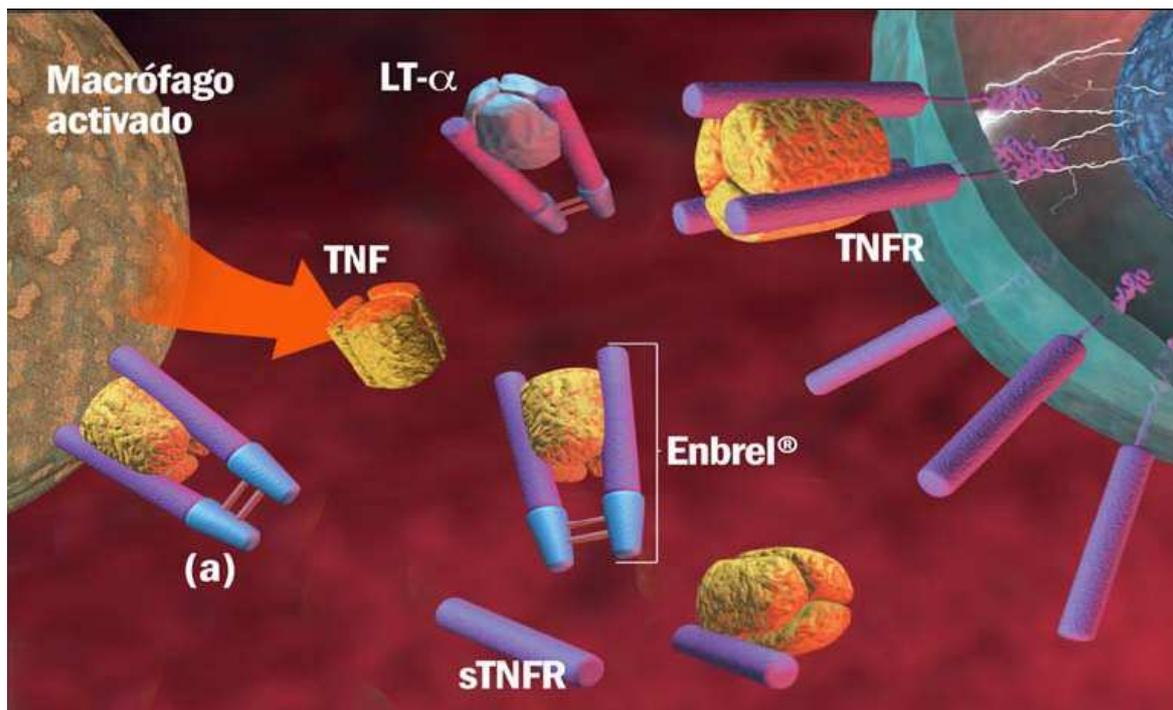


Figura 12. Mecanismo acción de Etanercept (Embrel®). Bloqueo de la interacción entre TNF y su receptor celular (TNFR)

El tratamiento con etacernercept disminuye los niveles plasmáticos de IL-6, metaloproteasas de matriz (MMP-1 y MMP-3), así como la expresión de la molécula 1 de adhesión de las células vasculares VCAM-1 y de la IL-1 β ⁽⁹⁷⁾.

b) Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos son similares en hombres y en mujeres.

La utilización de la región Fc de la IgG1 humana como elemento de fusión en la construcción del receptor dimérico le dota de una vida media sérica 5 veces superior a la de los receptores solubles naturales del TNF ⁽⁹⁶⁾. Esta estructura dimérica da lugar a una unión con elevada afinidad por el TNF siendo aproximadamente 1.000 veces más potente que la unión al receptor TNF monomérico natural en el bloqueo de la actividad biológica del TNF ⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾.

Etanercept se absorbe lentamente tras administración subcutánea. El tiempo medio en el que se alcanza la Cmáx tras una administración subcutánea de 25mg es de 72 horas (rango de 48 a 96 horas) (89). La biodisponibilidad absoluta es del 76 %. Se elimina lentamente del organismo siendo la vida media de eliminación de 102 horas

(rango: 72 - 132 horas) y la velocidad de aclaramiento de 0,160 L/h tras una dosis subcutánea única de 25mg en pacientes con AR ^(97, 100). El aclaramiento en pacientes con AR es de aproximadamente 0,066L/h.

c) Indicaciones y posología

Indicaciones:

- Tratamiento de la AR activa en pacientes adultos cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido insuficiente.
- Tratamiento de la AR progresiva, activa y severa en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. En esta población etanercept ha demostrado ralentizar la progresión del daño estructural asociado con la enfermedad determinado a través de rayos X.

Posología: adultos de entre 18 y 64 años: 25mg dos veces a la semana vía subcutánea, alternativamente, 50mg administrados una vez a la semana han demostrado ser seguras y efectivas.

IH e IR: la presencia de alteración renal o hepática no precisa un cambio en la dosificación ⁽⁹⁶⁾.

1.4.2.3.-Adalimumab

En Septiembre 2003, la EMEA emitió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Humira®, que contiene Adalimumab. Esta decisión se basó en el dictamen favorable emitido a partir del informe de evaluación de realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) a fecha 22 Mayo 2003 ⁽⁸⁰⁾.

a) Mecanismo de acción

Anticuerpo monoclonal con secuencia de péptidos 100% humana que actúa neutralizando la función biológica del TNF. Adalimumab en estructura y función es indistinguible con la IgG1. Posee una elevada especificidad y afinidad por el TNF α (kDa = 6x10⁻¹⁰ M) pero no por el TNF β ⁽⁸³⁾.

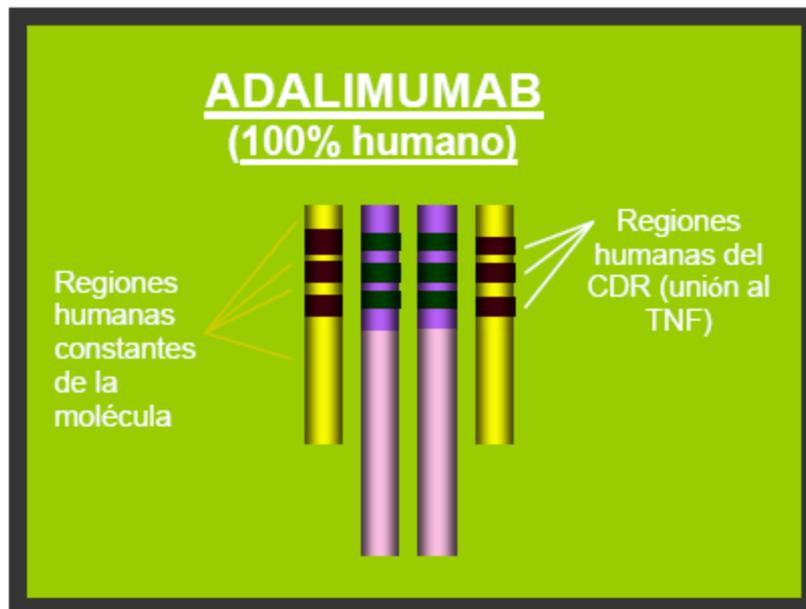


Figura 13. Estructura molecular de Adalimumab.

Adalimumab se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su unión a receptores p55 y p75. Modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsable de la emigración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). Tras la administración de adalimumab se aprecia una rápida disminución de los niveles de reactantes de fase aguda de inflamación proteína C reactiva (PCR) y de velocidad de sedimentación globular (USG) y de IL-6 en comparación con los niveles basales en pacientes con AR. Los niveles séricos de metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3) responsables de la remodelación tisular responsable de la destrucción de cartílago también disminuyeron tras la administración de adalimumab ⁽¹⁰¹⁾.

b) Farmacocinética

Tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg de adalimumab, la absorción y distribución fueron lentas, alcanzándose el $C_{m\acute{a}x}$ a los 5 días después de la administración. La biodisponibilidad fue del 64%.

Las concentraciones alcanzadas fueron proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25-1 mg/kg.

Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (40mg), los aclaramientos estuvieron en un rango de 11 a 15 ml/hora, oscilando el volumen de distribución entre 5 y 6 litros. Las concentraciones en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaban entre el 31 y el 96% de las plasmáticas. Tras la administración subcutánea de 40mg en semanas alternas, las concentraciones medias en el estado estacionario fueron aproximadamente 5mcg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 mcg/ml (con metotrexato concomitante), respectivamente. Los niveles plasmáticos en estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras 20, 40 y 80mg en semanas alternas y dosis subcutáneas cada semana.

La semivida media en la fase terminal fue aproximadamente de dos semanas.

Peso, sexo, edad: los análisis farmacocinéticos de población con datos de aproximadamente 1300 pacientes revelaron una tendencia hacia una aparente elevación del aclaramiento de adalimumab acompañado de un aumento de peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, sexo y edad, quedó demostrado que el efecto en el aclaramiento era mínimo.

Farmacocinética de situaciones especiales:

IR e IH: no se han realizado estudios específicos en estos pacientes.

Ancianos: no se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes: no ha sido estudiado en esta población de pacientes.

c) Indicaciones y posología

Indicaciones: tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a severa en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente. No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Posología: adultos: 40mg en dosis única administrada vía subcutánea en semanas alternas. El metotrexato debería continuarse mientras dure el tratamiento con este

medicamento. Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

1.4.3.-Eficacia clínica.

Los agentes más utilizados para el control del proceso inflamatorio o fármacos modificadores de enfermedad (FAME) de la artritis reumatoide (AR) son: el **metotrexato, la leflunomida y sulfasalazina**. Siendo el primero de elección desde el inicio para los casos de mal pronóstico. Otros agentes terapéuticos son: **las sales de oro, los antipalúdicos de síntesis, la ciclosporina y la azatioprina** ⁽⁴⁵⁾.

La eficacia del infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractarios a los tratamientos habituales, ha sido demostrada tanto en monoterapia como en asociación al metotrexato ⁽¹⁰²⁾.

El ensayo clínico mas relevante realizado en pacientes con AR (ATTRACT) incluye 428 pacientes con AR refractarios a metotrexato, asignados a tratamientos con diversas dosis de infliximab (3 o 10 mg/Kg) y con diferentes intervalos de administración (4 o 8 semanas) que fueron seguidos durante 54 semanas. En el estudio se evidenció que el porcentaje de pacientes con mejoría en los índices clínicos compuestos del Colegio Americano de Reumatología (ACR), (incluyen el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la capacidad funcional, escala de dolor, una evaluación global y reactantes de fase aguda) es significativamente superior en pacientes tratados con metotrexato más infliximab que en los tratados con metotrexato mas placebo, en todas las dosis y en todos los intervalos de administración (respuesta clínica 51,8% vs 17%; $p < 0,001$). ⁽⁴⁵⁾.

La calidad de vida fue significativamente mejor con infliximab más metotrexato que con metotrexato sólo ⁽¹⁰³⁾. Sin embargo, a pesar de que la mejoría señalada es importante, siguen existiendo pacientes con artritis reumatoide que no responden al infliximab, siendo excepcionales los que entran en remisión clínica. Asimismo es de reseñar que la eficacia del infliximab (al igual que la de cualquiera de los agentes anti-TNF) revierte a las pocas semanas de la suspensión del tratamiento.

Un objetivo fundamental en el tratamiento, es la detención de la destrucción articular. La progresión del daño articular, se determina por métodos radiográficos estandarizados que cuantifican el grosor de la interlínea de la articulación y el número de erosiones.

La severidad de la enfermedad se puede medir a través del DAS 28, siendo este el criterio en algunos países para iniciar el tratamiento con fármacos biológicos.

Actividad severa	DAS 28 > 5,1
Actividad moderada	3,2 < DAS 28 < 5,1
Actividad leve	2,6 < DAS 28 < 3,2
Remisión Enfermedad	DAS 28 < 2,6

Uno de los aspectos más relevantes del estudio ATTRACT, es que la objetivación radiográfica del daño articular se incrementó en el grupo de pacientes que recibían metotrexato y placebo, pero no en el grupo que recibía metotrexato e infliximab (media de contaje radiográfico 7,0 vs 0,6; $p < 0,001$). Curiosamente, la progresión de daño articular estaba ausente incluso en pacientes que no tenían respuesta clínica. Este beneficio, que es evidente a las 54 semanas de tratamiento, se mantiene a las 102 semanas.

La aparición de los agentes anti-TNF, ha supuesto un paso fundamental para el tratamiento de pacientes afectados por enfermedades con sustrato inflamatorio hasta ahora difícilmente controlables. La frecuente reactivación del proceso basal tras la suspensión de dichos agentes, hace preciso su uso de forma crónica.

1.4.4.-Precauciones de uso. Reacciones adversas de los agentes anti-TNF

Aunque la disponibilidad de la terapia biológica ha mejorado sensiblemente la capacidad para frenar la evolución de la AR, su alto coste y la información limitada sobre efectos secundarios a largo plazo hacen necesario evitar su uso indiscriminado.

Mientras que la mayoría de ensayos clínicos no han mostrado una frecuencia superior de efectos adversos graves, durante el seguimiento de los anti TNF- α post comercialización se ha comunicado la presencia de un mayor riesgo de infecciones

severas (neumonías, tuberculosis, ...), riesgo de ciertos tipos de cáncer (mama, próstata, gastrointestinales, linfomas no hodking, útero y melanoma), reacciones autoinmunes y enfermedades neurológicas desmielinizantes que parecen ser denominador común en las terapias biológicas, así pues uno de los problemas más controvertidos en el empleo de los modificadores de respuesta biológicos, corresponde a la evaluación de la seguridad a largo plazo ^(104, 105).

Reacciones en el punto de inyección: El efecto secundario más común presente en los ensayos clínicos tras la administración de los fármacos anti-TNF- α corresponde a las reacciones en el punto de inyección (eritemas, disestesia, equimosis, urticaria y prurito) oscilando de 18.5% a 71%, siendo severos o moderados, y más patentes durante las primeras semanas de administración, tendiendo a disminuir en severidad con el tiempo. La mayoría de pacientes no requiere tratamiento, a pesar de que se pueden emplear analgésicos, antipruríticos, o corticosteroides tópicos para controlar los síntomas descritos ^(104, 106, 107, 108).

Reacciones en la infusión: Las reacciones de severas a moderadas debidas al infliximab pueden darse en hasta un 20% de pacientes durante la infusión o entre una a dos horas más tarde, y suelen estar relacionadas con una rápida velocidad de infusión (menos de 2 horas); sin embargo pocas veces requieren suspender el tratamiento. Las manifestaciones más comunes incluyen urticaria, prurito, rash, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, taquicardia o disnea lo que obliga en estos casos a recibir pre-medicación como antihistamínicos, paracetamol, o corticosteroides. Síntomas como broncoespasmo, diaforesis, hipotensión o anafilaxia precisan tomar medidas de emergencia y/o soporte en caso de que sea necesario lo que exige que la infusión con infliximab sea realizada por personal sanitario especializado ⁽¹⁰⁶⁾.

Infecciones: Debido a que el TNF- α es un regulador importante en los procesos de respuesta frente a diversas infecciones, se ha observado que en los distintos ensayos clínicos aproximadamente un tercio de los pacientes con terapia anti-TNF- α experimentaron una infección menor (infecciones del tracto respiratorio, bronquitis, sinusitis, faringitis, e infecciones urinarias) aunque no se determinaron diferencias en su frecuencia en los grupos control. En cuanto a las infecciones severas; que puedan requerir hospitalización o supongan riesgo de morbilidad o mortalidad se ha

constatado que, al menos, en los ensayos clínicos tales procesos no fueron superiores en frecuencia al brazo control. Así mientras que históricamente las infecciones severas en AR se producen en una proporción de 0.03 a 0.9 casos por paciente y año; durante el transcurso de los ensayos clínicos con etanercept, infliximab y adalimumab las proporciones oscilaron entre 0.03 a 0.04 infecciones serias por paciente y año. Durante el seguimiento post-comercialización en el caso de etanercept e infliximab se ha constatado una proporción de 0.007 infecciones serias por paciente y año, posiblemente debido a la infranotificación de las mismas. Durante el año 2003 se han descrito enfermedades oportunistas como la **tuberculosis** en seguimientos postcomercialización tras el uso de etanercept (38 pacientes), infliximab (277 pacientes) e igualmente en el ámbito de ensayos clínicos (13 pacientes) tratados con adalimumab.

Sin embargo la mayoría de casos se han correlacionado con lugares en los que la tuberculosis es un problema de salud público endémico.

Otras infecciones oportunistas como listeria, cándida, pneumocistis, coccidiosis, aspergillus, nocardia, micobacterias atípicas, esporotricosis, y CMV también se han detectado tras el uso de los anti TNF- α lo que sugiere que debe monitorizarse la posibilidad de dichas infecciones principalmente en zonas endémicas ^(104, 106, 107, 108, 109).

Enfermedades desmielinizantes. Las enfermedades neurológicas desmielinizantes como la esclerosis múltiple o la neuritis óptica de novo, así como otras manifestaciones neurológicas (recurrencias, mielitis, síndrome de Guillen Barré; polineuropatías, crisis comiciales, leucoencefalopatías, etc...), también se han descrito tras el uso de los anti-TNF- α y prácticamente en todos los casos se ha producido una remisión de la enfermedad una vez se ha suspendido el tratamiento con el anti TNF- α . Cabe pues utilizarlos con precaución o limitarlos en los casos en los que exista una patología base del tipo descrito previamente.

Efectos hematológicos. Se ha descrito, aunque es raro, casos de pancitopenia tras el uso de etanercept e infliximab (15 y 12 casos respectivamente) y anemia aplásica tras el uso de etanercept (4 casos). Su causa es desconocida, y se atribuyen a

eventos de comorbilidad o uso concomitante de otros fármacos mielosupresivos (104, 106, 107, 108, 109).

Insuficiencia cardíaca. El TNF- α parece jugar un papel crucial en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca y caquexia cardíaca. Un análisis de la FDA indicó la existencia de una asociación entre una insuficiencia cardíaca de novo y el uso de agentes anti TNF- α (se determinaron 51 casos en pacientes en tratamiento con infliximab y etanercept y la mitad de ellos no presentaban ningún factor de riesgo).

El riesgo de agravamiento de la insuficiencia cardíaca contraindica el uso de los anti TNF- α en las clases III y IV (moderada a severa) de la NYHA (104, 106, 107, 108, 109).

Malignidad y linfomas. Estudios poblacionales han mostrado un incremento de entre dos a tres veces la incidencia de linfoma y linfoma no Hodking que parece ser mayor cuanto más actividad inflamatoria exista así como dependiendo de la clase funcional de la AR. En el análisis de la FDA sin embargo no se han observado mayor número de linfomas o malignidad en pacientes en tratamiento con anti TNF- α .

En los ensayos clínicos randomizados a doble ciego incluyéndose las fases abiertas se han detectado 23 linfomas en total (9 etanercept, 4 infliximab y 10 adalimumab) con un incremento del riesgo relativo de 3.47, 6.35 y 5.42 respectivamente; sin embargo los intervalos de confianza eran lo suficientemente amplios y sobrepuestos entre los distintos anti TNF- α como para no poder establecer observaciones concluyentes (104, 106, 107, 108, 109).

Inmunogenicidad: La producción de anticuerpos anti-TNF parece ser un denominador común de los moduladores biológicos y, si bien se ha constatado que excepto etanercept la presencia de estos anticuerpos ha supuesto una disminución en el efecto terapéutico; dado que en todos ellos se ha descrito la producción de anticuerpos anti-ADN y anticuerpos antinucleares susceptibles de producir mayor incidencia de Lupus ello ha llevado a que con objeto de disminuir la incidencia de efectos adversos y/o incrementar la efectividad del tratamiento en la práctica clínica se empleen, a ser posible, asociados a MTX (104, 106, 107, 108, 109).

En conclusión el uso de anti TNF- α produce efectos adversos de leves a moderados, que a menudo se resuelven o son bien tolerados. Los efectos secundarios serios o importantes que condicionan un efecto adverso de por vida son poco frecuentes.

Dado que el entorno sociosanitario local puede conferir peculiaridades relevantes en el uso de cualquier agente terapéutico, en España, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y la Sociedad Española de Reumatología, pusieron en marcha en 2001 una base de datos para el registro de efectos adversos de los agentes biológicos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER) ⁽¹¹⁰⁾. En el último informe de dicho registro de fecha de 26 de Junio de 2003, se incluyen 2866 pacientes precedentes de 86 centros: 2534 pacientes han recibido infliximab y 436 etanercept (algunos enfermos habían recibido ambos de forma secuencial. Se han comunicado un total de 712 acontecimientos adversos en 565 pacientes (en 108 pacientes se comunicaron 2 acontecimientos, en 27 pacientes 3 acontecimientos y en 12 pacientes 4 ó más).

EFFECTOS ADVERSOS PRODUCIDOS POR INFLIXIMAB		
	Nº PACIENTES	%
INFECCIÓN	227	38,9%
REACCIONES A LA INFUSIÓN	196	27,5%
TRASTORNOS CUTÁNEOS	36	5%
PROBLEMAS CARDIOVASCULARES	32	4,5%
CITOPENIAS	21	3%
NEOPLASIAS	13	1,8%

Tabla 3.-Tipos de efectos adversos del infliximab

En 2006 vió la luz un metanálisis en pacientes de artritis reumatoide realizado a partir de 9 ensayos clínicos controlados, con una duración mínima de 12 semanas de seguimiento, que incluían un total de 3495 pacientes que hubiesen recibido como mínimo una dosis de un anticuerpo anti-TNF. ¹⁶⁴

Los autores de esta metanálisis resaltan la mayor incidencia tanto de cancer como de infecciones graves, estimando que para aumentar en 1 episodio de cancer es necesario tratar a 154 pacientes (IC95% 91-500), durante un periodo de 6 a 12 meses, y que para aumentar la incidencia de infecciones graves en 1 episodio, solo es necesario tratar a 59 pacientes durante un periodo de 3 a 12 meses. (IC95% 39-125).

En Septiembre de 2008, la FDA ha lanzado una alerta tanto para los profesionales para que se extremen las precauciones en pacientes en tratamiento con anti-TNF en relación a la incidencia de infecciones fungicas pulmonares (histoplasmosis, coccidiomicosis, blastomicosis y otras infecciones oportunistas, que tardan en ser diagnosticadas y pueden producir la muerte de los pacientes. De 240 casos registrados con infección y que fueron diagnosticados al inicio murieron 33, pero de los pacientes que tardaron en ser diagnosticados murieron mas de la mitad 12 de 21 pacientes. En total este tipo de infecciones ha producido la muerte a 45 pacientes, prácticamente un 20% de los 240 pacientes registrados.

1.4.5.-Coste

El precio de los agentes anti-TNF es muy elevado. En España y dependiendo de la dosis e intervalo de administración, el coste anual por paciente oscila entre 5.000 y 12.000 euros. A esto hay que añadir los derivados de la monitorización y de la administración ⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, y considerando exclusivamente el aspecto económico, un mejor control de los casos de mal pronóstico de patologías invalidantes, consumidoras de recursos sanitarios y con elevados costes indirectos derivados de incapacidades laborales frecuentes, podría neutralizar en parte el alto coste de los agentes anti-TNF. En el de la AR se han desarrollado estudios de coste-eficacia, y aunque 1-2 años de tratamiento conducen a un ahorro de costes directos e indirectos, éste no sobrepasa al coste de los fármacos ⁽¹¹¹⁾. Hay no obstante que señalar, tal y como concluyen los autores de este estudio, que las tasas de coste-eficacia, se encuentran en el rango que justifica que estos tratamientos puedan ser utilizados en los casos en los que sea necesario.

En la práctica diaria, la selección rigurosa de los pacientes para el inicio de tratamiento, la suspensión si no hay mejoría y el seguimiento estrecho de los posibles efectos adversos, son fundamentales para un uso adecuado de los agentes anti-TNF.

Para una mejor selección de los pacientes susceptibles de tratamientos biológicos, y por lo tanto un mejor aprovechamiento de recursos tan costosos, la mayoría de asociaciones científicas han establecido recomendaciones de uso. (Tabla 4) ⁽¹³⁵⁾

CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIAS BIOLÓGICAS EN AR		
Consenso	DAS	Nº de FAME previos
SER	DAS 28 > 3,2	Al menos 2 FAME más relevantes (Leflunomida, Metotrexato y Sulfasalazina en monoterapia o en terapia combinada).
OMS	DAS 28 > 3,2	Un FAME (MTX, o bien un segundo FAME – sulfasalazina- si intolerancia a MTX).
BSR	DAS28 > 5,1	Un curso adecuado de al menos 2 FAME estándar (sales de oro IM, hidroxicloroquina, sulfasalazina, penicilamina, azatioprina, metotrexato o leflunomida) durante al menos 6 meses, siendo uno siempre el Metotrexato.

Tabla 4. Criterios para inicio de terapia biológica por sociedades científicas.

1.5 -Genética de la Artritis Reumatoide

Hasta el momento cuatro consorcios han estudiado que regiones genéticas, considerando la totalidad del genoma humano, son compartidas con mas frecuencia que la esperada por familiares afectados por la enfermedad en familias con mas de un afectado. Disponemos de datos preliminares de estos cuatro consorcios (257 familias en USA, 97 familias del estudio Pan-Europeo, 252 parejas de gemelos Ingleses y 41 familias Japonesas) y relevan la existencia de 10-15 áreas de ligamiento positivo ⁽¹¹²⁾.

Estas regiones son: **MHC en el cromosoma 6, cromosoma 1q (277-290 cM), 3q (139 cM), 6q (109 cM), 8p (16 cM), 12q (96 cM), 14q (28 cM), 16p (44 cM) y 18 q (72 cM)** ⁽¹¹²⁾.

El estudio Japonés empleó 358 microsatélites polimórficos para el estudio de 41 familias cuyos miembros cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y todos presentaban una enfermedad erosiva. Estos estudios de ligamiento identificaron tres regiones cromosómicas, sobre los cromosomas: **1, D1S253/214**, sobre el cromosoma 8, **D8S556** y sobre el cromosoma X, **DXS1232**, en este estudio no se encontró ligamiento con HLA-DR ⁽¹¹³⁾.

El estudio Pan-Europeo empleó 309 microsatélites para estudiar 97 familias caucásicas de las que al menos dos miembros cumplían los criterios de la ACR ⁽¹¹⁴⁾, el 83% de los miembros sufrían enfermedad erosiva ⁽¹¹⁵⁾. En este grupo, se encontró ligamiento positivo para el HLA y para otras 14 regiones, estas son: **1p36, 1q31-32, 2p13, 2q33-37, 2.2, 3q13, 5q32-33, 6q21-23, 13q31, 16p12, 18q12, 18q22-23, 22q11 y Xq27**. De estas 14 regiones, cuatro locus solapan con regiones previamente identificadas como factores de riesgo para la diabetes melitus insulino dependiente.

EL estudio Americano empleó 379 microsatélites para estudiar 257 familias ⁽¹¹⁶⁾. Todos los pacientes cumplían los criterios de clasificación de la ACR y el 94 % sufrían las formas erosivas de la enfermedad. Se encontró ligamiento para el **locus HLA en el cromosoma 1(D1S235), 4 (D4S1647), 12 (D12S373), 16 (D16S403) y 17(D17S1301)**.

El estudio inglés utilizó 365 microsatélites en el estudio de 252 familias con gemelos afectados de AR ⁽¹¹⁷⁾. Todos los pacientes cumplían el criterio de clasificación de la ACR, el 76% de los afectados eran mujeres, el 85%, seropositivas para el factor reumatoide, y el 80% tenían erosiones diagnosticadas radiográficamente. Ligamiento muy significativo **OS 4,7 para D6S276 (1cM del HLA-DRB1)**.

En los próximos años quedarán identificados los locus responsables de la susceptibilidad a la AR. En la actualidad la mayoría de los datos están disponibles en las direcciones:

www.naracdata.org (datos de USA)

www.genethon.fr (datos Pan-Europeos)

Los locus de predisposición o susceptibilidad genética más importantes conocidos hasta el presente son:

- Región HLA en el cromosoma 6p21 y los genes candidatos más importantes en esta región son los genes clase II, alelos HLA-DRB1. Estos alelos parecen que confieren protección frente a la AR.
- TNF-R. Uno de los receptores para el TNF, el gen p75 TNF-RII, está localizado en el cromosoma 1p36. Se han publicado varios estudios de asociación con relación al polimorfismo bialélico en el exon 6 (T/G) que provoca la sustitución de metionina (M) por arginina (R). Concretamente el genotipo TNF-RII 196 R/R está asociado con las formas familiares de AR, al parecer no con las formas esporádicas ⁽¹¹⁸⁾.
- CRH. Alteraciones en la liberación de corticoesteroides se han asociado con la AR. El gen de la hormona liberadora de corticotropina está localizado en una de las regiones cromosómicas ligada a la AR, 8q12.3 ⁽¹¹⁹⁾.
- IL-10. Entre los genes que codifican citoquinas localizados en la región cromosómica 1q32 se encuentra el de la interleukina-10. En el promotor del gen para la IL-10 se han descrito polimorfismos de repeticiones CA ligados a la susceptibilidad a la enfermedad en diferentes grupos étnicos. Con respecto a la severidad de la enfermedad, se ha demostrado en pacientes a los que se les siguió durante 12 años que la velocidad a la que se produce el daño en las articulaciones difiere considerablemente en función del genotipo de IL-10 ⁽¹²⁰⁾
- FcγR. En uno de los receptores para la IgG el FcγR III-A localizado en el cromosoma 1q23 hay un polimorfismo que afecta a la unión con IgG. Se ha

demostrado en individuos de raza caucásica de Inglaterra y en indios y Pakistanies que el polimorfismo en Fc-y RIII A -158V/F es un marcador de susceptibilidad y severidad para la AR ⁽¹²¹⁾.

2. -OBJETIVOS DEL PROYECTO

2.1. -Constituir una base de datos clínicos y epidemiológicos de pacientes afectados de AR tratados con infliximab con evaluación clínica y farmacológica de la respuesta al mismo.

2.2. Puesta a punto de procedimientos analíticos para a partir de muestras hemáticas y mucosa yugal de pacientes tratados con infliximab y tras la obtención de ácidos nucleicos, determinación de polimorfismos genéticos relacionados con TNF- α (-G238A y -G308A) , IL-10 (-A1082G) y MTHFR (-C677T)

GEN	Polimorfismo en estudio en este trabajo.	Razón de su estudio
TNF- α	-G238A -G308A	<u>Regulación transcripcional:</u> Polimorfismos en promotor afectan niveles producción mARN
IL-10	-A1082G	<u>Regulación transcripcional:</u> Polimorfismos en promotor afectan niveles producción mARN
MTHFR	C677T	Afectan a la actividad reductasa

2.3. -Análisis de la frecuencia de los polimorfismos genéticos en TNF- α , IL-10 y MTHFR en pacientes respondedores, respondedores temporales y no respondedores frente al infliximab.

2.4.- Identificar posibles relaciones, entre eficacia, reacciones adversas al tratamiento (RAMs), y dotación genética de los pacientes, así como establecer la importancia, que pueda tener su determinación al inicio del tratamiento, como factor predictivo de la respuesta futura al fármaco, en los pacientes de AR.

2.5.- Establecer el grado de validez de los parámetros clínicos utilizados habitualmente, DAS28, en nuestro entorno sanitario, de seguimiento y valoración de la actividad de la enfermedad para discernir entre pacientes respondedores y no respondedores.

3. -MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. –Tipo de estudio realizado.

Se realiza un estudio observacional prospectivo – retrospectivo, de los datos clínicos utilizados habitualmente para su seguimiento clínico. La única intervención es la utilización, previa autorización del paciente, de una de las extracciones de sangre que se les realizan durante este seguimiento clínico, para determinar los polimorfismos genéticos incluidos este estudio. Al finalizar el mismo dichas muestras son destruídas.

3.2. -Población muestral.

Los pacientes incluidos en este estudio están adscritos al Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante. En todos los casos se trata de pacientes diagnosticados de Artritis reumatoide que están o han sido tratados con Infliximab.

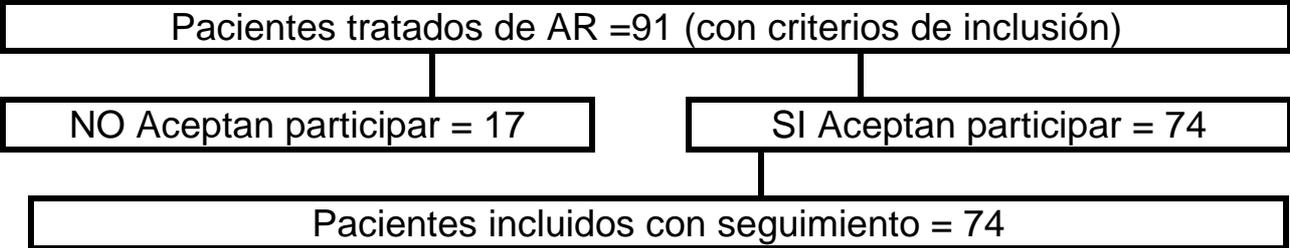
A todos los pacientes se les informa de la naturaleza y objeto de este estudio y con los pacientes que autorizan su inclusión, se cumplimenta por escrito el correspondiente consentimiento informado. (anexo 1)

Al inicio de este estudio, no era todavía necesaria la autorización de la comisión de ensayos clínicos del hospital, motivo por el que no se incluye dicha autorización.

Se prevee una duración del estudio bastante prolongada en el tiempo (30 administraciones de infliximab), según protocolo habitual de administración: 0, 2 sem, 4 sem, y posteriormente cada 8 semanas.

Todos los pacientes reciben simultáneamente a las administraciones de Infliximab, dosis bajas de Metotrexato SC u oral según tolerancia.

La muestra potencial inicial de este estudio ha sido de 91 pacientes de los cuales tras la información previa sobre la naturaleza del estudio, aceptan por escrito (ver modelo adjunto) su participación 74 pacientes, y 17 la rechazan.



ANALISIS FARMACOGENETICO DE LA RESPUESTA AL INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Don (Doña)

.....

Autorizo a que se me realice una extracción de sangre, no rutinaria ni necesaria en la actualidad, con la única finalidad de obtener cierta información de carácter genético, para profundizar en el conocimiento de la artritis reumatoide y predecir la respuesta de la misma a ciertos medicamentos.

Así mismo he sido informado que dicha prueba no va a suponer, para mi mismo, ninguna mejora ni en el control de mi enfermedad ni en mi tratamiento.

Declaro así mismo que he sido informado convenientemente por mi Reumatólogo, de que puedo negarme a que se me realice dicha prueba, sin que por ello pueda disminuir ni la calidad ni la atención que en la actualidad recibo para el tratamiento de mi enfermedad.

En Alicante a de de 2004

Fdo.

DNI nº

Médico responsable de la información al paciente:

Nombre:.....

Fecha:.....

Firma

3.3.-Valoración clínica de la AR

La valoración de la mejor o peor evolución de esta enfermedad y por tanto de la eficacia de los tratamientos resulta del todo importante, por cuanto que se trata de una enfermedad crónica, y progresiva, que provoca con el tiempo la incapacidad del paciente para trabajar e incluso para realizar tareas cotidianas básicas, lo que puede provocar una gran dependencia de estos pacientes y por tanto altos costes sociales.

La AR es una enfermedad heterogénea y con gran variabilidad en su presentación, por lo que las medidas de actividad y severidad deben ser capaces de reflejar los distintos aspectos de la enfermedad:

- actividad de la enfermedad
- daño articular
- función
- costes
- calidad de vida.

La actividad de la enfermedad se refiere a la cuantía de la inflamación en un momento dado y puede cuantificarse mediante las llamadas medidas de proceso (Tabla 5).

La severidad es un término que alude a los resultados derivados de la enfermedad en el tiempo, y se cuantifica mediante las medidas de desenlace (del término inglés *outcomes*) como la capacidad funcional o laboral, el daño radiológico, la necesidad de cirugía o la mortalidad.

Valoración de la enfermedad en Artritis Reumatoide*
<p>1- En cada visita, evaluación objetiva y subjetiva de actividad de la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor articular (Escala análoga visual) Duración de la rigidez matutina Duración o intensidad de la fatiga Recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas (NAD) y (NAT) Limitación de la función (HAQ)
<p>2- Periódicamente evaluar actividad y progresión de la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia de progresión en la exploración física Limitación de movilidad Inestabilidad Alteraciones de alineación Deformidades Elevación de VSG o Proteína C reactiva (PCR) Progresión del daño radiológico en las articulaciones afectadas
<p>3- Otros parámetros para valorar la respuesta al tratamiento (desenlaces)</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluación global de la enfermedad por el médico (Escala análoga visual) Evaluación global de la enfermedad por el paciente (Escala análoga visual) <p>Estadío funcional y calidad de vida medidos por cuestionarios autoaplicables estandarizados</p>
<p>*Subcomité del American College of Rheumatology para la guía de práctica Clínica de AR Arthritis & Rheum 2002, 46: 328-343</p>

Tabla 5. Valoración clínica de la AR.

3.3.1.-Valoración de la actividad de la enfermedad

En cuanto a la valoración de la actividad, el instrumento más utilizado hasta ahora, en nuestro entorno sanitario, es un índice compuesto de actividad llamado DAS28 (Disease Activity Score) desarrollado en Europa y que, mediante una fórmula matemática compleja, pondera con diferente peso el número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, la valoración global de la enfermedad por el paciente (escala análoga visual) y la VSG como reactante de fase aguda ⁽¹²²⁾.

La puntuación absoluta (rango 0-10) nos sirve para situar al paciente en un grado determinado de actividad, e incluso para algunas sociedades científicas, como criterio

para iniciar el tratamiento con fármacos antirreumáticos biológicos, situando este valor en cifras superiores a 5,1.¹³⁹

Según la actualización del Panel de expertos de la SER (Sociedad Española de Reumatología) ⁽¹²³⁾ el objetivo terapéutico es conseguir la remisión de la enfermedad, y dado que ello es actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes, como alternativa se establece mantener el mejor control posible de su actividad. En este sentido, un objetivo terapéutico deseable es alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS28 < 3.2 o en su defecto un máximo de cinco articulaciones tumefactas y dolorosas. Así, la medida DAS28 < 3.2 se podría considerar objetivo terapéutico; y la medida DAS28 < 2.6 se asociaría a remisión o “respuesta mayor” ⁽¹²⁴⁾, (Tabla 6)

Criterios de actividad y mejoría de la European Ligue Against Rheumatisms (EULAR)				
actividad enfermedad según DAS 28		Mejoría en el DAS 28 desde el valor basal		
	DAS final	>1,2	>0,6 y = 1,2	= 0,6
Remisión	<2,6	Buena Respuesta	Respuesta moderada	
Actividad leve	<3,2			
Actividad moderada	>3,2 y = 5,1			
Actividad severa	>5,1	No respuesta		

Tabla 6. Criterios de mejoría de la European Ligue Against Rheumatisms (EULAR)

3.3.2.-Valoración de la capacidad funcional del paciente.

Para evaluar la capacidad funcional de forma estandarizada se ha generalizado el uso de un cuestionario autoaplicado HAQ (Health Assesment Questionaire) que evalúa el grado de incapacidad autopercibida para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en 8 áreas (ver anexo 2). Es un cuestionario rápido y fácil de cumplimentar, presenta una escala de 0 a 3 graduada en pasos de 0,125 puntos y su fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio está ampliamente demostrado.

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Por favor marque con una X la respuesta que describe mejor su capacidad DURANTE LA ULTIMA SEMANA:

Durante la última semana ¿ ha sido usted capaz de.... :

	Sin ninguna dificultad	con cierta dificultad	con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y arreglarse				
♦ Vestirse por sí solo, incluyendo atarse Los cordones de los zapatos y abrochar Botones?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Enjabonarse la cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse				
♦ Levantarse de una silla sin brazos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Acostarse y levantarse de la cama?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer				
♦ Cortar un filete de carne?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Servirse la bebida?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Abrir un cartón de leche con las manos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasear				
♦ Caminar fuera de casa por un terreno llano?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Subir cinco escalones?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene personal				
♦ Lavarse y secarse todo el cuerpo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Ducharse?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Sentarse y levantarse del retrete?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar				
♦ Coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Agacharse y recoger ropa del suelo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión				
♦ Abrir la puerta del coche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Abrir y cerrar los grifos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realizar otras actividades				
♦ Hacer los recados y las compras?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Entrar y salir del coche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ Hacer tareas de la casa como barrer o lavar los platos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, señale para qué actividades HABITUALMENTE NECESITA LA AYUDA DE OTRA PERSONA:

Vestirse o asearse..... Levantarse..... Comer..... Caminar o pasear.....
 Higiene personal..... Alcanzar.... Abrir y cerrar cosas..... Recados y tareas de la casa.....

Por favor, señale qué AYUDAS UTILIZA HABITUALMENTE para realizar estas actividades:

Cubiertos de mando ancho..... Bastón, muletas, andador o silla de ruedas....
 Asiento o barra especial para el baño..... Asiento alto para el retrete.....
 Abridor para tarros previamente abiertos.....

Anexo 2. Cuestionario HAQ para evaluar grado capacidad funcional en AR

3.3.3.-Eficacia terapéutica y su Valoración.

Es fundamental poder valorar de forma fiable y rápida la eficacia de los tratamientos administrados, de forma que se detenga o ralentice lo máximo posible la evolución de esta enfermedad, o se desechen de forma precoz alternativas terapéuticas que resulten ineficaces en los pacientes.

Desde la aparición de los anti TNF- α , se ha observado una eficacia similar o parecida que no nos permite seleccionar claramente a uno de estos fármacos frente al resto del arsenal terapéutico.

Hoy día los datos obtenidos a partir de la eficacia de estos fármacos biológicos señalan una mayor actividad o eficacia cuando se administran con metotrexato simultáneamente frente a su utilización en solitario, pero siguen sin obtenerse diferencias de eficacia entre ellos.¹⁴⁰

Así mismo existen determinados trabajos que sugieren que pacientes que no han tenido respuesta, o esta a sido parcial, a un anti TNF, pueden beneficiarse al cambiar de fármaco anti-TNF^{141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149}

Resultaría, muy importante encontrar elementos que nos permitan predecir la mayor o menor respuesta que los pacientes puedan presentar a cada uno de los medicamentos disponibles, y por tanto seleccionar el más adecuado para cada paciente, frenando de forma precoz la enfermedad, la incapacidad y la dependencia que desarrollan gran parte de los pacientes, lo que supone un alto coste para la sociedad en general y para los pacientes y familiares en particular.

La mayoría de estos índices de mejoría se han derivado de la necesidad de medir de forma objetiva y estandarizada la respuesta terapéutica a una determinada intervención en ensayos clínicos. Algunos por su complejidad sólo pueden ser aplicados en este contexto, pero en la práctica clínica diaria se ha llegado a un consenso de cuales son los instrumentos de medida básicos que se deben aplicar (125)

En cuanto a los instrumentos para evaluar la eficacia terapéutica, los más conocidos y utilizados son los criterios de mejoría del American College of Rheumatology (ACR 20, 50 y 70) (126) (ver Tabla 7) y los criterios europeos de respuesta EULAR basados en el índice de actividad DAS 28 ⁽¹²⁷⁾ que es el utilizado en este estudio. (Tabla 6).

- Reducción en el número de articulaciones dolorosas (recuento de 56)
- Reducción en el número de articulaciones inflamadas (recuento de 56)
- Reducción de al menos tres de los siguientes parámetros:
- Evaluación global de la enfermedad por el médico (EVA)
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVA)
- Dolor (EVA)
- Capacidad funcional medida por HAQ
- Un reactante de fase aguda (VSG o PCR)

Se valorará una reducción, respecto a la valoración en la visita previa, del 20, 50 ó 70% respectivamente para el ACR 20, 50 ó 70.

EVA: Escala análoga visual.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

PCR: Proteína C reactiva

Tabla 7. Criterios de mejoría del American College of Rheumatology (ACR)

Fórmula matemática para calcular el DAS28: (EULAR)

$$DAS28 = 0,56 \cdot \sqrt{n^{\circ} \text{ articulaciones_dolorosas}} + 0,28 \cdot \sqrt{n^{\circ} \text{ articulaciones_inflamadas}} + 0,7 \cdot VSG + 0,014 \cdot EPG$$

VSG= Velocidad de sedimentación globular

EGP= Evaluación Global del paciente: entre 0 (muy bien) y 10 (muy mal)

3.4.-Recogida de datos. Variables clínicas

Al inicio del estudio se recogen una serie de datos relacionados con el paciente y con la enfermedad como, fecha de nacimiento – edad, el sexo, si presente factor reumatoide positivo o negativo, la fecha de inicio de la enfermedad, la fecha de inicio del tratamiento con infliximab, y el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento con anticuerpos anti-TNF. Así mismo se aprovecha una de las extracciones de sangre para la determinación de los 4 polimorfismos genéticos incluidos en este estudio.

A partir de la inclusión en el estudio, se procederá a determinar una serie de parámetros clínicos, así como las reacciones adversas (RAM) observadas* antes de cada administración de medicamento según el protocolo previo de administración de Infliximab.

Los primeros datos analíticos obtenidos antes de la primera infusión del medicamento se consideran basales, y posteriormente se repetirán tras cada administración del fármaco. (ver impreso de recogida de datos)

DATOS RECOGIDOS AL INICIAR EL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB			
Nº Paciente	Fecha nacimiento (edad)	Sexo	
Factor Reumatoide	Fecha inicio enfermedad	Fecha inicio de tratamiento	Inicio Enfermedad – Inicio tratamiento (años)
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXIMAB			
Fecha de la administración		Dosis administrada	
<ul style="list-style-type: none"> • VSG (reactante de fase aguda) • PCR (reactante de fase aguda) • NAD (número de articulaciones dolorosas) • NAT (número de articulaciones tumefactas) • HAQ (Health Assesment Questionaire). • DAS28 • Estado general valorado por médico (Escala Visual Analógica) • Estado general valorado por paciente (Escala Visual Analógica) • Reacciones adversas o incidencias observadas <ul style="list-style-type: none"> • 0= No reacción adversa • 1= Reacción aguda durante la infusión o post bolo • 2= Infecciosa • 3= Exitus • 4= Otras causas ajenas a RAMs • 12= Reacciones adversas tipo 1 + tipo 2 • 13= Reacciones adversas tipo 1 + tipo 3 • 23= Reacciones adversas tipo 2 + tipo 3 			
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB			
Fecha fin de tratamiento		Causa si fin de tratamiento	
Respondedor al tratamiento		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Continúa el tratamiento (0) ▪ Falta de eficacia (1) ▪ Reacción adversa (2) ▪ Muerte (3) ▪ Otras Causas (4) 	

Anexo III. Datos recogidos en los pacientes incluidos en el estudio.

* **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)** Según la OMS una RAM sería «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas».

El seguimiento clínico se realizará durante un máximo de 30 administraciones del medicamento según protocolo.

3.5.-Obtención, transporte y conservación de las muestras biológicas.

La muestra hemática la obtiene por venopunción el personal de enfermería del Servicio de Reumatología y se recoge en tubo de EDTA-3K (4ml). La muestra en tubo rotulado con código identificativo se mantiene a 4°C, un máximo de 5 días en el Servicio de Reumatología hasta su traslado al laboratorio. Tras su identificación, registro y alicuotado, se procesan dentro de las 24 horas de su recepción.

3.6. –Materiales e instrumentos utilizados

3.6.1.-Instrumentos y aparatos.

El análisis de los polimorfismos se realiza en el laboratorio de Biología Molecular de Análisis Genéticos ANCOR S.L. Consta de dos salas acondicionadas de 30 m²; sala preanalítica de preparación, extracción, purificación y amplificación de ácidos nucleicos y sala analítica. Cuenta con el siguiente equipamiento utilizado:

- Centrífuga sobremesa analógica Mixtasel Selecta.
- Centrífuga refrigerada Eppendorf 5417R
- Biophotometro Eppendorf 6131 con impresora
- 2 Termocicladores Primus 25 PCR system MWG BIOTECH
- Cabina de Flujo Laminar Vertical Telstar Mini-V/PCR
- PH metro Basic 20 Crison
- Balanza electrónica de precisión SCALTEC
- Sistema agitador de tubos vortex Heidolph.Reax control.
- Sistema de agitación con calentador para microtubos y microplaca.Labnet VorTemp56.
- Sistema de agitación magnético con calentamiento Variomag. Monotherm.
- Cubetas de electroforesis horizontal. Scieplas de 6 X 10cm y 10 X 12cm.
- Cubetas de electroforesis vertical. Scieplas.
- Fuente de alimentación Life Technologies PS 608–600 Volts-800mA.
- Sistema de fotodocumentación con transiluminador y sistema informático de almacenamiento de imagen.UVIDOC DOC-008-XD.
- Pipetas automáticas Biohit de 1-10 µl, 10-200 µl y 100-1000 µl.
- Horno microondas Samsung.
- Nevera y congelador –20°C Corberó.

3.6.2.-Material fungible y reactivos.

Los reactivos, enzimas, buffers empleados se describen a continuación:

- Agarosa grado Biología Molecular Genotek AG-2
- Buffer AI
- Buffer AW1
- Buffer AW2
- Bromuro de Etidio solución 1% 10 mg/ml Applichem
- Cl_2Mg 50 mM BIOTOOLS S.A.

- **Enzimas de Restricción:**
- **Hinf I** de Haemophilus influenzae Rf 10 u/ul Fermentas
Buffer R+ : Tris-ClH 10 mM (pH 8,5) , Cl_2Mg 10 mM , ClK 100 mM y BSA 0,1 mg/ml
Secuencia de reconocimiento: 5'- G/ANTC-3'
3'-CTNA/G-3'
- **Nco I** de Nocardia corallina (ATCC19070) 10u/ul de New England BioLabs.
Buffer: Acetato Potásico 50 mM, Tris-Acetato 20 mM, Acetato Magnésico 10 mM y Ditioeritritol 1 mM pH 7,9
Secuencia de reconocimiento: 5'- C/CATGG - 3'
3'- GGTAC/C - 5'
- **Bam HI**
- Marcador de pesos moleculares: 100 bp ladder 0,5mg/ml BIOTOOLS-Banda referencia 500 bp (bandas de 80,100,200,300,400,500,600,700, 800,900,1031)
- Nucleótidos dNTP: dATP, dTTP, dGTP y dCTP 25 umol de cada uno se prepara una mezcla de los cuatro nucleótidos en solución stock de 5 mM AB gene.

Tris	0,89mol/l	53,9g	107,81g/l
EDTA- Na_2	0.02	3,77g	7,44 g/l
A.Bórico	0.89	27,51g	55,03g/l
PH agua			8.3 \pm 0,2
Volumen		500 ml	1 L

- Proteínasa K Sigma P 2308 14,5 u/mg
- Tampón TBE 10X
- Tampón TBE 1X preparado a partir de Stock TBE 10X
- Tampón de carga:
 - 0,25% Bromophenol Blue.
 - 0,25% Xilene cyanol FF.
 - 15% Ficoll (Type 400, Farmaco) en agua.
- Taq Polimerasa. BiOOTOOLS DNA polimerasa 5u/ul
Tampón reacción polimerasa: Tris ClH 75 mM (pH 9,0) ClK 50 mM y SO₄(NH₄)₂
- Taq DNA Polimerasa FIRE POL® 5u/ul
Tampón de reacción: Buffer de reacción B 10X (libre Mg²⁺): 800 mM Tris-ClH pH 9,4-9,5 a 25°C, 200 mM SO₄(NH₄)₂, Tween-20 al 0,2% peso/volumen.
- MBL HOT Start DNA Polimerasa 5u/ul
Tampón de reacción: 10x PCR Buffer (libre Mg²⁺): 800 mM Tris-ClH pH 9.4-9.5 a 25°C, 200 Mm SO₄(NH₄)₂, Tween-20 al 0,2% peso/volumen

3.7.-Técnicas genéticas empleadas

3.7.1. -Extracción y purificación de ADN

En la extracción y purificación del ADN genómico se utiliza el kit comercial de Quiagen QIAamp DNA sangre mini kit ® para sangre total y fluidos corporales. Consiste en la utilización de un buffer de lisis celular y tratamiento con proteínasa K para liberar al ADN del núcleo celular y posterior adsorción del mismo a una matriz de sílica-gel en columna que se lava con distintos buffers (condiciones salinas y pH) que aseguran la eliminación de proteínas y otros contaminantes que pueden inhibir la PCR. Finalmente el ADN retenido en la matriz se eluye con TE.

Se parte de un volumen de 200 ul de sangre total. Se alícuota el resto de sangre no utilizada en la extracción y se conserva a -20°C.

Se siguen los pasos siguientes:

- 1.- Se equilibra la muestra a temperatura ambiente y se verifica que no hay precipitado en el buffer AL y si lo hay, se disuelve calentando a 70°C. Se pipetea 20 ul de proteasa en un tubo de 1,5 ml.
- 2.- Se añaden 200 ul de sangre total, 200 ul de buffer AL y se vortesea 15'' con intensidad media.
- 3.- Se incuba en baño termostático a 56°C durante 10'. Se centrifuga brevemente para eliminar gotas de los tapones de los tubos.
- 4.- Se añaden 200 ul etanol 96-100%, se vortesea 15'' y se centrifuga brevemente.
- 5.- Se vierten con cuidado la mezcla en columna sin humedecer el borde y se centrifuga a 7.500 rpm 1'.
- 6.- Se añaden 500 ul de buffer de lavado AW1 sin humedecer el borde de la columna, se centrifuga a 7.500 rpm 1'.
- 7.- Se abre la columna con cuidado y se añaden 500 ul de buffer de lavado AW2 y se centrifuga a 13.000 rpm durante 3'.
- 8.- Se coloca la columna en un tubo nuevo de 1,5 ml y se añaden 200 ul de agua bidestilada estéril o buffer AE, se deja incubar a temperatura ambiente 5' y finalmente se centrifuga a 7.500 rpm 1'.
- 9.- Finalmente se determina espectrofotométricamente la concentración y pureza del ADN extraído.
- 10.- Se mantiene la muestra congelada a -20°C hasta su utilización.

3.7.2. -Reacción en cadena de la polimerasa

La amplificación por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa), es un proceso por el que podemos obtener grandes cantidades de un segmento específico de DNA a partir de fragmentos de DNA que estén en un principio presentes en cantidades infinitesimalmente pequeñas.

Esta reacción en cadena la lleva a cabo una DNA polimerasa, en concreto la TAQ polimerasa, procedente de un microorganismo termófilo: *Termophilus aquaticus*...

La TAQ toma la hebra de DNA, previamente desnaturalizada, y la copia utilizando un extremo 3´OH, el cual corresponde a un primer oligo que híbrida (se pega) a la hebra molde de DNA complementariamente. Su propiedad más característica es que puede replicar a elevadas temperaturas, lo que favorece la cinética de la reacción y que ésta tenga lugar más rápidamente.

EL método de la PCR está basado en una serie de ciclos que se repiten a lo largo de un tiempo determinado, con la cual se obtienen millones de copias del fragmento de DNA que pretendamos estudiar.

Cada ciclo que se da consta de 3 fases y la cantidad de DNA que queramos obtener, en teoría está determinada por el número de ciclos:

- La 1ª fase: se eleva la temperatura en el termociclador a 94°. En esta fase tiene lugar la desnaturalización del DNA, la separación del dúplex de DNA en hebras simples.
- La 2ª fase: Aniling: los oligos diseñados a una temperatura de aproximadamente 55 °C, se van a unir a la hebra molde.
- La 3ª fase es de Elongación: la TAQ comienza a incorporar dNTP por el extremo 3´OH, copiando la hebra molde a la temperatura óptima de la TAQ: 72 ° C.
- Preparar master-mix en un eppendorff el cual contendrá:

- Agua bidestilada estéril.
 - Buffer o tampón característico para cada TAQ.
 - MgCl₂. EL Mg actúa como cofactor de la TAQ. La ausencia de Mg hace que la reacción no se de porque la TAQ se encuentra inhibida.
 - dNTP, los cuatro tipos de nucleótidos: A, T, G y C para que la TAQ los vaya incorporando y así copiar la hebra de DNA desnaturalizado.
 - Mix de oligos (cebadores), tantos como cuantos genes queramos determinar su presencia.
 - TAQ polimerasa.
- Repartir una misma cantidad en los tubos de amplificación.
 - Alicuotar la muestra que queramos amplificar en cada tubo de amplificación.
 - Seleccionar el programa en el termociclador, colocar las muestras en el interior y poner en marcha el aparato.

Verificación de la amplificación

Se realiza mediante la electroforesis en geles de agarosa. Los geles de agarosa son un buen método para la verificación, lectura e interpretación de los resultados, ya que mediante la aplicación de un campo eléctrico, las muestras amplificadas se separan en función de su tamaño.

La longitud de los fragmentos amplificados son conocidos, pues los cebadores han sido diseñados para obtener una determinada cantidad de pares de bases, y las bandas que obtengamos podremos identificarlas ya que añadimos en el gel un patrón de bandas moleculares (muestra que contiene fragmentos de DNA de tamaños conocidos).

La preparación del gel de agarosa consta de varios pasos:

- Pesar una cantidad de agarosa en polvo. Dependiendo del tamaño que queramos discriminar será más o menos concentrado.
- Disolver en un volumen determinado de TBE (Tampón Tris-Borato-EDTA)

- Calentar.
- Añadir Bromuro de Etidio, el cual se intercalará entre las bases de DNA, haciendo que sea fluorescente cuando iluminemos con rayos UV.
- Verter sobre el soporte mientras todavía esté líquido y colocar el peine, el cual dará lugar cuando sea retirado a los pocillos donde se cargará la muestra.
- Dejar solidificar y colocar en la cubeta de electroforesis.

Lectura de resultados

Cargar el gel de agarosa → Los pocillos del gel, van a ser el lugar donde vamos a colocar la muestra junto con Xilencianol-Bromofenol, colorante para conocer en que rango se sitúa la muestra y así no perderla.

La cubeta se conectará a una fuente de alimentación y se dejará que la muestra corra por el gel.

3.7.3. -Polimorfismos genéticos

La detección de polimorfismos se realiza por el método RFLP, o polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.

Las enzimas de restricción (endonucleasas de restricción) reconocen secuencias específicas de nucleótidos de una molécula de doble cadena, cortando el DNA siempre entre dos nucleótidos específicos, son la herramienta clave e imprescindible para detectar los RFLP, dentro de un gen.

Seguimos el siguiente protocolo de trabajo:

- Utilizando las muestras ya amplificadas previamente, será alicuotado un volumen determinado en tubos de 200 μ L.
- Preparación de un master-mix, el cual contendrá:
- Buffer específico y característico de la Enzima de restricción.
- La Enzima de restricción.

- Agua estéril bidestilada.
- Alicuotar un volumen determinado del master-mix y añadirlo a los tubos donde ya está la muestra amplificada.
- Incubar a la temperatura óptima del enzima el tiempo necesario para que todo el DNA sea digerido.

La lectura final de los resultados se realizará mediante electroforesis en geles de agarosa detectando la presencia o ausencia de patrones de corte característicos de la enzima de restricción empleada

3.7.3.1.-Polimorfismo –238 G/A TNF- α

Se han realizado dos técnicas para determinar el genotipado del polimorfismo -238 G/A en el gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El primero de ellos se realiza por el método de la 5' nucleasa PCR usando sondas Taqman en Rotor Gene 3000, esencialmente con el método descrito por Di Giovine et al 2000 ⁽¹²⁸⁾ empleando las sondas y oligonucleótidos descritos por Azmy et al 2004 ⁽¹²⁹⁾ y reflejados en la (tabla 8).

Se prepara la reacción de amplificación para un volumen total de 25 μ l en tubos de PCR de 0,2 ml. Se parte de una mezcla con todos los reactivos en las cantidades adecuadas para el número de tubos calculados en cada serie de amplificaciones (10-20 tubos por tanda) con dos blancos en cada serie que contiene todos los reactivos menos la muestra de ADN, se mantienen las sondas al abrigo de la luz una vez mezclados todos los reactivos se someten los tubos a un breve vorteseo y se introducen en le Termociclador en tiempo real, previamente seleccionados los canales para la lectura de las sondas marcadas con FAM y TET .

TNF-238.F	21	5'-GCA TCA AGG ATA CCC CTC ACA-3'
TNF-238.R	21	5'-ATC AGT CAG TGG CCC AGA AGA-3'
TNF-238-Fam	21	FAM TCC TCC CTG CTC TGA TTC CGA TAMRA
TNF-238-Tet	19	TET CCT CCC TGC TCC GAT TCC G TAMRA
Condiciones amplificación		
PCR	Desnaturalización 95°C-10'	
40 ciclos	95°C-15" 58°C-1'	
	Lectura niveles de FAM y TET en RotorGene 3000	

Tabla 8 .- Oligonucleótidos y sondas marcadas para el análisis del polimorfismo G/A-238 TNF- α

Las cantidades y concentraciones de las soluciones stock de cada uno de los reactivos se refleja en la (Tabla 9).

REACTIVOS	CONCENTRACIÓN REACTIVO	VOLUMEN EN REACCIÓN
Buffer	10 x	2,5 μ l
Cl ₂ Mg	25 mM	2 μ l
DNTP	5mM	0,75 μ l
Mix Oligonucleótidos	10 pmoles/ μ l	1,2 μ l
Sonda FAM	10 pmoles/ μ l	1,2 μ l
Sonda TET	10 pmoles/ μ l	0,3 μ l
Taq Polimerasa Hot Start	1u/ μ l	0,1 μ l
Muestra ADN		1 μ l
H ₂ O		15,95 μ l
Volumen total		25 μ l

Tabla 9.- Reactivos, concentraciones y volúmenes empleados en el análisis del polimorfismo – 238 G/A TNF- α por RT-PCR

Se sigue en tiempo real la marcha de la amplificación en Rotor Gene 3000 y una vez finalizado se realiza en el mismo aparato la discriminación de los dos alelo cada uno en su canal de lectura FAM en y TET.

La segunda técnica para el genotipado del polimorfismo -238 G/A en el gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se realiza por el método descrito por Kaijzel et al 1998 ⁽¹³⁰⁾ y Fabris 2002 ⁽¹³¹⁾ de amplificación por PCR con la pareja de oligonucleótidos y las condiciones de amplificación reflejados en la tabla 10 y posterior restricción del producto de amplificación con la enzima Bam HI.

TNF-238-F	21	5'-GCA TCA AGG ATA CCC CTC ACA-3'
TNF-238-R	38	5'-AAG GAT ACC CCT CAC ACT CCC CAT CCT CCT CCC GGA TC-3'
Condiciones amplificación		
95°C-40'' /61°C-1' /72°C-40'' / 40 CICLOS		

Tabla 10.-Oligonucleótidos empleados en el análisis del polimorfismo-238 G/A TNF- α por RFLP

Se prepara la reacción de amplificación para un volumen total de 25 μ l en tubos de PCR de 0,2 ml. Se parte de una mezcla con todos los reactivos en las cantidades adecuadas para el número de tubos calculados en cada serie de amplificaciones (10-20 tubos por tanda) con un blanco en cada serie que contiene todos los reactivos menos la muestra de ADN. Las cantidades y concentraciones de las soluciones stock de cada uno de los reactivos se refleja en la tabla 11.

REACTIVOS	CONCENTRACIÓN REACTIVO	VOLUMEN EN REACCIÓN
Buffer	10 x	2,5 μ l
Cl ₂ Mg	50 mM	1 μ l
Dntp	5mM	1,5 μ l
Mix Oligonucleótidos	10 pmoles/ μ l	1 μ l
Taq Polimerasa FIRE	1u/ μ l	1,5 μ l
Muestra ADN		5 μ l
H ₂ O		12 μ l
Volumen total		25 μ l

Tabla 11.- Reactivos, concentraciones y volúmenes empleados en el análisis del polimorfismo -238 G/A TNF- α

La lectura de resultados se realiza en gel de agarosa al 2 % al que se añade bromuro de etidio 2,5 µl (10 mg/ml). Se cargan en cada pocillo del gel 10 µl de producto amplificado más 1,5 µl de tampón de carga. La electroforesis tiene lugar a 120 V durante 45', tras los que se realiza la lectura en transiluminador y se registra la imagen obtenida en sistema de fotodocumentación UVIDOC.

En las figura 14 se muestran ejemplos de resultados obtenidos tras correr las muestras en geles de agarosa y leer los resultados tras someter los geles a exposición con luz ultravioleta en transiluminador.

Un volumen variable de producto amplificado según la intensidad de las bandas obtenidas (entre 8-10 µl) se somete a la acción de la enzima de restricción **Bam HI** durante 3 horas a 38°C. Esta endonucleasa reconoce la secuencia y corta el fragmento bp, según el genotipo, en dos fragmentos de bp. En la tabla 12 se reflejan las condiciones de la reacción de digestión y en la tabla 13 se recogen los tamaños de los fragmentos de los diferentes alelos y en la Figura 16 se muestra ejemplo de lecturas de los patrones de restricción en geles de agarosa

REACTIVO	CONCENTRACION	VOLUMEN EN REACCION
Buffer digestión Y+ Tango	10 x	2,5 µl
Enzima Bam HI	10 u/µl	0,5 µl
Producto PCR		15 µl
H ₂ O		7 µl
Volumen reacción		25 µl
Condiciones restricción: baño 38°C durante 3 horas		

Tabla 12.- Volúmenes de reactivos y condiciones de digestión con la enzima de restricción Bam HI en el análisis del polimorfismo G/A -238 TNF-α por RFLP

NOMECLATURA GENOTIPOS	Patrón corte	TAMAÑO BANDAS
Homocigoto GG	Corte Bam HI	130+33
Heterocigoto GA	Corte / No corte	163+130+33
Homocigoto AA	No corte Bam HI	163

Tabla 13.- Tamaños de los productos de digestión con Bam HI en el análisis del polimorfismo G/A -238 *TNF-α* por RFLP



Figura 14.-Amplificación alelo G/A-238 *TNF-α*

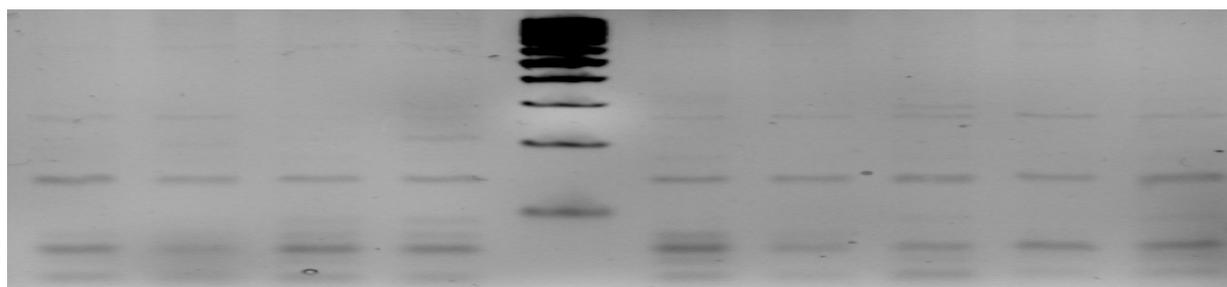


Figura 15.-Patrones de corte alelo G/A-238 *TNF-α* con Bam H I

3.7.3.2.- Polimorfismo -308 G/A *TNF-α*

Para el análisis de la transición G→A en la posición -308 del gen *TNF-α* se utiliza el método inicialmente descrito por Wilson 1992 ⁽¹³²⁾ que consiste en la utilización de una pareja de oligonucleótidos en la que el oligo sense (**TNF α -308-F**) se diseña de tal manera que provoca la incorporación de un sitio de restricción para la endonucleasa Nco I. En el método de Wilson se amplifica un fragmento de 107 bp y la digestión da lugar a dos fragmentos de 87 y 20 bp en los homocigotos de corte. Se modificó el oligo antisense (**TNF α -308-R**) para dar lugar a un fragmento de mayor tamaño para facilitar su visualización en geles de agarosa al 2 %.

OLIGO	SECUENCIA	bp
TNF α -308-F	5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG <u>GCC</u> AT-3'	203
TNF α -308-R	5'-CC TGC ACC TTC TGT CTC GGT-3'	
Condiciones amplificación		
PCR	Desnaturalización 95°C- 5'	
30 ciclos	94°-30'' 60°-30'' 72°-45''	
	Elongación final 72°-10'	

Tabla 14.- Oligonucleótidos para el análisis del polimorfismo G/A –308 TNF- α

En la Tabla 14 se describen las secuencias de los oligonucleótidos utilizados, así como las condiciones de amplificación.

Se prepara la reacción de amplificación para un volumen total de 25 μ l en tubos de PCR de 0,2 ml. Se parte de una mezcla con todos los reactivos en las cantidades adecuadas para el número de tubos calculados en cada serie de amplificaciones (10-20 tubos por tanda) con un blanco en cada serie que contiene todos los reactivos menos la muestra de ADN. Las cantidades y concentraciones de las soluciones stock de cada uno de los reactivos se refleja en la Tabla 15

REACTIVOS	CONCENTRACIÓN REACTIVO	VOLUMEN EN REACCIÓN
Buffer	10 x	2,5 μ l
Cl ₂ Mg	50 mM	1 μ l
dNTP	5mM	1 μ l
Mix Oligonucleótidos	10 pmoles/ μ l	2 μ l
Taq Polimerasa FIRE	1u/ μ l	1,5 μ l
Muestra ADN		2 μ l
H ₂ O		15 μ l
Volumen total		25 μ l

Tabla 15 - Reactivos, concentraciones y volúmenes empleados en el análisis del polimorfismo - 308 G/A TNF- α

La lectura de resultados se realiza en gel de agarosa al 2 % al que se añade bromuro de etidio 2,5 μ l (10 mg/ml). Se cargan en cada pocillo del gel 10 μ l de producto amplificado más 1,5 μ l de tampón de carga. La electroforesis tiene lugar a 120 V

durante 45', tras los que se realiza la lectura en transiluminador y se registra la imagen obtenida en sistema de fotodocumentación UVIDOC.

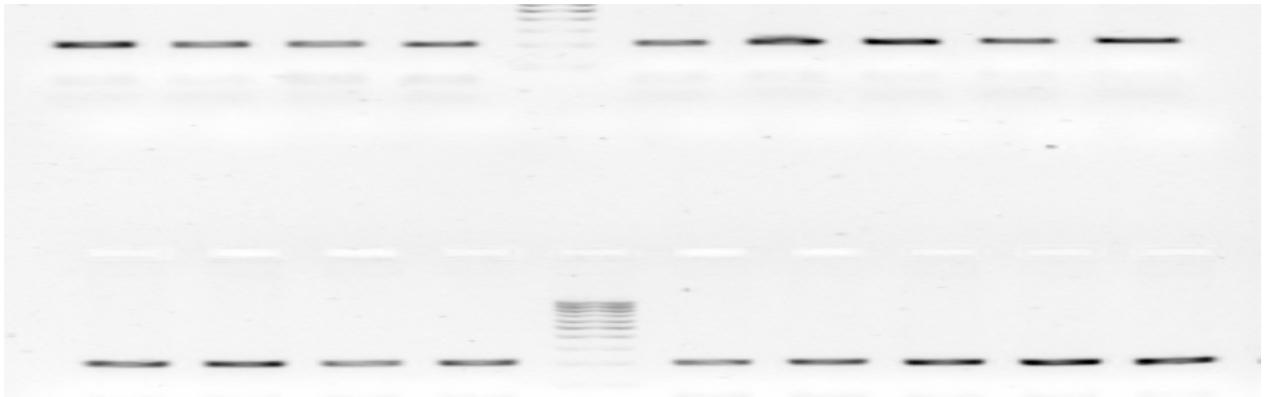


Figura 16.- IM2022 TNF-308 Ar-10 Ar-28

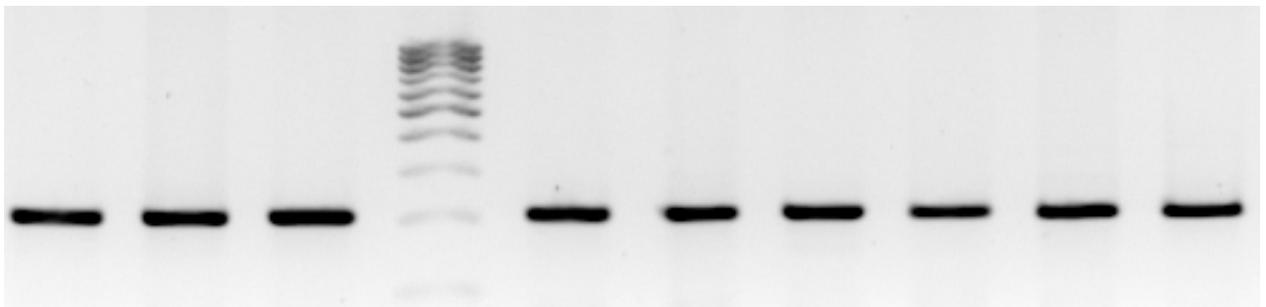


Figura 16 bis.-IM 2013 Ajuste Cl₂Mg TNF-308 Ar-1 Ar-3

En las Figuras 16 y 16 bis se muestran ejemplos de resultados obtenidos tras correr las muestras en geles de agarosa y leer los resultados tras someter los geles a exposición con luz ultravioleta en transiluminador

Un volumen variable de producto amplificado según la intensidad de las bandas obtenidas (entre 8-10 μ l) se somete a la acción de la enzima de restricción **Nco I** durante 3 horas a 38°C. Esta endonucleasa reconoce la secuencia y corta el fragmento 203 bp, según el genotipo, en dos fragmentos de 183 y 20 bp.

NOMECLATURA GENOTIPOS	Patrón corte	TAMAÑO BANDAS
Homocigoto GG	Corte Nco I	183 + 20 bp
Heterocigoto GA	Corte / No corte	203+183+20 bp
Homocigoto AA	No corte Nco I	203 bp

Tabla 16.- Tamaños de los productos de digestión con Nco I en el análisis del polimorfismo G/A -308 TNF- α

REACTIVO	CONCENTRACION	VOLUMEN EN REACCION
Buffer digestión 4	10 x	2,5 μ l
Enzima Nco I	10 u/ μ l	1 μ l
Producto PCR		8 μ l
H ₂ O		13,5 μ l
Volumen reacción		25 μ l
Condiciones restricción: baño 38°C durante 3 horas		

Tabla 17.- Volúmenes de reactivos y condiciones de digestión con la enzima de restricción Nco I en el análisis del polimorfismo G/A -308 TNF- α

En las **figuras 17-17 bis** se muestran ejemplos de los resultados obtenidos tras correr las muestras en geles de agarosa y leer los resultados, tras someterlos a exposición con luz ultravioleta en transiluminador.

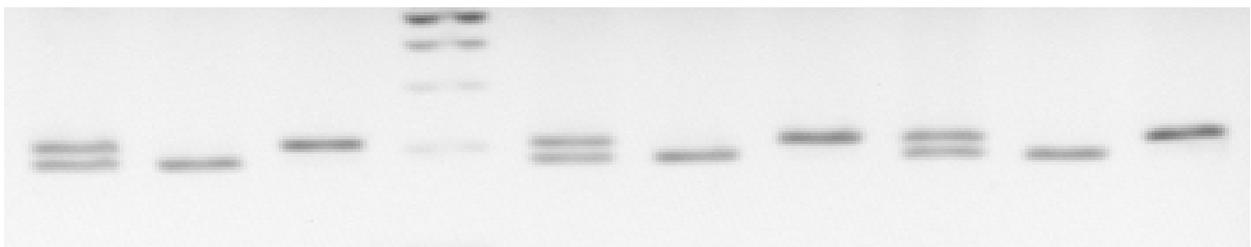


Figura 17.-IM 2037 Digestión TNF-308 Nco I Ajuste tiempo Ar 22 Ar 23 Ar 24

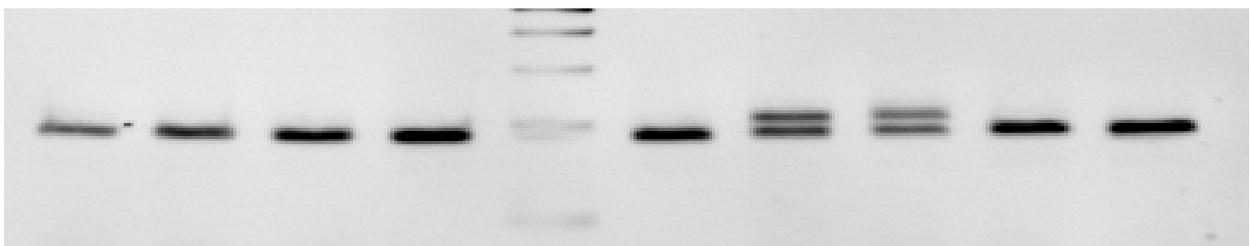


Figura 17 bis.- IM 2037 bis TNF-308 Nco I Ar 47 Ar-55

3.7.3.3.- Polimorfismo 1082 G/A en IL-10

En el análisis del polimorfismo G→A en la posición -1082 del gen IL-10 se ha utilizado la técnica ASO con la pareja oligonucleótidos descritos por Mullighan 1999 (133) y rediseñando el oligonucleótido antisense para obtener un amplicón de 221 bp (Genbank Z30175).

Se reflejan las parejas de oligonucleótidos y condiciones de amplificación en la (tabla 18)

OLIGO	SECUENCIA	Bp
IL-10 1082G	5'-CTA CTA AGG CTT CTT TGG GAG-3'	221
IL-10 1082A	5'-CTA CTA AGG CTT CTT TGG GAA-3'	
IL-10 R	5'-TAC ACC ATC TCC AGC ACA TAG-3'	
Condiciones amplificación		
PCR	Desnaturalización 95°C- 5'	
30 ciclos	92°-1'/63°-1'/72°-1'	
	Elongación final 72°-5'	

Tabla 18.- Oligonucleótidos para el análisis del polimorfismo G/A -1082 IL-10 por ASO y condiciones de las reacciones de amplificación.

Se prepara la reacción de amplificación para un volumen total de 25 en tubos de PCR de 0,2 ml. Se parte de una mezcla con todos los reactivos en las cantidades adecuadas para el número de tubos calculados en cada serie de amplificaciones (10-20 tubos por tanda) con un blanco en cada serie que contiene todos los reactivos menos muestra de ADN. Las cantidades y concentraciones de las soluciones stock de cada uno de los reactivos utilizados se reflejan en la (Tabla 19).

Se verifica la reacción de amplificación y se corren las muestras en gel de agarosa al 2%, se leen los resultados en transiluminador y se registra la imagen en sistema de fotodocumentación UVIDOC.

REACTIVO	CONCENTRACIÓN STOCK REACTIVO	VOLUMEN EN REACCION
Buffer	10 x	2,5 µl
Cl ₂ Mg	50 mM	1 µl
DNTP	5mM	0,5 µl
Mix Oligos	10 pmoles/µl	2 µl
Taq Polimerasa Fire	1u/µl	1,5 µl
Muestra ADN		3 µl
H ₂ O		14,5 µl
Volumen total		25 µl

Tabla 19.- Reactivos, concentraciones de las soluciones madres y volúmenes de reacción para el análisis del polimorfismo G/A -1082 IL-10

La lectura de resultados se realiza en gel de agarosa al 2 %. Se cargan 10 µl de los productos de amplificación de los dos tubos por muestra mas 1,5 µl. de tampón de carga. La electroforesis tiene lugar a 120 V durante 45' tras los que se realiza la lectura y registro de los tres patrones posibles que corresponden a los tres genotipos analizados para, estos quedan reflejados en la (tabla 20). Ejemplos en la (figura 18)

Genotipo	Banda 221 bp Calle G	Banda 221 bp Calle A
Homocigoto GG	+	---
Homocigoto AA	---	+
Heterocigoto GA	+	+

Tabla 20.- Interpretación de patrones de bandas en geles de agarosa en el análisis del polimorfismo -1082 G/A IL-10 por ASO



Figura 18.-IM 2049 IL-10 1082 Ar-24 Ar-32

3.7.3.4.- Polimorfismos en MTHFR (C677T).

Se emplea el método de genotipado descrito por Frosst et al 1995 ⁽¹³⁴⁾. Se amplifica un fragmento de 198 bp del exón 4 del gen *MTHFR* que contiene 11 exones (AF105977). En la posición 677 se encuentra situado el polimorfismo C/T Ala/Val estudiado. En la (Tabla 21), se refleja la pareja de oligonucleótidos y las condiciones de amplificación.

NOMBRE	SECUENCIA
MTHFR-F	5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3'
MTHFR-R	5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'
PCR	Desnaturalización 95°C- 2'
30 ciclos	94°-30''/60°-30''/72°-30''
	Elongación final 72°-10'

Tabla 21.- Oligonucleótidos para el análisis del polimorfismo *MTHFR**2 (C677T) y condiciones de la reacción de amplificación

Se prepara la reacción de amplificación para un volumen total de 25 µl en tubos de PCR de 0,2 ml. Se parte de una mezcla con todos los reactivos en las cantidades adecuadas para el número de tubos calculados en cada serie de amplificaciones (10-20 tubos por tanda) con un blanco en cada serie que contiene todos los reactivos menos muestra de ADN. Las cantidades y concentraciones de las soluciones stock de cada uno de los reactivos se reflejan en la (Tabla 22)

Se verifica la reacción de amplificación y se corren las muestras en gel de agarosa al 2%, se leen los resultados en transiluminador y se registra la imagen en sistema de fotodocumentación UVIDOC. (Figura 19).

REACTIVO	CONCENTRACIÓN STOCK REACTIVO	VOLUMEN EN REACCION
Buffer	10 x	2,5 µl
Cl ₂ Mg	50 mM	1 µl
dNTP	5mM	1 µl
Mix Oligonucleotidos MTHFRF/ MTHFR-R	10 pmoles/µl	1,5 µl
Taq Polimerasa	5u/µl	0,1 µl
Muestra ADN		3 µl
H ₂ O		15,9 µl
Volumen total		25 µl

Tabla 22.- Reactivos, concentraciones de las soluciones madres y volúmenes de reacción en el análisis del polimorfismo *MTHFR**2 (C677T) por RFLP.

Un volumen variable de producto amplificado según la intensidad de las bandas obtenidas (entre 10-12 µl) se somete a la acción de la enzima de restricción **Hinf I** durante 3 horas a 38°C. Esta endonucleasa reconoce la secuencia y corta el fragmento de 198 bp, según el genotipo en dos fragmentos de 175 bp y 23 bp. En la (tabla 25) se reflejan las condiciones de la reacción de digestión.

La lectura de resultados se realiza en gel de agarosa al 2,5 % y se cargan 10 µl de producto digerido más 1,5 µl de tampón de carga. La electroforesis tiene lugar a 120 V durante 45' tras los que se realiza la lectura y registro de los tres patrones posibles que corresponden a los tres genotipos analizados para *MTHFR*, estos quedan reflejados en la (Tabla 24).

NOMECLATURA GENOTIPOS	Genotipos	PATRON DE CORTE BANDAS
MTHFR*1 -/-	Ala / Ala	198
MTHFR*1/*2 -/+	Ala / Val	198+175
MTHFR*2 +/+	Val/ Val	175

Tabla 23.- Tamaños de los productos de digestión con Hinf I en el análisis del polimorfismo C677T de *MTHFR*

En las **figuras 20-21** se muestran ejemplos de los resultados obtenidos tras correr las muestras en geles de agarosa y leer los resultados, tras someterlos a exposición con luz ultravioleta en transiluminador.

REACTIVO	CONCENTRACION	VOLUMEN EN REACCION
Buffer digestión R+	10 x	2,5 µl
Enzima Infl.	10 u/µl	0,5 µl
Producto PCR		10 µl
H ₂ O		12 µl
Volumen reacción		25 µl
Condiciones restricción: baño 38°C durante 3 horas		

Tabla 24.- Volúmenes de reactivos y condiciones de digestión con la enzima de restricción Hinf I en el análisis del polimorfismo C677T de *MTHFR*

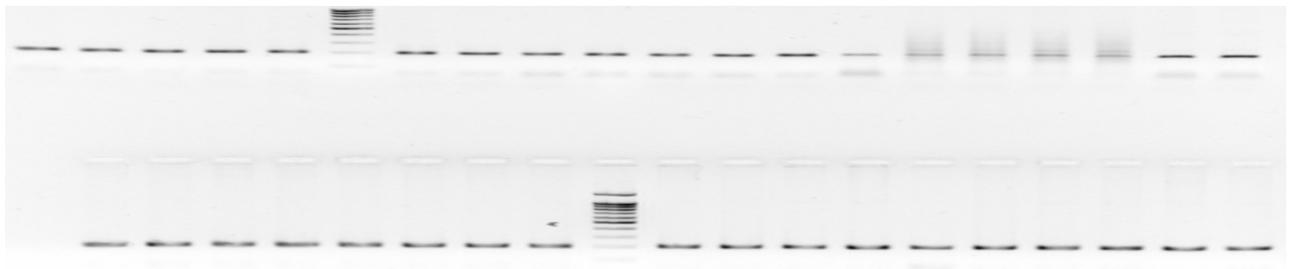


Figura 19.- IM 1702 Amplificación MTHFR Ar1-Ar30

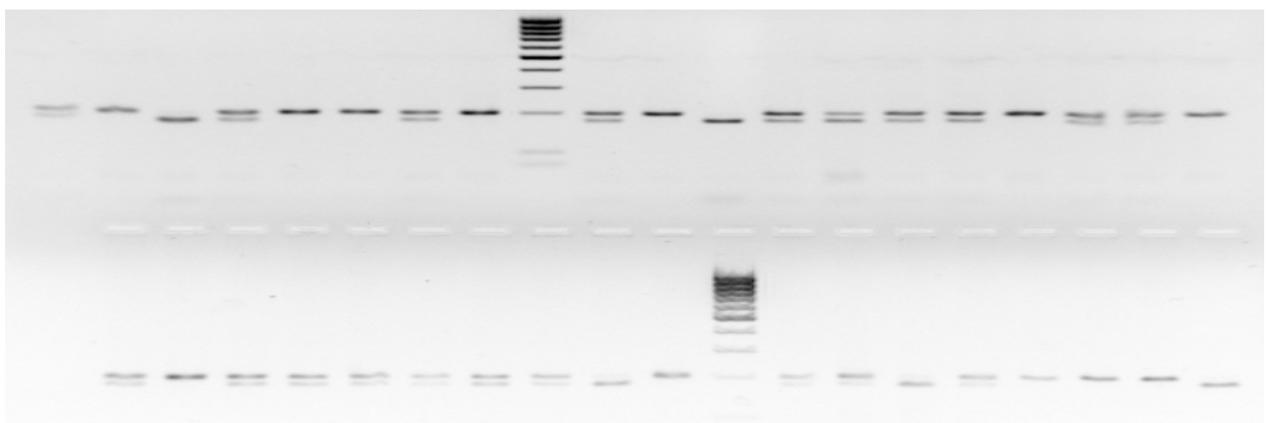


Figura 20.- IM 1733 Digestión Hinf I Amplificación MTHFR Ar-1 Ar-30

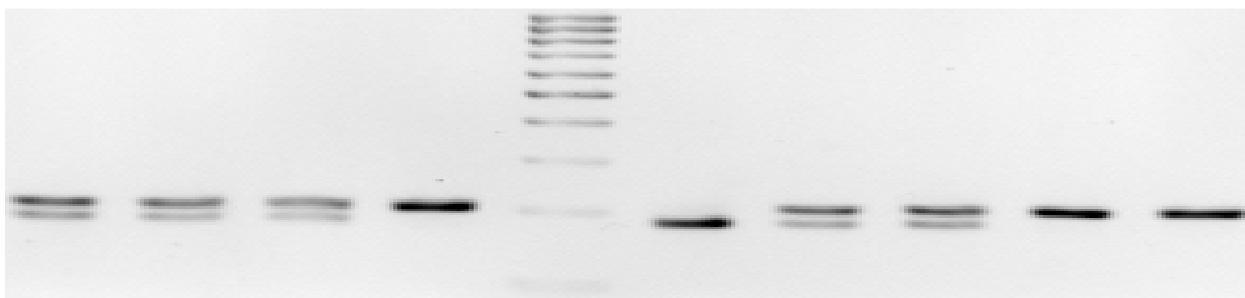


Figura 21.- IM 1756 Digestión Hinf I Amplificado MTHFR Ar47-Ar55

3.8.-Métodos estadísticos para el tratamiento de los datos

Simultáneamente al análisis molecular, se recogieron los datos clínicos de pacientes respondedores, respondedores parciales (inicialmente respondedores, pero a lo largo del tratamiento dejaron de responder al tratamiento) y no respondedores reflejados en la población muestral. Se agruparon todos los datos en tablas de variables en SPSS 15.0 y se realizó un primer estudio de estadística descriptiva de todas las variables consideradas.

Establecidas las categorías de variables clínicas y polimorfismos genéticos, se estudian las asociaciones existentes entre las variables moleculares y la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento, así como entre las variables moleculares y la presencia de determinadas reacciones adversas al tratamiento.

La estrategia general estadística ha consistido en elaborar una tabla de doble entrada. En vertical se sitúan todos los pacientes hasta un total de 74 filas y a lo largo del eje longitudinal de la tabla (en columnas), se sitúan de forma ordenada todos los valores de cada paciente, algunos de una única determinación, cómo por ejemplo como ha respondido el paciente al tratamiento (respondedor, respondedor temporal, y no respondedor), realizada por los médicos en el momento que un paciente abandona el tratamiento, los polimorfismos genéticos, la presencia de factor reumatoideo + o -, sexo, etc y a continuación de forma ordenada se sitúan los parámetros clínicos tomados antes de cada administración del infliximab, así como la presencia o no de reacciones adversas (RAMs) tras la infusión.

Las primeras columnas coinciden con los datos basales, (obtenidos antes de la primera administración del fármaco), y continuando de forma ordenada y repetitiva los datos de cada parámetro clínico obtenido tras cada una de las administraciones de infliximab.

A partir de esta tabla, se han establecido varios tipos de análisis.

Tablas de Contingencia

Para determinar la existencia de relación o dependencia de los polimorfismos, factor reumatoide, sexo, y las causas de finalización del tratamiento, con la respuesta de los pacientes al tratamiento, se realiza este tipo de análisis.

Son tablas de frecuencias donde se compara en función de cada uno de los grupos que se deseen, las frecuencias del resto de variables, de forma que estas son comparadas para verificar si son dependientes o independientes.

- 1º se determinan frecuencias
- 2º se analizan las diferencias entre frecuencias reales y frecuencias esperadas.

Para esta comparación se realizan las pruebas del chi-cuadrado.

Cuando son varias las variables dependientes, la comparación y significación se observa en el apartado de residuos corregidos. Si el valor de dicho residuo es mayor o igual a 2 (más frecuencia de la esperada) quiere decir que la variable comparada es dependiente.

Se han realizado aparte del Chi cuadrado otras pruebas comparativas, (razón de verosimilitudes y asociación lineal por lineal) pero con mirar la del chi cuadrado sería suficiente.

Análisis transversal de datos

Tanto para comparar los datos basales, entre los 3 grupos de pacientes, como los obtenidos tras cada administración.

- 1º se realizan análisis de la varianza de un factor para cada una de las variables.
Este análisis consta de los siguientes pasos
 - Tabla descriptiva de los datos obtenidos, con intervalos de confianza, etc.
 - Determinación del Estadístico de Levene para determinar si las varianzas de las variables son homogéneas.

* Si este estadístico NO resulta significativo ($>0,05$), quiere decir que las varianzas son iguales y por tanto se puede aplicar el análisis de la varianza.

* En el ANOVA para cada variable estudiada obtenemos determinaciones inter-grupos, que cuantifica la dispersión de los valores obtenidos con respecto de sus medias, y determinación intra-grupos, que cuantifican la dispersión de las medias respecto de la media global. Este análisis solo indica si hay diferencias entre los grupos, pero no profundiza cual de entre todos los grupos es el que difiere de los restantes.

En el caso de las administraciones en las que ya no halla más que dos grupos que comparar (a partir de la administración nº 13) se realiza la prueba T de student, en lugar del ANOVA

* Si este estadístico resulta significativo ($<0,05$), quiere decir que las varianzas no son homogéneas y por tanto no se puede realizar el análisis de varianza (ANOVA), en cuyo caso se realiza Brown-Forsythe, que nos indicará si hay dependencia o independencia de variables.

- 2º En caso de que el análisis de la varianza o brown-forsythe indique dependencia en alguna de las variables, se aplicaría con posterioridad un análisis (post Hoc) para determinar entre que grupos es donde se encuentran las diferencias.

Se realizan dos pruebas que comparan por pares cada uno de los grupos con los restantes y se determina cual es el grupo que difiere del resto.

- DMS o diferencia mínima significativa
- Bonferroni, que es similar a la anterior pero con correcciones, con respecto a la Prueba DMS, al arrastrarse cierto error cuando hay varios grupos, cosa que corrige bonferroni.

Análisis longitudinal de datos

Para analizar el comportamiento de las variables a lo largo del tiempo se ha realizado un análisis lineal multivariable. Este análisis consta de los siguientes elementos

- 1.- Para una variable determinada, establecer los grupos a comparar
- 2.- Elaborar una tabla descriptiva con los datos de la variable a estudiar incluyendo el cálculo de las medias, desviación típica, y número de elementos que componen la serie.
- 3.- realiza a partir de estos datos un prueba de contraste de hipótesis denominado intra-sujetos, a partir del cual podemos determinar:

a) A partir de los datos globales y sin distinción de grupos, determinar si la variable estudiada se modifica a lo largo del tiempo incluyendo modelo lineal al cual se ajusta el global de datos.

b) Determinamos a continuación si la clasificación realizada, ósea si la variable es sensible al grupo al que pertenezcan los valores, pero sin señalar cual es el comportamiento de la variable en cada grupo.

4.- Realizamos una prueba inter-grupos, con la cual podemos saber si el promedio de la variable estudiada en cada grupo difiere o no de los restantes grupos.

5.- A continuación se calculan las medias estimadas de la variable en cada grupo, y la media de la variable en cada una de las administraciones del fármaco.

6- Realizamos un análisis de comparación por pares, a partir de los datos globales, en donde podemos observar si entre las medias obtenidas para cada una de las administraciones hay diferencias. En esta prueba se realizan comparaciones 2 a 2 entre todas y cada una de las administraciones.

7.- Finalmente si en el caso anterior observamos diferencias entre los valores de la variable a lo largo del tiempo, realizamos un análisis de comparación entre los grupos, para determinar si estas diferencias se deben a algún grupo en concreto, y por tanto se diferencia del resto. En realidad se realizan dos pruebas complementarias, DMS y Bonferroni.

El análisis de todas estas pruebas se ha realizado con el paquete estadístico SPSS v.15

3.8.1.- Tablas de contingencia

Los datos procedentes de la observación de dos variables categóricas o categorizadas se ordenan en una tabla de contingencia. Ésta consiste en una tabla de doble entrada con **I** filas y **J** columnas, siendo **I** y **J** el número de categorías de cada una de las variables. La casilla o celda, situada en la intersección de una fila y una columna dada, recoge la frecuencia absoluta que presentan simultáneamente las modalidades que ocupan las correspondientes fila y columna.

FRECUENCIAS ESPERADAS

Se pueden obtener simultáneamente las frecuencias absolutas observadas y las esperadas bajo el supuesto de independencia de las variables. Dos variables X e Y son estadísticamente independientes cuando la frecuencia relativa conjunta (f_{ij}) coincide con el producto de las frecuencias relativas marginales (frecuencias de sus distribuciones unidimensionales f_i , f_j) para todos los valores de X e Y .

La condición de independencia implica que las variables no se condicionan y, por lo tanto, las frecuencias condicionadas (fila o columna) coinciden con las marginales (de X o de Y) en términos relativos. Si se supone independencia entre dos variables se espera que las frecuencias relativas conjuntas sean iguales al producto de las marginales.

También se pueden obtener los residuos o diferencias entre las frecuencias observadas y las esperadas, activando *Resíduos No tipificados*. Estos residuos evalúan las discrepancias entre lo observado y lo que se espera cuando las variables son independientes, y a partir de ellos se calculan la mayoría de medidas de asociación de variables cualitativas.

EJEMPLO

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL
		NO	SI	SI Temporalmente	
AR+	Recuento	16	25	8	49
	Frecuencia esperada	14,6	27,1	7,3	49,0
	Residuo corregido	,8	-1,1	,5	
AR-	Recuento	6	16	3	25
	Frecuencia esperada	7,4	13,9	3,7	25,0
	Residuo corregido	-,8	1,1	-,5	
Total	Recuento	22	41	11	74
	Frecuencia esperada	22,0	41,0	11,0	74,0

Tabla 25. Tabla de contingencia: factor reumatoide (+) vs respuesta a tratamiento

La observación de los residuos permite tener una primera aproximación sobre la existencia de asociación entre las variables. Si los residuos en valor absoluto son próximos a 0 se espera que la hipótesis de independencia entre las variables no se pueda rechazar. Por el contrario, cuanto mayor sean los valores absolutos de los residuos (≥ 2) se tendrán más indicios sobre la existencia de asociación.

En este ejemplo se observan unos valores de los residuos, pequeños, lo que determina que no existe asociación entre la presencia de factor reumatoide + y la respuesta al tratamiento.

En cualquier caso, la confirmación de la existencia o no de asociación entre las variables se obtiene a partir de los estadísticos correspondientes.

MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA DATOS NOMINALES

Algunos de los estadísticos que realiza el programa SPSS son.

1. Chi-cuadrado de Pearson: Es el más utilizado y el que hemos utilizado como referencia para determinar la dependencia entre variables.

Este estadístico es fiable únicamente cuando por lo menos el 80% de las frecuencias esperadas son mayores que 5.

2. Contraste de la razón de verosimilitud. Prueba similar a Chi cuadrado

3. Asociación lineal por lineal, similar a las anteriores pero tal vez más apropiada cuando los datos presentan un orden determinado.

EJEMPLO

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi cuadrado de Pearson	1,129 ^a	2	,569
Razón de verosimilitudes	1,140	2	,565
Asociación Lineal por Lineal	,072	1	,788
N de casos válido	74		

a. 1 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,72

Tabla 26. Prueba de chi-cuadrado

Como se ha visto en el ejemplo anterior, la tabla de contingencia de las variables presenta 1 casillas con frecuencia esperada inferior a 5, lo que representa un 16,7 % de las casillas. En estas condiciones, los resultados del contraste Chi-cuadrado son fiables.

Si el número de casillas con frecuencia esperada inferior a 5 representa más de un 20% del total de casillas, los resultados del contraste Chi-cuadrado NO son fiables.

El valor del estadístico Chi-cuadrado* es 1,129 y la razón de verosimilitud 1,140. Estos valores no difieren significativamente de 0 para niveles de significación superiores a 0,001, lo que significa que no se puede rechazar la hipótesis de independencia entre ambas variables para los niveles de significación habituales.

En general se toma como valor de referencia (0,05) a partir de la cual se considera la dependencia entre las variables.

En este tipo de análisis se determinan:

- a) Las frecuencias con que aparecen para cada grupo o variable independiente, las variables dependientes.
- b) Se analizan las diferencias entre frecuencias reales y frecuencias esperadas.

Para esta comparación se realizan las pruebas del chi-cuadrado.

Cuando son varias las variables dependientes, la comparación y significación se observa en el apartado de residuos corregidos. Si el valor de dicho residuo es mayor o igual a 2 (más frecuencia de la esperada) quiere decir que la variable comparada es dependiente.

El programa estadístico realiza aparte del Chi cuadrado otras pruebas comparativas, (razón de verosimilitudes y asociación lineal por lineal) pero nos hemos centrado para determinar la dependencia de variables en la prueba de Chi-cuadrado.

3.8.2 ANÁLISIS TRANSVERSAL DE VARIABLES CLÍNICAS, ENTRE GRUPOS DE PACIENTES.

Tanto para comparar los datos basales como los obtenidos tras cada administración. se realizan análisis de la varianza de un factor para cada una de las variables.

Este análisis consta de los siguientes pasos

- Tabla descriptiva de los datos obtenidos, con intervalos de confianza, etc.
- Determinación del Estadístico de Levene para determinar si las varianzas de las variables son homogéneas. Si este estadístico NO resulta significativo ($>0,05$), quiere decir que las varianzas son iguales y por tanto se puede aplicar a continuación un análisis de la varianza (ANOVA), en caso contrario deberá realizarse posteriormente el análisis de Brown-Forsythe.
- ANOVA. En el caso de poder aplicar el ANOVA, pero solo nos resten pacientes en 2 de los grupos a comparar, se realizara un test similar “prueba T de student”.
- Brown-Forsythe Si el estadístico de Levene resulta significativo ($<0,05$), quiere decir que las varianzas no son homogéneas y por tanto no se puede realizar con dichos datos un análisis de varianza (ANOVA). En estos casos se realiza la prueba de Brown-Forsythe, que nos indicará si hay dependencia o independencia de variables.
- Comparaciones múltiples en grupos.
En aquellos casos en que el ANOVA o la prueba de Brown-Forsythe, determine que existen diferencias en alguna variable, se realiza a continuación un análisis de comparaciones múltiples entre los grupos para determinar cual de los grupos tiene un comportamiento diferenciado a los restantes grupos para dicha variable. Se realizan dos pruebas simultáneamente. DMS (Diferencia mínima significativa) y Bonferroni, que es similar a la anterior pero esta última incluye unas correcciones para evitar un cierto error se se arrastra cuando son varios los grupos que se comparan.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA CON UN FACTOR (ANOVA)

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ($K > 2$) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. Este contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K 'tratamientos' o 'factores' con respecto a la variable dependiente o de interés.

El Anova requiere el cumplimiento los siguientes supuestos:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homocedasticidad).

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT), que bajo el supuesto de que H0 es cierta es una estimación de σ^2 obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes:

- Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
- Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

Cuando la hipótesis nula es cierta SCE/K-1 y SCD/n-K son dos estimadores insesgados de la varianza poblacional y el cociente entre ambos se distribuye según una F de Snedecor con K-1 grados de libertad en el numerador y N-K grados de libertad en el denominador. Por lo tanto, si H0 es cierta es de esperar que el cociente entre ambas estimaciones será aproximadamente igual a 1, de forma que se rechazará H0 si dicho cociente difiere significativamente de 1.

Se selecciona la variable que se considera *Dependiente* y la variable *Factor*

- *Descriptivos*. Recoge la media, la desviación típica, el intervalo de confianza del 95% (por defecto) para la media correspondiente a la variable dependiente para cada uno de los grupos definidos por el factor (respondedores, no respondedores, y respondedores temporales).

El cuadro generado (tabla 27) contiene un análisis descriptivo de la variable dependiente por grupos, así como, los límites superior e inferior para la media de cada grupo al 95% de confianza.

El intervalo de confianza para la media se calcula por defecto al 95% de confianza. Así mismo aparece la media de cada grupo junto con los límites del correspondiente intervalo de confianza para la media poblacional. Si los puntos que representan las medias están desigualmente distribuidos en el gráfico se tiene un indicio de que a

nivel poblacional no puede sostenerse la hipótesis de igualdad de medias; es decir, por lo menos uno de los niveles del factor influye significativamente sobre la variable dependiente.

En nuestro estudio se han incluido como variables dependientes:

- nº de dosis de Infliximab recibidas
- Peso de los pacientes
- **HAQ** (cuestionario de calidad de vida)
- **NAD** (número de articulaciones dolorosas)
- **NAT** (número de articulaciones tumefactas o inflamadas)
- Estado general determinado por el propio enfermo. **EGE** (Escala visual analógica)
- Estado general del paciente determinado por el médico. **EGM** (escala visual analógica)
- Velocidad de Sedimentación de la sangre **VSG**
- Proteína C reactiva (**PCR**)
- **DAS 28** (indicador compuesto por NAT, NAD, EGE, VSG)

EJEMPLO

						IC para la media al 95%	
		N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Limite inferior	Limite Superior
HAQ basal	No	22	1,8920	,6493	,1384	1,6004	2,1799
	Si	41	2,0305	,5686	,0888	1,8510	2,2099
	Si temporalmente	11	1,8977	,4466	,1346	1,5977	2,1977
	Total	74	1,9696	,5748	,0668	1,8364	2,1028
DAS 28 basal	No	22	5,5514	1,4444	,3080	4,9110	6,1918
	Si	35	6,1036	1,3792	,2331	5,6298	6,5774
	Si temporalmente	7	6,0149	,7268	,2747	5,3426	6,6870
	Total	64	5,9041	1,3562	,1695	5,5653	6,2428

Tabla 27. Ejemplo tablas obtenidas con los valores basales de dos variables dependientes HAQ y DAS28 en cada uno de los grupos definidos (No respondedores, SI Respondedores, y Si Respondedores temporalmente).

- *Prueba de homogeneidad de varianzas.* Contiene el valor del estadístico de Levene del contraste de la hipótesis de homoscedasticidad con el nivel de significación crítico.

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Significación
HAQ basal	,172	2	71	,843
DAS 28 basal	1,512	2	61	,229

Tabla 28. Ejemplo de determinación de la homogeneidad de varianzas

En la tabla 28 el estadístico de Levene toma valores lo suficientemente pequeños para no rechazar la hipótesis de homocedasticidad (homogeneidad de las varianzas) a los niveles de significación habituales.

Cuando se contrasta la hipótesis de igualdad de medias de dos poblaciones o cuando se va a realizar un análisis de la varianza (ANOVA) es fundamental decidir si puede aceptarse que las muestras independientes provienen de poblaciones con la misma varianza. Este problema se resuelve a partir del estadístico de Levene, que mide la diferencia entre las varianzas y la probabilidad de haberla obtenido al azar bajo el supuesto de que las varianzas poblacionales de los grupos sean iguales.

En aquellos casos en los que las varianzas sean homogéneas, podemos a continuación realizar el análisis de la varianza (ANOVA)

- *ANOVA.* Contiene las sumas de cuadrados inter-grupos, intra-grupos y total, sus correspondientes grados de libertad y el valor del estadístico de prueba F junto con el nivel de significación crítico. Este análisis solo indica la existencia de diferencias entre los grupos, pero sin determinar cual de los grupos es el que difiere de los restantes.

En el apartado de inter-grupos, que cuantifica la dispersión de los valores obtenidos con respecto de sus medias, y el apartado intra grupos, que cuantifican la dispersión de las medias respecto de la media global.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
HAQ basal	Inter - grupos	,341	2	,171	,509	,603
	Intra - grupos	23,778	71	,335		
	Total	24,119	73			
DAS 28 basal	Inter - grupos	4,215	2	2,108	1,152	,323
	Intra - grupos	111,653	61	1,830		
	Total	115,869	63			

Tabla 29. Obtención de los estadísticos y su significación tras anova.

En el cuadro de resultados del **ANOVA**, los valores del estadístico de prueba $F=0,509$ y $F=1,152$, se aproximan a 1 y por tanto **NO** puede rechazarse en ninguno de los dos casos la hipótesis nula de igualdad de medias. (Las medias de **HAQ basal** y de **DAS 28 basal** son similares en los tres grupos). Como vemos el valor de significación del estadístico F, es en el ejemplo de la tabla 29, superior a 0,05. por tanto para este ejemplo ninguna de las dos variables tendrían dependencia con la mejor o peor respuesta de los pacientes a los tratamientos.

En los casos en los que el estadístico de Levene indique que las varianzas no son homogéneas y no se pueda realizar un anova, se han realizado pruebas específicas para el caso en que este supuesto no sea satisfecho, como la prueba de **BROWN-FORSYTHE**. Por tanto, distinguiremos entre pruebas bajo homocedasticidad (igualdad) de variancias ANOVA y pruebas bajo heterocedasticidad (desigualdad) de variancias Brown-Forsythe.

EJEMPLO

	Estadístico	gl1	gl2	Significación
NAD basal Brown-Forsythe	2,081	2	49,112	,575
DAS 28 basal Brown-Forsythe	1,560	2	49,310	,220

Tabla 30. Prueba de Brown-Forsythe para variables con varianzas no homogéneas.

Si tras realizar los ANOVAs para cualquier variable entre los tres grupos considerados (respondedores, no respondedores y respondedores temporales), se determina que hay variabilidad o diferencias entre los grupos, se realizará a continuación pruebas post hoc, para determinar entre cual de los 3 grupos se encuentran dichas diferencias.

COMPARACIONES MÚLTIPLES. ANALISIS DE OBJETIVOS SECUNDARIOS Y SUBGRUPOS

En los ensayos clínicos aleatorizados y en los estudios observacionales además de estimar un efecto global medio, puede ser interesante calcularlo en subgrupos concretos de pacientes, con el ánimo de conocer mejor los mecanismos de actuación del tratamiento en cuanto a qué pacientes con determinadas características obtendrán mayor beneficio, o en su caso conocer aquellos que tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad, el efecto adverso, etc. Por otro lado, en muchas ocasiones, el objetivo principal de un estudio se calcula, por sus propias características, mediante más de una variable resultado, como puede ser un trabajo en el que interesa determinar tanto la eficacia como la tolerancia de un nuevo fármaco, comparándolas con el tratamiento habitual, y donde tenemos entonces al menos dos variables resultado: eficacia y tolerancia. Además se suele distinguir entre uno o más objetivos principales, y una o más variables secundarias. También es frecuente que para evitar controversias algunos investigadores fijen una sola variable principal en su trabajo y el resto las consideren como secundarias.

DIFERENCIA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (DMS)

Es el método de comparación múltiple posiblemente más utilizado, debido quizás a su fácil manera de aplicar. Es usualmente usado para comparar una pareja de medias de tratamientos, pero puede ser utilizado para comparaciones de más de dos medias de tratamientos.

En el razonamiento estadístico clásico de contraste de hipótesis se calcula - suponiendo cierta la hipótesis nula (igualdad entre los tratamientos)- cuál es la probabilidad de observar una diferencia como la que de hecho hemos obtenido o más extrema, y se rechaza esa hipótesis nula sólo si el valor de probabilidad es inferior a uno prefijado (habitualmente 0.05), por lo que la utilización de más de una variable

resultado plantea la cuestión sobre si, manteniendo ese nivel en cada contraste (0.05), en realidad la probabilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo no es entonces mayor que 0.05. Para explicarlo con términos sencillos: no es igual la probabilidad de que nos toque la lotería si jugamos con un número que si tenemos 10 números diferentes (aunque en este ejemplo probablemente la diferencia real es muy pequeña, salvo en lo que nos cuestan los billetes).

Este problema se conoce en estadística con el nombre de comparaciones múltiples.

Cuando se efectúa más de un contraste estadístico en el análisis de los datos, el criterio aplicado por la mayoría de los investigadores es el de "ajustar" o "corregir" el nivel de corte (inicialmente $p < 0.05$) dependiendo del número de contrastes efectuado. El razonamiento es el siguiente: Si la hipótesis nula (igualdad de los tratamientos) es en realidad correcta (esto no lo sabemos y es lo que intentamos averiguar con nuestro estudio) y usamos un nivel de significación $\alpha=0.05$, para rechazarla estamos, por tanto, declarando una probabilidad de 0.95 de aceptarla siendo cierta (quiere esto decir que si realizásemos muchos estudios del mismo tipo estaremos aceptando -por término medio- la hipótesis nula -siendo cierta- en 95 de cada 100 estudios). Si efectuamos dos pruebas diferentes e independientes para contrastar la hipótesis nula, hay cuatro posibles resultados: ninguna de las dos es estadísticamente significativa (en ambas obtenemos $p > 0.05$), las dos son significativas (ambas con $p < 0.05$) y una de ellas es significativa y la otra no. La probabilidad de que ninguna de las dos sea significativa, al considerar sucesos independientes, es $0.95 \times 0.95 = 0.90$. Luego la probabilidad de que al menos una de ellas sea significativa (suceso complementario) es $1 - 0.9 = 0.1$. Por lo tanto la probabilidad global de que en nuestro estudio rechacemos una hipótesis nula es 0.1 y no 0.05 como deseábamos: tenemos dos billetes de lotería.

En el caso de que se efectúen K contrastes la probabilidad de que ninguno sea significativo será $(1-\alpha)^K$ y por tanto la probabilidad de que al menos uno de los K contrastes sea significativo es $1-(1-\alpha)^K$. Por ejemplo para $K=10$ contrastes, si utilizamos un $\alpha=0.05$, la probabilidad de que al menos uno de ellos sea significativo es de 0.40.

METODO DE BONFERRONI

Este razonamiento conduce al método de ajuste para contrastes múltiples más utilizado rutinariamente y que se conoce como **método de Bonferroni**, de tal manera que si se efectúan K contrastes, para mantener la probabilidad global ($p < 0.05$) de rechazar incorrectamente en nuestro estudio la hipótesis nula, el nivel de corte a utilizar en cada contraste debe ser $0.05/K$. Por ejemplo para 3 contrastes el nivel de P para el que se rechazará la hipótesis nula será de 0.017 (que es bastante más exigente que 0.05). El objetivo de la corrección de Bonferroni es por tanto no aumentar la probabilidad global de hallar resultados sólo por el mero hecho de efectuar muchos análisis en diferentes variables obtenidas en nuestra muestra.

PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS (T De Student)

- *T de ESTUDENT*. Técnicamente se puede describir la prueba t de Student como aquella que se utiliza en un modelo en el que una variable explicativa (var. independiente) dicotómica intenta explicar una variable respuesta (var. dependiente) dicotómica.

La prueba t de Student como todos los estadísticos de contraste se basa en el cálculo de estadísticos descriptivos previos: el número de observaciones, la media y la desviación típica en cada grupo. A través de estos estadísticos previos se calcula el estadístico de contraste experimental. Con la ayuda de unas tablas se obtiene a partir de dicho estadístico el p -valor. Si $p < 0,05$ se concluye que hay diferencia entre los dos tratamientos.

Las hipótesis o asunciones para poder aplicar la t de Student son que en cada grupo la variable estudiada siga una distribución Normal y que la dispersión en ambos grupos sea homogénea (hipótesis de homocedasticidad = igualdad de varianzas). Si no se verifica que se cumplen estas asunciones los resultados de la prueba t de Student no tienen ninguna validez.

La prueba t de Student es muy utilizada en la práctica, sin embargo a menudo su aplicación se hace sin excesivo cuidado, no comprobando las asunciones que requiere. La falta de homogeneidad en las varianzas invalida la prueba t de Student

Existen también varias pruebas que permiten contrastar la homogeneidad de varianzas: la más utilizada es la prueba de Levene. (Tabla 30)

Por otra parte no es obligatorio que los tamaños de los grupos sean iguales, ni tampoco es necesario conocer la dispersión de los dos grupos.

EJEMPLO

Respondedores al tratamiento Respondedores al tratamiento pero solo temporalmente		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
DAS 28	Se han asumido varianzas iguales.	,047	,014	-1,429	28	,096
	No se han asumido varianzas iguales.			-1,300	5,291	,032

Tabla 30. Tabla con resultados obtenidos tras realizar la prueba de Levene y T de Student.

3.8.3.- ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LAS VARIABLES ENTRE AGRUPACIONES DE PACIENTES.

Para analizar el comportamiento de una variable a lo largo del tiempo se ha realizado un análisis de regresión lineal multivariable. Este análisis consta de los siguientes elementos

- 1.- Para una variable determinada, establecer los grupos a comparar Tablas 31 y 32

Factores intra-sujetos			
Medida: MEASURE_1			
Nombre de la variable		Variable dependiente	
Factores inter-sujetos			
Etiqueta del valor			N
Respuesta al tratamiento	0	No (no respondedores)	
	1	Si (respondedores)	
	2	si temporalmente (respondedores temporales)	

Tabla 31. Variable a estudiar

1	Valor medio de la variable previo a la 1ª administración (valor basal)
2	Valor medio de la variable previo a la 2ª administración
3	Valor medio de la variable previo a la 3ª administración
4	Valor medio de la variable previo a la 4ª administración
5	Valor medio de la variable previo a la 5ª administración

Tabla 32. Grupos entre los que se compara la variable

2.- Elaborar una tabla descriptiva con los datos de la variable a estudiar incluyendo el cálculo de las medias, desviación típica, y número de elementos que componen la serie. (Tabla 33).

Estadísticos descriptivos				
	Respuesta a tratamiento	Media	Desv. típ.	N
Variable a estudio 1ª valor lineal (BASAL)	no			
	si			
	si pero solo temporalmente			
	Total			
Variable 2ª valor lineal	no			
	si			
	si pero solo temporalmente			
	Total			
Variable 3ª valor lineal	no			
	si			
	si pero solo temporalmente			
	Total			
Variable 4ª valor lineal	no			
	si			
	si pero solo temporalmente			
	Total			

Tabla 33. Datos descriptivos obtenidos para la variable a estudiar a lo largo del tiempo y en los 3 grupos a comparar.

3.- realiza a partir de estos datos se realiza una prueba de contraste de hipótesis denominado intra-sujetos, a partir del cual podemos determinar: (Tabla 34)

a) A partir de los datos globales y sin distinción de grupos, determinar si la variable estudiada se modifica a lo largo del tiempo incluyendo modelo lineal al cual se ajusta el global de datos. En el ejemplo si DAS 28 varía tras cada administración

b) Determinamos a continuación si la clasificación realizada, ósea si la variable es sensible al grupo al que pertenezcan los valores, aunque sin determinar cual es el comportamiento de la variable en cada grupo. En el ejemplo si la variación obtenida en el apartado a) tiene relacion con alguno de los grupos de pacientes (respondedores, no respondedores y respondedores temporales).

Pruebas de contrastes intra-sujetos						
Fuente	DAS28	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
DAS28 (a)	Lineal	3,776	1	3,776	2,534	0,122
	Cuadrático	26,348	1	26,348	34,238	0,000
	Cúbico	3,222	1	3,222	6,587	0,016
	Orden 4	0,898	1	0,898	2,404	0,132
DAS28 según Grado respuesta (b)	Lineal	1,902	2	0,951	0,638	0,535
	Cuadrático	0,961	2	0,481	0,624	0,542
	Cúbico	1,221	2	0,611	1,248	0,302
	Orden 4	4,357	2	2,179	5,832	0,007
Error(DAS28)	Lineal	44,712	30	1,490		
	Cuadrático	23,087	30	0,770		
	Cúbico	14,677	30	0,489		
	Orden 4	11,208	30	0,374		

Tabla 34. Datos para determinación de variaciones en la variable estudiada así como influencia de los grupos en dicha modificación.

4.- Realizamos una prueba inter-grupos, con la cual podemos saber si el promedio de la variable estudiada en cada grupo difiere o no de los restantes grupos. (Tabla 35)

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable transformada: Promedio					
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Intersección					
Según grado respuesta					
Error					

Tabla 35. Determinación de variaciones en el promedio de la variable entre los grupos.

5.- A continuación se calculan las medias estimadas de la variable en cada grupo, y la media de la variable en cada una de las administraciones del fármaco. (Tablas 36 y 37)

Respuesta al tratamiento: Estimaciones				
Respuesta a tratamiento	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
no				
si				
si pero solo temporalmente				

Tabla 36 Estimación de las medias marginales en cada uno de los grupos a comparar

Variable a estudio: Estimaciones				
NOMBRE VARIABLE	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1				
2				
3				
4				
5				

Tabla 37. Estimación de las medias marginales para cada una de las administraciones de fármaco a estudio.

6- Realizamos un análisis de comparación por pares, a partir de los datos globales, en donde podemos observar si entre las medias de cada una de las administraciones hay diferencias. En esta prueba se realizan comparaciones 2 a 2 entre todas y cada una de las administraciones. Ejemplo tabla con 5 administraciones (tabla 38)

7.- Finalmente si en el caso anterior observamos diferencias entre los valores de la variable estudiada a lo largo del tiempo, realizamos una análisis de comparación entre los grupos, para determinar si estas diferencias se deben a algún grupo en concreto de pacientes (respondedores, no respondedores, o respondedores temporales, y por tanto su comportamiento se diferencia del resto de grupos. En realidad se realizan dos pruebas complementarias. DMS y Bonferroni. (Tabla 39)

Comparaciones por pares						
(I) VARIABLE	(J) VARIABLE	Diferencia entre medias (I- J)	Error típ.	Significación (a)	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia(a)	
					Límite superior	Límite inferior
1	2					
	3					
	4					
	5					
2	1					
	3					
	4					
	5					
3	1					
	2					
	4					
	5					
4	1					
	2					
	3					
	5					
5	1					
	2					
	3					
	4					
<p>Basadas en las medias marginales estimadas.</p> <p>*. La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.</p> <p>a. Ajuste para comparaciones múltiples: Diferencia menos significativa (equivalente a la ausencia de ajuste).</p>						

Tabla 38. Comparación por pares para determinar que valores de la variable estudiada se diferencia de las restantes (precedentes o posteriores)

Respuesta al tratamiento: Comparaciones múltiples							
	(I) Respuesta a tratamiento	(J) Respuesta a tratamiento	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite superior	Límite inferior
DMS	no	si					
		si pero solo temporalmente					
	si	no					
		si pero solo temporalmente					
	si pero solo temporalmente	no					
		si					
Bonferroni	no	si					
		si pero solo temporalmente					
	si	no					
		si pero solo temporalmente					
	si pero solo temporalmente	no					
		si					

Basado en las medias observadas.

Tabla 39. Pruebas DMS y Bonferroni para determinación de diferencias entre grupos para una variable determinada.

4.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.- Paciente incluidos en el estudio.

Se incluyen 74 pacientes con artritis reumatoide tratados en el hospital general de Alicante que previamente den su consentimiento informado,

Los médicos van clasificando a los pacientes incluidos en este estudio en 3 grupos, respondedores, respondedores temporales, y no respondedores.

Los criterios para realizar esta clasificación de pacientes, se trata finalmente de una decisión razonada a partir de los parámetros clínicos y encuestas de actividad y de estado general referidos por los propios pacientes, como ya se ha comentado anteriormente.

Los pacientes de este estudio han sido agrupados en tres categorías para su posterior estudio.

- **Respondedores.** Pacientes que a juicio de los clínicos obtienen beneficio con el tratamiento a lo largo de todo el periodo de seguimiento.
- **Respondedores temporalmente:** Pacientes que a juicio de los clínicos se benefician del tratamiento durante un determinado periodo de tiempo, pero que posteriormente parecen que dejan de responder al tratamiento.
- **No respondedores:** Pacientes que a juicio de los clínicos no obtienen beneficio con el tratamiento.

Los parámetros clínicos, de los pacientes, que han servido para realizar esta clasificación se muestran en los cuadros siguientes.

4.1.1.-Datos clínicos de evolución y seguimiento.

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Edad				Sexo				
1		44,4				1				
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento		Inicio Enf. – Inicio Tto. (años)			
1		1999			28/08/2002		3,7			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	28.08.2002	09.09.2002	11.10.2002	05.12.2002	30.01.2003	27.03.2003	14.05.2003	27.06.2003	14.08.2003	16.10.2003
Dosis (mg)	200	300	300	300	250	250	250	250	250	200
VSG	48	24	16	19	20	18	28	26	28	32
PCR	1,34	0,13	0,19	0,25	0,35	0,36	0,33	0,52	0,36	0,48
NAD	24	13	1	3	7	1	1	1	1	1
NAT	21	6	2	15	8	7	3	2	2	2
HAQ	2,875	1,875	1	1,625	1,5	0,625	1,875	1,25	1,25	1,25
EG Médico	85	.	40	50	50	50	40	40	60	40
EG Enfermo	100	50	50	50	60	70	30	50	70	50
DAS28	8,136	5,63	3,6	4,82	5,21	4,3	3,8	3,94	4,27	4,08
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	27.11.2003	22.01.2004	11.03.2004	29.04.2004	17.06.2004	06.08.2004	23.09.2004	11.11.2004	30.12.2004	17.02.2005
Dosis (mg)	200	200	200	300	300	300	300	300	300	300
VSG	32	31	31	31	38	27	39	21	41	34
PCR	0,32	0,62	0,38	0,4	0,43	0,31	0,42	0,34	0,41	0,23
NAD	1	2	0	0	0	2	2	2	1	2
NAT	1	2	3	2	4	2	0	3	1	4
HAQ	0,875	1,5	1,25	1,25	1,25	1,25	1	1,125	1,125	1,25
EG Médico	30	40	40	30	40	40	.	40	30	40
EG Enfermo	30	40	50	70	40	50	50	50	50	40
DAS28	3,69	4,15	3,59	3,78	3,67	4,2	4,06	4,11	4,14	0
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	06.04.2005	26.05.2005	14.07.2005	01.09.2005	20.10.2005	15.12.2005	26.01.2006	16.03.2006	04.05.2006	15.06.2006
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	47	44	36	36	29	46	48	44	25	32
PCR	0,41	0,35	0,32	0,52	0,36	0,3	0,48	0,46	0,36	0,53
NAD	1	0	1	3	2	3	1	2	.	1
NAT	1	1	2	2	2	0	1	2	.	0
HAQ	1	0,875	0,25	1	1,25	1,25	0,875	0,625	.	1,125
EG Médico	20	20	30	30	30
EG Enfermo	40	20	20	50	50	50	50	70	.	80
DAS28	4,1	3,21	3,74	4,57	4,25	4,35	4,25	4,82	.	4,11
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMON. INFLIXIMAB	CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO	RESPONDEDOR AL TTO.				
01/09/2005	37			30	0	1 (SI)				

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
2		2 (SI INICIALMENTE)			58,9			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1983			03/04/2003			20,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	03.04.2003	17.04.2003	15.05.2003	10.07.2003	11.09.2003	06.11.2003	07.01.2004	03.03.2004	12.05.2004	17.06.2004
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
VSG	67	32	26	23	31	48	51	25	55	28
PCR	6,96	0,6	1,92	2,45	10,2	8,52	3,86	4,52	15,3	3,85
NAD	1	1	0	2	3	3	0	0	1	1
NAT	10	10	2	5	3	5	2	1	5	2
HAQ	1,375	0,25	0	0,125	0,5	0	0,75	0	0,75	0
EG Médico	65	55	40	40	40	40	50	25	40	20
EG Enfermo	50	30	20	50	70	30	60	20	80	20
DAS28	5,089	4,291	2,96	4,31	4,84	4,73	3,99	2,81	5,11	3,57
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	11.08.2004	29.09.2004	17.11.2004	27.01.2005	16.03.2005	27.04.2005
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250
VSG	39	36	35	62	68	72
PCR	7,66	5,74	7,17	7,35	10,6	10,3
NAD	2	.	.	3	2	2
NAT	2	.	.	3	2	2
HAQ	0	0	.	1,125	0	0,625
EG Médico	25	.	.	45	40	40
EG Enfermo	40	.	.	80	40	60
DAS28	4,31	.	.	5,46	4,7	5,02
RAM	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFLIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
27/04/2005		24			16			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
3		1 (SI)			65,2			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1987			21/10/2003			16,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	21.10.2003	04.11.2003	09.12.2003	03.02.2004	30.03.2004	25.05.2004	05.07.2004	07.09.2004	18.10.2004	30.11.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	36	24	34	34	25	46	25	44	15	9
PCR	1,1	0,08	0,18	13,7	0,43	2,82	0,57	2	0,21	0,13
NAD	6	4	4	2	2	5	0	4	1	3
NAT	5	2	1	5	4	6	0	3	0	4
HAQ	1,75	2,25	2,25	1	2	2,5	0,125	2,625	1,5	1,25
EG Médico	50	40	35	35	35	50	20	50	30	35
EG Enfermo	60	50	50	0	40	100	0	70	20	0
DAS28	5,346	4,441	4,57	3,89	4,17	6,02	2,25	5,23	2,74	3,07
RAM	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	02.08.2005	06.09.2005	25.10.2005	14.12.2005	24.01.2006	02.08.2005	06.09.2005	25.10.2005	14.12.2005	24.01.2006
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	17	16	26	35	24	17	16	26	35	24
PCR	0,3	0,13	0,39	0,8	0,43	0,3	0,13	0,39	0,8	0,43
NAD	3	0	4	3	.	3	0	4	3	.
NAT	3	1	1	1	.	3	1	1	1	.
HAQ	1,375	1,875	1,5	1,25	.	1,375	1,875	1,5	1,25	.
EG Médico	30	40	.	30	.	30	40	.	30	.
EG Enfermo	50	50	60	30	.	50	50	60	30	.
DAS28	4,14	2,92	4,52	4,16	.	4,14	2,92	4,52	4,16	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	07.03.2006	18.04.2006	08.06.2006	20.07.2006	31.08.2006	10.10.2006	21.11.2006	.	.	.
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	.	.	.
VSG	23	20	34	35	31	34	37	.	.	.
PCR	0,75	0,51	0,85	0,46	0,46	1,28	3,2	.	.	.
NAD	5	4	6	0	4	4	1	.	.	.
NAT	6	4	9	3	1	4	5	.	.	.
HAQ	1,625	1,125	2,5	.	1,375	2,75	2,376	.	.	.
EG Médico
EG Enfermo	30	30	50	0	80	80	80	.	.	.
DAS28	4,55	4,2	5,38	2,97	4,92	5,27	4,83	.	.	.
RAM	0	0	2	0	0	0	2	.	.	.
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFlixIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
21/11/2006		37			27			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
4		1 (SI)			54,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1997			08/11/2000			3,9		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	08.11.2000	20.11.2000	19.12.2000	12.02.2001	09.04.2001	05.06.2001	30.07.2001	24.09.2001	20.11.2001	15.01.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	63	20	17	23	26	34	32	24	19	25
PCR	1,9	0,1	.	0,3	0,3	1	0,3	0,3	0,4	0,3
NAD	1	0	.	1	0	2	3	1	2	2
NAT	9	6	.	3	4	3	1	0	0	3
HAQ	1,5	1,125	1,125	1,125	1,375	1,25	0,375	0,625	1	0,875
EG Médico	20	10	30	25	60
EG Enfermo	50	20	5	30	30	20	10	40	30	50
DAS28	5	3,063	.	3,66	3,26	4,03	3,82	3,34	3,27	4,23
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	12.03.2002	07.05.2002	01.07.2002	26.08.2002	21.10.2002	16.12.2002	10.02.2003	07.04.2003	02.06.2003	28.07.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	18	27	26	23	22	25	18	36	29	27
PCR	0,33	0,36	0,32	0,14	0,14	0,21	0,24	0,9	0,47	1,37
NAD	1	3	3	2	0	0	1	2	0	0
NAT	1	1	3	1	0	1	2	4	3	1
HAQ	1,125	1	0,875	0,875	1,125	0,875	0,875	2	0,875	0,75
EG Médico	30	45	35	30	40	30	30	50	40	35
EG Enfermo	60	50	40	20	50	10	30	100	30	0
DAS28	3,7	4,26	4,3	3,55	2,86	2,67	3,4	5,26	3,26	2,59
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	22.09.2003	17.11.2003	12.01.2004	08.03.2004	03.05.2004	28.06.2004	23.08.2004	18.10.2004	13.12.2004	07.02.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	19	29	25	45	25	31	22	21	44	49
PCR	0,34	0,2	0,17	0,72	0,69	0,91	0,32	0,59	1,07	0,71
NAD	.	0	0	4	2	1	3	1	1	4
NAT	.	2	2	3	1	6	1	1	5	4
HAQ	0,625	0,875	1	1	0,875	1	0,875	1	1,875	2,125
EG Médico	.	40	30	35	40	40	40	30	45	40
EG Enfermo	20	50	40	50	50	50	60	50	80	100
DAS28	.	3,45	3,21	4,97	4,03	4,35	4,25	3,67	4,96	5,8
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
12/08/2005		57			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
5		0 (NO)			69,6			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1998			04/06/2004			6,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	04.06.2004	28.06.2004	16.07.2004	10.09.2004	05.11.2004	30.12.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200
VSG	32	2	3	2	2	25
PCR	1,7	0,15	0,21	0,26	0,81	1,38
NAD	12	0	0	3	3	9
NAT	11	2	2	2	0	6
HAQ	2,375	0,75	1,5	1,125	2,375	2,75
EG Médico	65	30	20	20	40	50
EG Enfermo	80	30	20	40	50	90
DAS28	6,415	1,301	1,45	2,41	2,16	5,88
RAM	0	0	1	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
30/12/2004		6			6			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
6	2 (SI INICIALMENTE)			58,8			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1994			28/06/2002			8,5			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	28.06.2002	12.07.2002	07.08.2002	04.10.2002	29.11.2002	24.01.2003	03.04.2003	26.05.2003	13.08.2003	01.10.2003
Dosis (mg)	200	300	300	300	300	200	250	250	250	225
VSG	12	9	10	15	20	14	21	24	8	14
PCR	0,19	0,11	0,08	0,09	0,1	0,1	0,13	0,14	0,07	0,12
NAD	7	3	0	.	4	5	7	1	1	10
NAT	9	4	3	.	11	6	7	0	0	7
HAQ	2,125	1,375	1,5	2	1,125	1,25	1,75	1	1	2
EG Médico	70	40	40	.	30	40	60	30	20	60
EG Enfermo	100	60	70	80	20	70	90	40	30	90
DAS28	5,461	3,908	3,08	.	4,43	4,77	5,61	3,34	2,44	5,62
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	18.12.2003	19.02.2004	07.04.2004	17.06.2004	11.08.2004	07.10.2004	01.12.2004	.	.	.
Dosis (mg)	225	250	250	250	250	250	250	.	.	.
VSG	16	12	11	14	11	27	16	.	.	.
PCR	0,17	0,19	0,15	0,12	0,06	0,94	0,08	.	.	.
NAD	10	3	7	1	3	.	7	.	.	.
NAT	7	12	6	3	1	.	7	.	.	.
HAQ	2	1,125	1,25	1,25	1	.	1,375	.	.	.
EG Médico	60	40	60	35	30	.	50	.	.	.
EG Enfermo	90	50	50	50	50	.	70	.	.	.
DAS28	5,71	4,38	4,55	3,59	3,63	.	5,14	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	.	.	.
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
01/12/2004	30			17			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento				Edad (años)			Sexo		
7	1 (SI)				23,7			1		
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad				Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2	1998				13/02/2002			4,2		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	13.02.2002	27.02.2002	26.03.2002	21.05.2002	16.07.2002	10.09.2002	06.11.2002	16.12.2002	11.02.2003	08.04.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	25	8	6	10	8	10	14	9	4	3
PCR	0,55	0,02	0,02	0,03	0,1	0,08	0,16	0,13	0,02	0,05
NAD	10	2	6	1	1	2	2	2	1	1
NAT	6	5	2	2	4	2	1	4	2	3
HAQ	2	1	0,5	0,625	1	0,75	0,875	0,875	0,875	0,875
EG Médico	65	20	45	35	40	.	40	60	40	40
EG Enfermo	50	10	20	40	50	.	20	50	50	50
DAS28	5,41	3,014	3,3	3,13	3,28	.	3,2	3,59	2,63	2,51
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	10.06.2003	29.07.2003	23.09.2003	18.11.2003	13.01.2004	09.03.2004	04.05.2004	29.06.2004	24.08.2004	19.10.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	2	4	4	6	4	2	2	4	3	2
PCR	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,06	0,73	0,02	0,03
NAD	3	2	.	1	0	3	1	1	1	1
NAT	4	2	.	2	5	1	3	1	1	0
HAQ	1	1	1	0,875	0,75	1	0,875	1,125	1	0,875
EG Médico	45	50	.	40	30	60	30	40	30	20
EG Enfermo	60	60	40	50	40	70	50	40	30	70
DAS28	2,86	3	.	2,91	2,16	2,72	2,23	2,37	2,03	2,03
RAM	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	14.12.2004	15.02.2005	05.04.2005	24.05.2005	19.07.2005	31.08.2005	17.10.2005	22.11.2005	03.01.2006	14.02.2006
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	250	250	250
VSG	4	12	4	3	2	2	.	2	2	2
PCR	0,07	0,05	0,69	0,02	0,3	0,02	.	0,03	0,07	0,02
NAD	1	1	1	3	2	2	.	0	.	1
NAT	2	1	1	2	1	2	.	0	.	2
HAQ	0,75	0,875	0,75	0,375	1	0,625	.	0,625	.	0,5
EG Médico	30	35	30	30	35	30
EG Enfermo	30	60	40	30	60	50	.	30	.	20
DAS28	2,35	3,42	2,37	2,55	2,4	2,37	.	0,91	.	1,72
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)				Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
14/02/2006	48				30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
8	1 (SI)			68,9			2			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1987			07/06/2000			13,5			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	07.06.2000	22.06.2000	27.07.2000	21.09.2000	16.11.2000	15.01.2001	08.03.2001	09.05.2001	28.06.2001	16.08.2001
Dosis (mg)	200	200	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	.	14	30	18	24	25	58	34	39	37
PCR	1,3	0,3	1,8	0,4	0,6	1,2	1,1	1,4	1,1	0,7
NAD	15	20	6	0	6	3	2	2	3	4
NAT	15	14	6	0	12	1	1	10	4	0
HAQ	2,625	2,125	1,875	1,875	2,625	2,25	2,875	2,25	2,5	2,375
EG Médico	60	.	.	.	60	.	.	30	50	25
EG Enfermo	80	60	40	50	40	80	30	50	60	50
DAS28	.	6,239	5	2,72	5,13	4,62	4,33	4,85	4,93	4,35
RAM	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	10.10.2001	05.12.2001	30.01.2002	27.03.2002	21.05.2002	11.07.2002	09.09.2002	05.11.2002	26.12.2002	18.02.2003
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	275	300
VSG	26	22	19	18	23	26	20	52	26	18
PCR	0,9	0,7	0,6	1,02	.	0,5	0,34	0,51	0,34	0,46
NAD	6	4	3	3	1	2	2	4	1	1
NAT	8	5	0	0	0	3	3	5	0	0
HAQ	2,125	2,25	2,125	2,125	2,125	2,25	2,25	2,375	1,75	1,75
EG Médico	40	25	30	35	40	30	.	.	20	20
EG Enfermo	50	50	60	60	50	40	.	40	40	30
DAS28	5,14	4,61	3,87	3,83	3,45	4,12	.	5,07	3,4	3
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	15.04.2003	10.06.2003	05.08.2003	30.09.2003	25.11.2003	20.01.2004	16.03.2004	08.06.2004	03.08.2004	28.09.2004
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	21	21	19	22	23	31	18	19	20	27
PCR	0,26	0,19	0,27	0,66	0,2	0,24	0,26	0,28	0,07	0,09
NAD	0	0	0	.	0	1	1	2	0	7
NAT	0	1	4	.	0	0	0	0	1	1
HAQ	1,875	1,5	1,375	.	1,875	1,875	2	1,625	1,625	2
EG Médico	30	20	30	.	30	40	25	20	20	.
EG Enfermo	30	30	30	.	60	40	100	40	40	30
DAS28	2,55	2,83	3,04	.	3,03	3,52	3,98	3,41	2,94	4,49
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
30/08/2005	62			30			0			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
9	2 (SI INICIALMENTE)			52,1			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	1995			16/10/2002			7,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	16.10.2002	30.10.2002	27.11.2002	22.01.2003	20.03.2003	14.05.2003	08.07.2003	03.09.2003	29.10.2003	10.12.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	38	44	36	37	41	49	41	51	54	36
PCR	1,15	0,68	0,58	0,54	.	0,89	0,61	1,47	2,49	0,62
NAD	12	3	0	2	10	3	2	3	10	3
NAT	9	4	3	3	6	2	4	4	7	4
HAQ	2,125	2	1,75	1,625	1,5	1,75	2,125	2,25	1,875	1,875
EG Médico	70	45	30	30	50	30	35	40	60	30
EG Enfermo	80	50	20	50	50	40	30	60	70	30
DAS28	6,446	4,879	3,27	4,18	5,34	4,12	3,98	4,64	5,88	3,88
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	21.01.2004	01.03.2004	08.04.2004	26.05.2004	08.07.2004	18.08.2004	29.09.2004	10.11.2004	22.12.2004	03.02.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	65	48	49	55	54	46	57	59	.	67
PCR	0,79	0,79	0,63	1,71	0,8	1,56	1,94	1,99	.	2,91
NAD	3	1	0	2	4	0	.	1	2	0
NAT	2	2	3	3	6	4	.	5	6	6
HAQ	2,25	2	2,25	2,125	2	2	2,375	1,875	2,125	1,875
EG Médico	40	35	25	40	40	30	.	35	30	50
EG Enfermo	30	50	50	40	50	50	50	50	50	50
DAS28	4,31	3,69	3,82	3,76	5,24	3,94	.	4,74	.	4,27
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFlixIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
03/02/2005	28			20			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
10		0 (NO)			75,1			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1998			08/06/2004			6,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	08.06.2004	22.06.2004	20.07.2004	24.11.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200
VSG	59	47	52	36
PCR	0,88	0,36	0,44	0,75
NAD	1	2	1	0
NAT	1	1	1	0
HAQ	2	1,375	0,75	1,875
EG Médico	40	30	25	30
EG Enfermo	90	40	30	50
DAS28	4,954	4,327	4,03	3,21
RAM	0	0	0	2
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
24/11/2004		5			4			3		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
11		1 (SI)			47,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1987			20/03/2000			13,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	20.03.2000	03.04.2000	03.05.2000	03.07.2000	23.08.2000	19.10.2000	15.12.2000	08.02.2001	05.04.2001	29.05.2001
Dosis (mg)	198	198	204	200	200	200	200	200	200	200
VSG	86	.	43	37	21	22	16	15	12	21
PCR	6,8	.	.	1,1	0,7	0,8	.	.	0,6	1
NAD	.	.	.	7	15	1	1	6	2	3
NAT	.	.	.	2	7	4	5	3	4	0
HAQ	3	2,5	2,5	2,125	2,5	2	2	2,25	1,75	2,125
EG Médico	80
EG Enfermo	.	.	.	70	50	40	60	75	50	80
DAS28	.	.	.	5,39	5,74	3,84	3,97	4,8	3,79	4,22
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	10.07.2001	24.08.2001	02.10.2001	13.11.2001	26.12.2001	06.02.2002	20.03.2002	30.04.2002	05.06.2002	26.07.2002
Dosis (mg)	235	235	235	235	235	235	235	235	300	300
VSG	15	15	22	26	20	29	15	15	16	21
PCR	0,6	0,7	0,8	4,2	2,04	1	0,96	0,79	0,93	1,29
NAD	1	4	2	0	1	1	1	0	1	1
NAT	0	4	2	0	1	4	2	0	6	4
HAQ	1,875	2	2	1,625	1,625	2	2	2	2,125	2
EG Médico	.	20	50	30	40	35	35	30	70	60
EG Enfermo	70	60	60	50	70	70	60	80	80	80
DAS28	3,44	4,42	4,19	2,98	3,92	4,46	3,69	3,02	4,31	4,37
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	13.09.2002	30.10.2002	19.12.2002	06.02.2003	27.03.2003	08.05.2003	16.06.2003	31.07.2003	11.09.2003	23.10.2003
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	250
VSG	17	17	15	11	18	24	23	38	19	23
PCR	0,55	1,19	1,1	0,46	0,87	0,53	0,24	3,35	0,16	0,22
NAD	.	0	0	1	2	0	0	2	0	0
NAT	.	0	0	1	6	4	5	6	7	2
HAQ	2,25	2	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625	1,875
EG Médico	80	40	40	30	40	35	40	40	30	20
EG Enfermo	80	70	40	40	30	60	40	60	50	60
DAS28	.	2,96	2,46	3,08	3,92	3,62	3,38	4,86	3,5	3,43
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
23/10/2003		43			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
12	1 (SI)			57,2			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1986			11/11/2002			16,9			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	11.11.2002	25.11.2002	27.12.2002	17.02.2003	14.04.2003	09.06.2003	11.08.2003	06.10.2003	01.12.2003	26.01.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	25	15	.	12	24	40	29	28	24	31
PCR	0,63	0,44	.	.	0,78	1,12	1,26	1,11	0,48	0,48
NAD	22	17	.	9	16	11	10	6	3	7
NAT	7	0	.	2	4	7	6	1	4	5
HAQ	2,5	2,5	1,875	1,75	2,75	2,75	2,5	1,875	1,625	2
EG Médico	40	30	.	40	60	70	65	25	30	50
EG Enfermo	90	60	50	30	90	100	50	40	30	60
DAS28	6,881	5,045	.	4,24	6,28	6,58	5,51	4,54	4,17	5,35
RAM	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	22.03.2004	17.05.2004	05.07.2004	19.08.2004	24.09.2004	05.11.2004	09.12.2004	21.01.2005	03.03.2005	15.04.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	24	44	49	60	53	37	47	45	70	60
PCR	0,71	1,95	4,63	3,9	1,58	1,79	2,04	5,4	5,28	0,77
NAD	10	10	24	7	.	12	6	6	26	15
NAT	5	11	11	4	.	8	1	11	23	4
HAQ	2,125	2,125	2,875	2,375	2,75	2,625	2,375	2,125	2,875	1,875
EG Médico	40	50	70	50	.	60	30	.	80	50
EG Enfermo	50	60	100	90	80	90	50	70	100	50
DAS28	5,32	6,19	7,8	6,17	.	6,52	5,05	5,95	8,57	6,29
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	13.05.2005	17.06.2005	15.07.2005	19.08.2005	16.09.2005	14.10.2005	14.11.2005	19.12.2005	16.01.2006	13.02.2006
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	43	37	50	66	58	56	47	49	46	31
PCR	1,37	1,15	1,3	5,01	2,64	1,83	2,34	1,48	1,47	0,59
NAD	2	4	7	8	7	.	2	5	1	1
NAT	7	3	7	4	5	.	6	7	5	1
HAQ	1,5	1,625	1,625	1,75	1,75	.	1,375	1,375	1,5	1,25
EG Médico	35	30	.	60	40	.	.	50	.	.
EG Enfermo	20	40	.	30	70	.	.	40	30	.
DAS28	4,45	4,69	.	5,5	5,93	.	.	5,28	4,29	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
13/02/2006	39			30			0			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
13		1 (SI)			65,3			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1994			18/09/2000			6,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	18.09.2000	02.10.2000	30.10.2000	27.12.2000	20.02.2001	18.04.2001	07.06.2001	02.08.2001	04.10.2001	29.11.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	235	235	235	235	235
VSG	43	21	21	19	32	19	18	20	26	17
PCR	3,7	0,2	0,2	0,5	0,8	0,5	0,4	0,3	0,6	0,3
NAD	9	6	20	12	7	11	5	6	6	5
NAT	2	0	4	9	9	3	4	5	3	2
EG Enfermo	2,625	2,875	2,25	2,5	2,375	2,125	2,5	2,625	2,5	2,625
EG Médico	80	.	70	40	.	.	50	65	65	65
HAQ	80	60	50	30	50	70	50	50	50	90
DAS28	5,829	4,343	5,9	5,26	5,45	5,38	4,54	4,79	4,84	4,89
RAM	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	24.01.2002	22.03.2002	17.05.2002	09.07.2002	28.08.2002	22.10.2002	17.12.2002	11.02.2003	08.04.2003	03.06.2003
Dosis (mg)	235	235	300	300	300	250	250	250	250	250
VSG	23	26	29	21	22	32	29	22	45	34
PCR	0,46	0,47	0,42	0,31	0,25	0,37	0,37	0,41	0,45	0,42
NAD	6	3	12	5	4	1	6	2	3	9
NAT	1	2	7	6	1	0	2	1	3	3
EG Enfermo	2,625	2,625	2,625	2,75	2,875	2,625	2,875	2,5	2,625	3
EG Médico	30	60	75	80	40	30	40	20	40	70
HAQ	60	60	80	100	60	40	80	30	70	80
DAS28	4,69	4,49	6,16	5,47	4,4	3,55	5,24	3,66	5,1	5,75
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	15.07.2003	02.09.2003	07.10.2003	18.11.2003	30.12.2003	10.02.2004	23.03.2004	04.05.2004	29.06.2004	14.09.2004
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
VSG	31	39	35	51	42	31	42	50	34	45
PCR	0,53	0,65	0,38	0,56	0,66	0,42	0,51	3,2	0,66	0,79
NAD	3	3	.	2	10	3	2	3	7	2
NAT	1	2	.	1	0	0	0	0	3	0
EG Enfermo	2,625	2,375	.	2,25	2,25	2,375	2,375	2,625	2,375	2,75
EG Médico	40	30	.	40	50	40	35	20	60	60
HAQ	70	70	.	80	70	50	50	50	80	80
DAS28	4,63	4,91	.	4,94	5,37	4,07	4,11	4,41	5,56	4,58
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
14/09/2004		48			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
14	2 (SI INICIALMENTE)			48,7			2			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1989			31/10/2002			13,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	31.10.2002	23.12.2002	07.02.2003	21.03.2003	09.05.2003	06.06.2003	07.07.2003	07.08.2003	05.09.2003	06.10.2003
Dosis (mg)	200	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	16	.	14	10	27	25	26	33	40	21
PCR	0,86	.	.	0,38	1,92	0,64	0,73	1,01	1,01	0,45
NAD	2	.	3	0	.	.	0	1	2	1
NAT	1	.	0	1	.	.	0	1	2	0
HAQ	1,625	.	1,25	0,5	1,5	0,5	0,125	0,5	0,75	0,125
EG Médico	45	.	30	35	.	.	25	30	35	10
EG Enfermo	80	.	30	10	100	10	0	10	30	0
DAS28	4,133	.	3,24	2,03	.	.	2,28	3,43	4,19	2,69
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	31.10.2003	28.11.2003	23.12.2003	22.01.2004	19.02.2004	18.03.2004	21.04.2004	06.05.2004	27.07.2005	04.08.2004
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	28	21	.	26	21	16	17	17	13	19
PCR	0,14	0,23	.	0,24	0,27	0,07	0,08	0,08	0,05	0,19
NAD	0	0	.	3	0	0	1	0	1	0
NAT	0	0	.	2	0	0	1	0	0	0
HAQ	0,875	0,125	.	0,875	0,5	0,125	0,625	0,75	1,75	0,125
EG Médico	40	20	.	30	25	20	15	40	50	0
EG Enfermo	40	0	.	40	10	0	10	40	80	0
DAS28	2,89	2,13	.	4,21	2,27	1,94	2,96	2,54	3,48	2,06
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	02.09.2004	29.09.2004	27.10.2004	23.11.2004
Dosis (mg)	300	300	300	300
VSG	21	12	8	21
PCR	0,06	0,05	0,08	0,12
NAD	0	0	0	1
NAT	0	0	0	1
HAQ	0	0	0	0,875
EG Médico	0	.	10	30
EG Enfermo	0	0	0	30
DAS28	2,13	1,74	1,46	3,39
RAM	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
24/11/2004	25			24			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
15	1 (SI)			59,4			2			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	1998			27/01/2004			6,1			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	27.01.2004	10.02.2004	08.03.2004	04.05.2004	29.06.2004	24.08.2004	19.10.2004	14.12.2004	15.02.2005	12.04.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	68	50	45	53	36	57	30	36	46	30
PCR	2,41	0,21	0,71	1,15	0,86	2,38	0,71	1,89	0,5	.
NAD	2	2	4	0	0	2	0	0	0	1
NAT	14	3	7	4	0	3	2	0	0	0
HAQ	2,125	1,5	1,125	1,25	1,75	1,125	1	1,125	1	1
EG Médico	60	30	45	20	20	40	25	20	20	20
EG Enfermo	70	50	50	20	60	70	50	50	50	50
DAS28	5,773	4,715	5,23	3,62	3,35	5,09	3,48	3,21	3,38	3,64
RAM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	07.06.2005	02.08.2005	27.09.2005	22.11.2005	17.01.2006	14.03.2006	23.05.2006	18.07.2006	12.09.2006	28.11.2006
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	300	300	300	300
VSG	43	36	42	31	44	45	30	4	23	25
PCR	0,22	0,3	0,3	0,3	0,3	0,57	0,21	0,37	0,19	0,28
NAD	.	0	.	0	0	0	0	0	0	1
NAT	.	0	.	0	0	0	3	0	0	1
HAQ	.	1	1,625	1	0,75	0,875	1	0,625	0,875	0,625
EG Médico	.	30
EG Enfermo	.	50	70	40	50	70	40	20	30	50
DAS28	.	3,21	.	2,96	3,35	3,64	3,43	1,25	2,61	3,79
RAM	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	23.01.2007	20.03.2007	15.05.2007	10.07.2007	04.09.2007	30.10.2007	08.01.2008	.	.	.
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	.	.	.
VSG	35	32	44	38	48	29	56	.	.	.
PCR	0,45	0,33	0,58	0,41	0,9	0,2	2,28	.	.	.
NAD	0	0	0	0	0	0	0	.	.	.
NAT	0	0	0	0	0	0	0	.	.	.
HAQ	0,625	0,75	0,5	0,875	0,5	0,75	0,875	.	.	.
EG Médico
EG Enfermo	20	20	20	60	30	30	70	.	.	.
DAS28	2,77	2,71	2,93	3,39	3,13	2,78	3,8	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	.	.	.
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
08/01/2008	48			27			0			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
16		1 (SI)			50,7			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1992			22/06/2000			8,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	22.06.2000	06.07.2000	03.08.2000	28.09.2000	23.11.2000	18.01.2001	05.03.2001	17.04.2001	08.08.2001	20.09.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	300
VSG	56	33	22	42	.	32	11	41	57	31
PCR	9,5	1,2	1,7	5,9	3,7	3,6	.	6,9	9,9	2,9
NAD	4	1	3	2	0	2	0	1	0	2
NAT	18	25	16	1	18	9	10	14	22	9
HAQ	1,875	1,875	1,625	.	0,875	1,375	1	1,5	1,5	1,375
EG Médico	60	40	60	.	60
EG Enfermo	80	40	50	.	60	70	50	70	70	60
DAS28	6,246	4,968	4,95	.	.	5,04	3,26	5,19	5,12	4,88
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	29.10.2001	10.12.2001	21.01.2002	06.03.2002	15.04.2002	28.05.2002	08.07.2002	19.08.2002	30.09.2002	11.11.2002
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	26	25	30	16	10	14	17	11	14	11
PCR	2,9	2	2,7	1,41	1,32	1,04	1,53	1,6	1,63	1,6
NAD	0	1	1	0	0	0	0	0	.	0
NAT	8	10	5	0	1	0	0	0	.	0
HAQ	1,25	1,25	1	1,125	1,125	0,875	1,125	1,25	1,125	1,125
EG Médico	30	40	30	20	25	25	20	10	.	25
EG Enfermo	50	50	30	60	30	30	40	40	.	30
DAS28	3,77	4,4	3,99	2,78	2,31	2,27	2,54	2,24	.	2,1
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	26.12.2002	17.02.2003	31.03.2003	12.05.2003	30.06.2003	11.08.2003	22.09.2003	03.11.2003	23.12.2003	02.03.2004
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	12	12	23	25	32	29	32	30	27	40
PCR	1,4	1,06	0,95	1,27	2,68	1,43	1,82	1,61	1,31	1,19
NAD	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
NAT	0	1	1	0	2	0	3	3	0	1
HAQ	1	1,125	1,125	1,125	1,125	1,125	1,125	1,125	1	0,75
EG Médico	10	30	35	30	40	30	.	40	20	25
EG Enfermo	30	40	40	30	30	40	20	40	30	40
DAS28	2,16	2,58	3,03	2,67	3,8	2,92	3,75	3,99	2,73	3,42
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
02/03/2004		45			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
17		0 (NO)			44,3			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1997			15/04/2004			7,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	15.04.2004	04.05.2004	08.06.2004	03.08.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200
VSG	76	43	71	76
PCR	1,82	0,42	1,26	0,99
NAD	22	11	8	10
NAT	14	16	15	8
HAQ	2,75	1,75	1,75	2,375
EG Médico	90	50	50	65
EG Enfermo	100	80	50	80
DAS28	8,106	6,73	6,35	6,71
RAM	0	0	1	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
03/08/2004		4			4			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
18		0 (NO)			64,6			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1996			22/10/2003			7,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	22.10.2003	07.11.2003	05.12.2003	22.01.2004	12.02.2004	11.03.2004	08.04.2004	12.05.2004	16.06.2004	15.07.2004
Dosis (mg)	200	200	250	250	300	400	400	400	400	400
VSG	92	101	102	120	119	114	95	89	94	103
PCR	5,82	6,95	6,69	6,24	5,74	5,55	1,5	0,74	12,1	10,2
NAD	4	2	1	5	10	1	2	2	1	20
NAT	11	14	15	16	23	10	9	2	19	17
HAQ	2,5	1,5	2	2	2,5	2,25	1,5	1,375	2,125	2,125
EG Médico	70	60	60	50	70	60	55	40	60	80
EG Enfermo	90	40	50	90	90	80	40	40	70	90
DAS28	6,474	5,63	5,58	6,98	7,72	5,88	5,38	4,89	5,94	8,16
RAM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	06.08.2004	02.09.2004
Dosis (mg)	400	400
VSG	116	73
PCR	15,7	10,6
NAD	2	10
NAT	16	13
HAQ	1,25	1,75
EG Médico	40	65
EG Enfermo	50	70
DAS28	5,94	6,76
RAM	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
02/09/2004		11			12			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
19		1 (SI)			60,8			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1987			14/03/2002			15,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	14.03.2002	27.03.2002	25.04.2002	21.06.2002	13.08.2002	24.09.2002	13.11.2002	26.12.2002	07.02.2003	21.03.2003
Dosis (mg)	200	300	300	300	300	400	400	400	400	400
VSG	43	21	46	54	72	39	42	59	54	45
PCR	9,1	7,25	6,89	8,68	11	4,35	5,75	9,77	8,55	8,96
NAD	0	0	2	0	4	.	0	.	1	4
NAT	6	3	7	3	14	.	9	.	6	9
HAQ	1,75	1,625	2,125	1,625	1,75	0,625	1,75	2	2	1,5
EG Médico	.	.	.	30	60	.	45	.	50	70
EG Enfermo	40	50	70	80	80	50	50	.	60	50
DAS28	3,879	3,316	5,19	4,4	6,28	.	4,16	.	4,88	5,32
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	07.05.2003	13.06.2003	25.07.2003	10.09.2003	22.10.2003	04.12.2003	15.01.2004	26.02.2004	07.04.2004	07.06.2004
Dosis (mg)	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400
VSG	63	52	62	60	56	62	48	61	56	62
PCR	9,08	7,3	11	6,78	7,12	9,02	8,15	7,35	10,8	9,38
NAD	3	1	1	0	2	0	0	1	1	2
NAT	7	9	6	4	5	3	4	2	8	5
HAQ	1,375	1,625	1,625	0,875	0,875	1,25	1,5	0,5	1,375	1,875
EG Médico	65	70	60	40	50	50	50	40	40	50
EG Enfermo	50	50	50	50	60	50	50	50	70	50
DAS28	5,31	4,87	4,83	4,13	5,08	4,07	3,97	4,53	5,15	5,01
RAM	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	04.08.2004	22.09.2004	02.12.2004	26.01.2005	18.03.2005	27.04.2005	02.06.2005	04.08.2005	29.09.2005	24.11.2005
Dosis (mg)	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400
VSG	61	48	57	62	68	55	63	52	71	78
PCR	5,82	4,48	8,07	9,05	13,8	9,4	6,67	5,25	3,3	10,7
NAD	2	.	2	2	2	2	2	2	.	.
NAT	2	.	2	6	7	10	5	5	.	.
HAQ	1,125	.	1,25	1,5	2,125	1,125	2,125	1,75	.	.
EG Médico	40	.	70	70	80	70	50	50	.	.
EG Enfermo	50	.	100	50	80	50	50	50	.	.
DAS28	4,77	.	5,42	5,07	5,61	5,18	5,02	4,88	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
24/11/2005		44			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
20		1 (SI)			66,9			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1998			01/10/2002			4,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	01.10.2002	15.10.2002	11.11.2002	07.01.2003	04.03.2003	29.04.2003	15.07.2003	06.10.2003	02.12.2003	27.01.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	21	15	15	15	16	18	23	40	40	38
PCR	0,77	0,13	0,33	0,29	0,32	0,32	0,28	0,52	0,38	0,72
NAD	.	12	6	10	1	3	1	15	6	4
NAT	.	15	9	7	7	9	6	4	6	7
HAQ	0,875	1,75	1	0,875	1,375	1,5	0,75	1,25	0,875	0,875
EG Médico	.	60	30	35	40	70	30	55	50	40
EG Enfermo	.	50	30	10	30	50	30	80	50	70
DAS28	.	5,62	4,53	4,55	3,66	4,53	3,86	6,43	5,34	5,39
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	06.04.2004	08.06.2004	03.08.2004	28.09.2004	23.11.2004	29.03.2005	24.05.2005	05.07.2005	16.08.2005	27.09.2005
Dosis (mg)	200	200	200	250	250	250	250	300	300	300
VSG	57	66	50	37	68	56	48	31	25	.
PCR	0,94	1,22	0,54	0,5	1,32	0,92	1,53	0,27	0,23	.
NAD	6	18	6	11	5	10	18	13	5	.
NAT	7	15	7	6	6	10	15	9	0	.
HAQ	1,125	1,75	1,125	1	0,875	1,125	1,375	1,375	1,25	0,875
EG Médico	60	65	40	.	45	50	50	40	40	.
EG Enfermo	70	70	40	40	60	80	60	50	40	.
DAS28	5,92	7,37	5,41	5,63	5,73	6,59	7,01	5,96	4,07	.
RAM	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	08.11.2005	21.12.2005	07.02.2006	21.03.2006	02.05.2006	13.06.2006	25.07.2006	29.08.2006	10.10.2006	21.11.2006
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	18	39	38	25	36	30	27	27	29	32
PCR	0,28	0,53	0,23	0,29	0,31	0,27	0,4	0,27	0,23	0,72
NAD	6	2	3	3	4	7	6	4	5	3
NAT	1	1	1	2	2	3	1	0	2	0
HAQ	1	0,875	1	1	1,125	1	1,125	1	1,125	1,125
EG Médico
EG Enfermo	40	30	30	40	50	60	.	30	50	50
DAS28	4,23	4,06	4,22	4,18	4,72	5,19	.	3,85	4,71	4,1
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
21/11/2006		49			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
21		0 (NO)			61,7			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1981			12/03/2004			23,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	12.03.2004	26.03.2004	20.04.2004	18.06.2004	10.08.2004	05.10.2004
Dosis (mg)	200	250	250	250	250	250
VSG	63	41	44	60	54	60
PCR	0,7	0,29	0,29	0,35	0,63
NAD	7	0	1	0	0
NAT	14	11	10	10	6
HAQ	1,5	1,25	1,25	0,875	1
EG Médico	65	45	45	40	35
EG Enfermo	80	50	30	30	20
DAS28	6,549	4,228	4,51	4,17	3,76
RAM	0	2	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
05/10/2004		7			6			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
22	2 (SI INICIALMENTE)			57,3			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	1982			18/10/2001			19,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	18.10.2001	02.11.2001	30.11.2001	25.01.2002	20.03.2002	15.05.2002	08.07.2002	30.08.2002	21.10.2002	16.12.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	26	26	19	32	32	19	29	22	30	27
PCR	0,7	0,1	0,3	0,23	0,3	0,33	0,39	0,18	0,31	0,18
NAD	5	2	0	6	2	2	3	3	0	7
NAT	7	5	4	9	2	5	4	4	4	3
HAQ	1,625	0	0,625	1	1	0,5	1	0,5	1,375	1,25
EG Médico	50	40	20	60	30	35	30	40	45	65
EG Enfermo	80	70	20	60	50	50	70	50	70	70
DAS28	5,394	4,679	2,9	5,48	4,31	4,18	4,87	4,39	3,92	5,25
RAM	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	10.02.2003	28.04.2003	30.06.2003	25.08.2003	20.10.2003	15.12.2003	09.02.2004	05.04.2004	04.06.2004	26.07.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	22	45	35	33	27	31	13	27	36	29
PCR	0,23	0,27	0,2	0,27	0,26	0,99	0,3	0,23	0,27	0,42
NAD	7	0	0	0	1	2	2	2	1	8
NAT	7	2	2	1	1	3	1	2	3	7
HAQ	0,875	1,75	0,875	0,625	1	1	0,625	1,125	1	0,875
EG Médico	40	30	30	40	35	30	30	40	30	40
EG Enfermo	40	50	50	50	60	30	50	70	60	70
DAS28	4,95	3,76	3,58	3,43	3,99	4,1	3,57	4,48	4,39	5,66
RAM	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	20.09.2004	15.11.2004	17.01.2005	14.03.2005	18.04.2005	23.05.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200
VSG	27	42	67	58	58	41
PCR	0,25	0,78	0,49	0,76	0,29	0,29
NAD	5	12	5	9	11	9
NAT	8	9	11	11	9	14
HAQ	1,625	1,75	1,125	0,75	1,25	0,375
EG Médico	.	70	.	60	60	50
EG Enfermo	90	80	80	70	60	40
DAS28	5,61	6,52	6,24	6,43	6,38	5,89
RAM	0	0	0	0	0	1
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
23/05/2005	43			26			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
24	1 (SI)			70,5			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1990			04/09/2001			11,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	04.09.2001	18.09.2001	16.10.2001	13.12.2001	05.02.2002	03.04.2002	29.05.2002	23.07.2002	16.09.2002	04.11.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	79	40	21	29	39	29	29	31	34	41
PCR	5,8	.	0,3	0,3	0,22	0,35	0,22	0,31	0,22	0,25
NAD	.	.	2	0	1	2	2	5	.	4
NAT	.	.	6	8	0	1	2	3	.	2
HAQ	1,875	.	1,75	1,625	1,625	2	2	1,375	1,125	2,375
EG Médico	.	.	20	25	20	20	30	25	.	40
EG Enfermo	.	.	20	60	30	50	10	40	.	60
DAS28	.	.	3,89	3,99	3,54	4,13	3,69	4,7	.	4,96
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	13.01.2003	10.03.2003	05.05.2003	30.06.2003	25.08.2003	20.10.2003	15.12.2003	09.02.2004	05.04.2004	31.05.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	37	26	53	49	52	55	57	33	61	49
PCR	0,29	0,29	0,18	0,2	0,19	0,39	0,28	0,25	0,29	0,24
NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
NAT	3	1	0	1	1	3	0	0	0	2
HAQ	1,875	1,875	1,875	2,125	1,875	1,625	1,125	1,125	1,875	2,125
EG Médico	30	30	30	35	20	30	30	20	30	30
EG Enfermo	30	50	30	30	50	30	30	60	30	50
DAS28	3,43	3,26	3,2	3,42	3,75	3,71	3,25	3,29	4,09	4,38
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	26.07.2004	20.09.2004	15.11.2004	10.01.2005	07.03.2005	06.05.2005	01.07.2005	26.08.2005	21.10.2005	16.11.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	42	46	52	65	65	36	50	49	58	54
PCR	0,3	0,31	0,25	0,22	0,23	0,11	0,1	0,15	0,32	0,22
NAD	0	.	2	1	0	5	2	1	1	1
NAT	7	.	1	2	0	6	0	2	1	0
HAQ	2,125	.	2,375	1,75	1,875	2,125	2,125	2,25	2	1,625
EG Médico	30	.	35	35	30	40	20	20	.	.
EG Enfermo	30	.	30	55	50	20	30	30	30	30
DAS28	3,78	.	4,26	4,65	3,62	4,73	3,95	4,1	4,1	3,77
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
16/12/2005	51			30			0			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
25		1 (SI)			44,7			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1994			06/04/2004			10,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	06.04.2004	20.04.2004	18.05.2004	16.07.2004	07.09.2004	02.11.2004	04.01.2005	22.02.2005	12.04.2005	31.05.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	40	21	34	39	27	39	39	30	29	33
PCR	0,3	0,17	0,22	0,66	0,19	0,09	0,33	0,43	0,12	0,07
NAD	4	0	2	2	0	1	2	0	0	0
NAT	6	0	3	1	0	1	1	0	2	1
HAQ	2,125	0,375	1,75	1,75	1,125	1,625	1	1,25	1,125	1
EG Médico	50	35	40	40	20	30	.	20	30	30
EG Enfermo	50	20	70	70	30	90	50	70	40	70
DAS28	5,088	2,411	4,73	4,62	2,73	4,66	4,34	3,36	3,31	3,71
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	19.07.2005	09.09.2005	04.11.2005	09.12.2005	27.01.2006	10.03.2006	21.04.2006	02.06.2006	24.07.2006	11.09.2006
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	39	42	4	29	30	40	27	26	23	22
PCR	0,3	0,79	0,14	0,06	0,09	0,32	0,47	0,28	0,16	0,08
NAD	1	3	0	2	0	3	5	.	2	0
NAT	5	0	0	6	0	2	5	.	1	0
HAQ	1,125	1,25	1,375	1,125	1,625	1,375	1,5	1,375	1,625	1,5
EG Médico	45	40
EG Enfermo	80	80	10	.	60	60	90	.	70	50
DAS28	4,87	4,71	1,11	.	3,22	4,79	5,45	.	4,25	2,86
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	31.10.2006	19.12.2006	06.02.2007	27.03.2007	15.05.2007	03.07.2007	17.08.2007	05.10.2007	27.11.2007	15.01.2008
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	20	28	34	44	37	40	53	40	49	52
PCR	0,1	0,21	0,17	0,07	0,15	1,29	0,42	0,5	0,34	0,17
NAD	1	2	0	1	0	1	1	9	.	0
NAT	2	2	1	1	0	1	2	3	.	2
HAQ	1,5	2,125	1,625	1,75	1,5	1,75	1,875	2,125	.	1,75
EG Médico
EG Enfermo	70	70	70	80	70	70	80	90	.	20
DAS28	4	4,5	3,73	4,61	3,51	4,4	4,86	6,01	.	3,44
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
15/01/2008		45			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
26		1 (SI)			22,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		2001			22/07/2002			1,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	22.07.2002	05.08.2002	12.09.2002	05.11.2002	27.12.2002	19.02.2003	15.04.2003	10.06.2003	05.08.2003	07.10.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	62	46	19	11	12	10	12	10	12	10
PCR	4,69	1,13	0,33	0,06	0,16	0,07	0,07	0,06	0,13	0,12
NAD	16	11	11	4	.	0	3	5	4	.
NAT	21	16	9	2	.	8	5	9	8	.
HAQ	2,25	1,375	0,875	1,5	1	1	1	0,625	0,875	.
EG Médico	75	70	.	.	.	40	40	50	40	.
EG Enfermo	70	60	60	50	60	70	60	50	60	.
DAS28	7,392	6,497	5,6	3,89	.	3,38	4,18	4,4	4,49	.
RAM	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	25.11.2003	20.01.2004	23.03.2004	18.05.2004	13.07.2004	07.09.2004	16.11.2004	11.01.2005	08.03.2005	03.05.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	15	13	11	11	4	29	15	24	18	9
PCR	0,09	0,15	0,06	0,07	0,11	0,14	0,18	0,23	0,11	0,1
NAD	1	0	2	1	1	1	0	3	.	0
NAT	6	2	5	4	2	1	3	3	.	6
HAQ	0,875	0,875	0,875	0,625	0,625	0,75	1	0,875	.	0,875
EG Médico	40	40	45	40	35	25	35	30	.	45
EG Enfermo	60	60	60	60	50	60	70	60	.	70
DAS28	3,98	3,03	3,94	3,64	2,63	4,04	3,36	4,52	.	3,2
RAM	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	28.06.2005	23.08.2005	18.10.2005	13.12.2005	07.02.2006	04.04.2006	20.06.2006	16.08.2006	17.10.2006	12.12.2006
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	28	19	17	27	18	18	17	12	17	13
PCR	0,29	0,26	0,06	0,13	0,11	0,17	0,09	0,08	0,13	0,11
NAD	2	0	1	0	2	3	1	0	1	0
NAT	2	0	1	0	2	1	1	1	1	4
HAQ	0,75	0,375	0,125	0,125	0,125	0,125	0,25	0,125	0	0,125
EG Médico	20	10
EG Enfermo	60	60	60	50	60	70	70	50	40	70
DAS28	4,36	2,9	3,66	3,01	4,05	4,25	3,8	2,72	3,38	3,34
RAM	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
12/12/2006		53			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
27		2 (SI INICIALMENTE)			69,6			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1986			03/10/2001			15,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	03.10.2001	18.10.2001	16.11.2001	11.01.2002	04.06.2002	18.06.2002	16.07.2002	09.09.2002	06.11.2002	27.12.2002
Dosis (mg)	200	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	69	33	20	23	73	66	38	57	39	22
PCR	6,8	0,7	0,7	0,8	6,64	6,95	5,51	6,2	3,62	1,16
NAD	10	9	4	0	6	3	4	20	5	.
NAT	6	3	2	4	4	7	4	3	1	.
HAQ	2,375	2,125	1,625	1,5	2,375	2,25	2,375	2,375	2,25	1,375
EG Médico	75	40	40	30	75	80	60	.	.	.
EG Enfermo	90	60	50	80	90	100	100	.	.	40
DAS28	6,681	5,453	4,31	3,87	6,2	5,75	5,31	.	.	.
RAM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	18.02.2003	15.04.2003	20.05.2003	01.07.2003	12.08.2003
Dosis (mg)	300	300	300	300	300
VSG	21	42	26	20	27
PCR	.	1,91	0,33	0,55	0,43
NAD	2	2	3	0	5
NAT	3	5	4	2	6
HAQ	1,5	2,625	1,875	2,5	1,5
EG Médico	60	60	50	30	40
EG Enfermo	80	90	70	0	70
DAS28	4,53	5,29	4,79	2,49	5,23
RAM	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
12/08/2003		22			15			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
28		1 (SI)			71,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1994			13/10/2000			6,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	13.10.2000	27.10.2000	24.11.2000	19.01.2001	16.03.2001	09.05.2001	04.07.2001	30.08.2001	25.10.2001	19.12.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	35	27	.	22	47	50	53	49	53	34
PCR	0,7	0,9	.	0,7	1,6	1,2	1,7	0,7	3,2	1,9
NAD	25	.	14	20	16	27	17	5	12	3
NAT	14	.	7	4	8	16	10	0	8	0
HAQ	1,75	.	1,75	1,25	1,875	1,5	0,75	1,5	2	1,875
EG Médico	80	30	10	60	10
EG Enfermo	100	.	60	85	100	100	50	40	90	50
DAS28	7,74	.	.	6,42	7,13	8,17	6,67	4,54	6,77	4,14
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	13.02.2002	10.04.2002	27.05.2002	09.07.2002	20.08.2002	01.10.2002	12.11.2002	07.01.2003	18.02.2003	01.04.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	37	26	34	29	31	31	29	32	22	43
PCR	0,37	0,41	.	0,28	0,2	0,23	0,26	0,56	.	0,31
NAD	1	5	1	6	1	13	10	10	2	5
NAT	1	2	1	4	1	0	2	2	3	2
HAQ	2	1,75	1,75	1,625	1,5	1,875	2	1	1,625	1,325
EG Médico	45	60	40	40	20	.	30	35	40	30
EG Enfermo	80	80	50	40	20	.	60	60	50	50
DAS28	4,49	5,05	4,01	4,85	3,52	.	5,36	5,43	4,14	4,98
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	13.05.2003	01.07.2003	12.08.2003	23.09.2003	04.11.2003	16.12.2003	27.01.2004	09.03.2004	20.04.2004	01.06.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	35	52	38	40	36	44	36	24	31	29
PCR	0,17	0,44	0,15	0,39	0,2	0,2	0,28	0,16	0,18	0,19
NAD	2	1	5	.	2	1	2	2	2	2
NAT	3	3	2	.	4	1	0	2	0	2
HAQ	1,75	1,25	1,5	1,5	1,75	0,75	0,875	1,5	0,375	1,25
EG Médico	35	40	40	.	40	30	20	30	20	30
EG Enfermo	30	50	50	50	30	30	30	30	50	50
DAS28	3,19	4,51	4,89	.	4,28	3,91	3,72	3,83	3,9	4,25
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
01/06/2004		44			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
29		1 (SI)			1			21/06/2000		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1998			21/06/2000			2,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	21.06.2000	04.07.2000	01.08.2000	26.09.2000	21.11.2000	16.01.2001	13.03.2001	10.05.2001	06.07.2001	31.08.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200
VSG	54	10	6	6	34	31	56	21	49	42
PCR	3,3	0,3	0,2	0,1	2,8	2	4,3	0,7	6,8	8
NAD	7	0	0	1	1	1	2	1	2	4
NAT	15	0	0	1	1	9	2	18	2	4
HAQ	0,5	0,75	0,125	0,125	0,125	0,125	0,75	0,625	1,25	1,25
EG Médico	.	40	.	.	.	0	30	30	20	10
EG Enfermo	.	5	0	0	0	0	30	30	30	10
DAS28	.	1,682	1,25	2,09	3,31	3,8	4,43	4,3	4,33	4,44
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	25.10.2001	20.12.2001	08.02.2002	24.04.2002	17.06.2002	19.08.2002	14.10.2002	09.12.2002	24.02.2003	12.05.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	78	58	45	23	25	14	22	18	29	58
PCR	7,9	3,3	2,4	0,56	0,66	0,35	0,71	0,6	.	0,51
NAD	6	11	0	1	0	0	1	2	1	2
NAT	4	2	4	7	2	3	4	6	3	3
HAQ	1	1,125	0,75	0,875	0,5	0,375	0,375	0,625	0,75	0,375
EG Médico	40	40	25	25	30	10	15	20	30	40
EG Enfermo	60	20	0	0	0	0	0	0	30	0
DAS28	5,82	5,38	3,22	3,5	2,65	2,33	3,28	3,5	3,82	4,12
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	21.07.2003	29.09.2003	15.12.2003	24.02.2004	03.05.2004	12.07.2004	27.09.2004	10.12.2004	18.02.2005	29.04.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	58	45	55	39	44	43	35	39	43	36
PCR	0,73	0,82	0,95	0,6	0,96	0,52	0,97	0,82	0,39	0,72
NAD	1	1	0	1	1	1	.	1	1	1
NAT	7	0	3	4	3	2	.	1	2	2
HAQ	0,5	0,125	0,75	0,5	0,5	0,375	.	0,5	0	0,375
EG Médico	35	0	20	25	30	20	.	35	30	20
EG Enfermo	10	0	0	0	0	0	.	20	0	20
DAS28	4,23	3,22	3,29	3,68	3,69	3,59	.	3,68	3,59	3,74
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
29/04/2005		58			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
30		1 (SI)			72,3			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1953			06/05/2003			50,4		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	06.05.2003	20.05.2003	17.06.2003	12.08.2003	14.10.2003	09.12.2003	03.02.2004	29.03.2004	17.05.2004	12.07.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	59	53	66	78	100	120	38	53	58	56
PCR	0,77	0,79	1,09	7,16	6,52	5,24	0,91	0,39	0,65	1,04
NAD	26	4	6	5	.	24	11	7	5	8
NAT	10	2	6	2	.	2	5	2	8	4
HAQ	3	3	2,875	3	.	3	3	3	3	2,875
EG Médico	90	70	70	75	.	70	50	40	60	50
EG Enfermo	100	70	70	100	.	80	20	50	70	50
DAS28	7,995	5,275	5,97	6,1	.	7,61	5,31	5,36	5,87	5,66
RAM	0	0	0	1	0	23	0	0	0	3
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	06.09.2004	29.10.2004	27.12.2004	25.02.2005	13.05.2005	08.07.2005	19.08.2005	04.05.2006	05.06.2006	10.07.2006
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	73	60	57	54	65	59	74	48	62	61
PCR	1,66	2,25	1,03	0,56	0,69	1,35	1,07	1,78	1,21	1,92
NAD	2	8	5	6	7	28	27	3	1	28
NAT	2	4	4	5	2	2	5	2	1	18
HAQ	3	3	2,875	2,875	3	3	3	3	3	3
EG Médico	40	45	50	.	.	40	55	.	30	.
EG Enfermo	60	50	50	50	50	60	100	100	50	80
DAS28	5,03	5,71	5,34	5,49	5,5	7,05	7,95	5,48	4,43	8,15
RAM	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	28.08.2006	29.09.2006	20.11.2006	19.01.2007	26.03.2007	28.09.2007	23.11.2007	23.01.2008	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	.	.
VSG	60	60	56	41	65	84	63	65	.	.
PCR	2,16	3,41	3,1	2,9	1,99	3,04	0,81	1,89	.	.
NAD	26	3	5	6	0	8	.	8	.	.
NAT	13	2	1	2	7	2	.	2	.	.
HAQ	3	3	3	3	.	3	.	3	.	.
EG Médico	40	.	.	.	60
EG Enfermo	90	100	100	100	.	100	.	100	.	.
DAS28	7,99	5,63	5,75	5,77	.	6,48	.	6,3	.	.
RAM	0	0	2	0	0	0	0	0	.	.
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
23/01/2008		56			28			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
31		2 (SI INICIALMENTE)			50,7			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1983			12/09/2003			20,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	12.09.2003	26.09.2003	23.10.2003	18.12.2003	11.02.2004	07.04.2004	06.05.2004	02.06.2004	30.06.2004	28.07.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	250
VSG	63	13	24	45	49	79	73	27	11	21
PCR	1,48	0,21	0,64	0,69	0,46	3,99	2,67	0,18	0,14	0,17
NAD	23	.	9	5	24	28	12	5	5	5
NAT	13	.	9	11	20	25	15	15	11	10
HAQ	2,125	.	1,625	1,75	2,75	3	2,5	1,5	1,75	1,625
EG Médico	90	.	45	70	85	100	80	60	50	65
EG Enfermo	100	.	30	50	100	100	80	50	50	50
DAS28	7,995	.	5,16	5,55	8,12	8,82	7,15	5,34	4,56	4,97
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	25.08.2004	23.09.2004	27.10.2004	17.11.2004	15.12.2004	20.01.2005	17.02.2005	17.03.2005	14.04.2005	12.05.2005
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	300	300	300	300
VSG	17	17	15	15	23	44	30	30	21	24
PCR	0,9	0,26	0,29	0,26	0,34	0,45	0,18	0,18	0,32	0,15
NAD	3	6	6	.	3	9	4	3	3	1
NAT	5	2	14	.	12	14	8	7	7	8
HAQ	1,625	2,125	1,75	.	2,25	1,875	1,875	2,125	1,75	1,625
EG Médico	40	.	65	.	70	50	50	50	40	50
EG Enfermo	50	50	50	.	60	50	50	50	50	50
DAS28	4,28	4,45	5,02	.	4,97	6,08	4,99	4,79	4,54	4,28
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	29.06.2005	10.08.2005	21.09.2005	02.11.2005	22.12.2005
Dosis (mg)	300	300	300	300	300
VSG	37	.	30	29	28
PCR	0,38	.	0,35	0,35	0,64
NAD	4	.	.	25	18
NAT	5	.	.	20	17
HAQ	1,875	.	.	1,875	2
EG Médico	50	.	.	.	50
EG Enfermo	50	.	.	50	50
DAS28	5,55	.	.	7,11	6,56
RAM	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
22/12/2005		27			25			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
32		1 (SI)			68,3			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1991			10/07/2000			9,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	10.07.2000	24.07.2000	18.08.2000	16.10.2000	30.11.2000	11.01.2001	21.02.2001	05.04.2001	17.05.2001	28.06.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	300	300	300	300	300	300
VSG	30	31	34	36	25	22	34	23	26	25
PCR	7	3,2	1,4	3,8	.	1,5	4,1	1,2	0,9	0,9
NAD	23	15	20	9	.	19	21	19	9	3
NAT	21	12	8	4	.	4	20	1	0	0
HAQ	2,75	2,5	2,125	1,875	.	2,25	2,625	2,75	2,125	1,375
EG Médico	80	70	60	20	0
EG Enfermo	80	50	60	90	.	75	70	50	30	0
DAS28	7,47	6,243	6,6	6,01	.	6,21	7,27	5,62	4,38	3,22
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	09.08.2001	20.09.2001	05.11.2001	17.12.2001	29.01.2002	12.03.2002	06.06.2002	01.08.2002	26.09.2002	21.11.2002
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	23	12	16	39	25	31	44	32	29	37
PCR	1,3	.	2,2	1,8	2,13	1,22	2,18	0,54	2,07	1,97
NAD	19	15	4	2	4	4	2	4	.	1
NAT	5	12	0	0	6	0	0	1	.	0
HAQ	2	2	1,75	1,5	2,125	1,375	1,5	1,625	1,625	1,75
EG Médico	45	.	35	20	60	20	30	30	.	30
EG Enfermo	80	100	60	80	70	10	60	60	.	70
DAS28	6,38	6,28	3,9	4,48	5,04	3,66	4,28	4,67	.	4,07
RAM	0	1	2	0	1	1	1	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	24.01.2003	07.03.2003	17.04.2003	26.05.2003	08.07.2003	20.08.2003	02.10.2003	13.11.2003	22.12.2003	04.02.2004
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	76	35	62	43	47	58	48	63	49	64
PCR	2,87	0,92	3,96	0,44	0,67	0,83	0,86	1,6	0,65	0,93
NAD	2	0	9	1	7	2	.	1	2	1
NAT	0	1	2	0	4	1	.	4	3	1
HAQ	1,625	1	1,5	1,125	1,25	1,125	.	1,5	1,375	1,25
EG Médico	20	10	30	25	35	35	.	30	20	20
EG Enfermo	20	10	20	10	20	10	.	30	30	30
DAS28	4,1	2,91	5,24	3,33	5,02	4,05	.	4,44	4,42	4,17
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
04/02/2004		43			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
33		1 (SI)			61,8			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1999			24/01/2003			4,1		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	24.01.2003	07.02.2003	07.03.2003	29.04.2003	26.06.2003	21.08.2003	16.10.2003	12.12.2003	05.02.2004	01.04.2004
Dosis (mg)	250	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	21	40	20	32	59	60	31	42	33	51
PCR	0,34	1,49	4,46	1,3	7,42	7,25	0,82	2,35	0,7	1,44
NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NAT	3	3	4	5	2	3	2	0	2	3
HAQ	1,75	0,625	0,875	0,875	0,875	0,625	0,125	0,375	0,5	1
EG Médico	30	30	30	40	40	40	20	10	20	20
EG Enfermo	30	10	0	10	50	50	0	10	20	30
DAS28	3,036	3,207	2,66	3,19	3,95	4,05	2,8	2,76	3,12	3,66
RAM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	03.06.2004	29.07.2004	23.09.2004	17.11.2004	12.01.2005	10.03.2005	05.05.2005	30.06.2005	25.08.2005	20.10.2005
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	400	400
VSG	55	48	35	30	53	36	51	42	36	33
PCR	3,43	4,98	1,05	1,48	1,72	1,42	2,1	3,98	2,22	0,57
NAD	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
NAT	3	0	0	0	0	3	6	3	0	0
HAQ	0,375	0,375	0,25	.	0	0,5	0,25	0	0	0,25
EG Médico	20	10	.	.	10	20	30	20	25	0
EG Enfermo	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
DAS28	3,29	2,71	2,49	2,38	2,78	2,99	3,44	4,35	2,51	2,45
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	14.12.2005	08.02.2006	05.04.2006	31.05.2006	26.07.2006	20.09.2006	15.11.2006	10.01.2007	07.03.2007	02.05.2007
Dosis (mg)	400	400	400	400	400	400	400	400	400	350
VSG	31	25	21	39	22	24	22	17	20	29
PCR	0,74	0,52	0,7	2,53	1,7	1,24	1,51	0,64	0,63	0,44
NAD	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0
NAT	2	2	2	0	0	0	1	1	2	0
HAQ	0,25	0,25	0	0	0	0	0	0,125	0	0,375
EG Médico
EG Enfermo	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
DAS28	2,8	2,65	3,09	2,7	2,16	2,22	3,24	2,26	3,05	2,36
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
02/05/2007		52			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
34	1 (SI)			32,7			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	2002			28/01/2004			2,1			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	28.01.2004	11.02.2004	11.03.2004	26.04.2004	03.06.2004	01.07.2004	30.07.2004	26.08.2004	23.09.2004	21.10.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	250	250
VSG	46	46	27	.	22	14	12	20	26	17
PCR	1,19	0,98	0,19	.	0,18	0,16	0,06	0,2	0,22	0,2
NAD	13	18	2	9	1	1	6	0	2	3
NAT	8	11	7	11	5	2	6	2	1	8
HAQ	2,375	1,875	1,25	1,875	1,625	1,375	1,5	1,25	1,25	1,625
EG Médico	80	75	45	70	40	40	40	20	.	60
EG Enfermo	80	80	30	70	50	60	40	20	20	60
DAS28	6,611	7,105	4,26	.	4,05	3,64	4,36	2,77	3,63	4,59
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	18.11.2004	23.12.2004	19.01.2005	16.02.2005	16.03.2005	13.04.2005	12.05.2005	29.06.2005	04.08.2005	21.09.2005
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
VSG	19	16	23	23	19	19	26	16	21	24
PCR	0,18	0,17	0,38	0,2	0,07	0,09	0,3	0,13	0,3	0,24
NAD	.	2	1	2	2	3	0	1	2	.
NAT	.	4	5	4	4	3	2	4	0	.
HAQ	.	1,5	1,5	1,5	1,625	1,5	1,5	1,25	1,625	.
EG Médico	.	50	50	40	70	50	35	50	40	.
EG Enfermo	.	70	60	70	80	60	50	60	40	.
DAS28	.	4,27	4,22	4,53	4,53	4,36	3,38	3,9	3,48	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	02.11.2005	22.12.2005	08.02.2006	26.04.2006	14.06.2006	09.08.2006	04.10.2006	29.11.2006	17.01.2007	.
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	.
VSG	23	17	24	39	29	11	20	25	13	.
PCR	0,21	0,28	0,56	0,37	0,29	0,16	0,19	0,25	0,19	.
NAD	2	0	0	8	2	1	3	3	0	.
NAT	2	2	2	6	7	2	4	4	2	.
HAQ	1,75	1,75	1,375	2	.	1,75	1,625	1,25	.	.
EG Médico
EG Enfermo	70	70	60	80	70	50	70	10	30	.
DAS28	4,36	3,36	3,46	5,95	4,87	3,33	4,61	3,92	2,61	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
04/08/2005	19			29			4			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
35	2 (SI INICIALMENTE)			54,4			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	1998			09/08/2002			4,7			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	09.08.2002	23.08.2002	17.09.2002	14.11.2002	07.01.2003	27.02.2003	28.04.2003	16.06.2003	13.08.2003	08.10.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	300	200	200	200
VSG	37	21	19	19	20	18	37	27	35	31
PCR	2	0,25	0,24	0,42	0,47	0,48	0,76	1,11	0,89	1,09
NAD	14	5	.	3	1	1	3	1	2	.
NAT	16	6	.	4	5	3	5	4	4	.
HAQ	2	1,325	1,375	1,25	1,5	1,75	2	1,625	1,5	.
EG Médico	65	60	.	35	60	35	50	40	40	.
EG Enfermo	100	70	60	60	60	70	90	90	50	.
DAS28	7,143	5,049	.	4,43	4,12	4,05	5,38	4,69	4,54	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	03.12.2003	11.02.2004	07.04.2004	02.06.2004	15.07.2004	05.08.2004	02.09.2004	07.10.2004	18.11.2004	29.12.2004
Dosis (mg)	200	200	200	250	250	250	250	250	250	250
VSG	31	47	48	54	43	40	34	27	35	39
PCR	0,79	0,47	1,62	3,74	1,33	1,14	0,66	0,44	0,64	1,34
NAD	0	3	9	4	7	0	0	.	.	9
NAT	3	2	10	7	13	1	1	.	.	11
HAQ	1,875	1,625	1,875	2,25	2,375	1,875	1,75	.	.	2
EG Médico	30	50	45	50	60	40	35	.	.	50
EG Enfermo	70	70	80	100	100	50	60	.	.	80
DAS28	3,87	5,04	6,4	6,05	6,52	3,56	3,59	.	.	6,29
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	10.02.2005	30.03.2005	04.05.2005	29.06.2005
Dosis (mg)	250	250	250	250
VSG	66	47	40	55
PCR	2,31	1,94	1,12	2,5
NAD	6	7	2	4
NAT	6	4	8	7
HAQ	2,25	2	2	2
EG Médico	50	.	50	40
EG Enfermo	90	80	50	80
DAS28	6,25	5,86	4,87	5,79
RAM	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
29/06/2005	34			24			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
36		0 (NO)			41,9			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1985			27/10/2000			15,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	27.10.2000	09.11.2000	05.12.2000	29.01.2001	27.03.2001	07.05.2001	15.06.2001	.	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	.	.	.
VSG	56	22	25	95	86	74	65	.	.	.
PCR	3,5	0,3	0,7	8,2	6,1	7,6	3,2	.	.	.
NAD	4	0	0	8	10	1	0	.	.	.
NAT	6	11	1	8	8	7	5	.	.	.
HAQ	2,5	1,125	1	2,375	2,75	1,75	1,125	.	.	.
EG Médico	20	30	.	.	.
EG Enfermo	70	20	30	80	100	20	50	.	.	.
DAS28	5,604	3,372	2,95	6,68	7,08	4,59	4,25	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	2	1	.	.	.
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
15/06/2001		8			7			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
37		0 (NO)			58,5			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1999			04/12/2002			4,0		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	04.12.2002	18.12.2002	22.01.2003	20.03.2003	15.05.2003
Dosis (mg)	150	150	150	150	150
VSG	12	9	16	9	32
PCR	0,2	0,05	0,14	0,05	0,31
NAD	2	1	0	0	1
NAT	2	5	2	3	2
HAQ	1,625	1,625	1,625	1,5	1,375
EG Médico	60	50	40	40	40
EG Enfermo	30	30	50	50	80
DAS28	3,347	3,144	3,04	2,72	4,5
RAM	0	0	0	0	3
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
15/05/2003		5			5			4		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
38		0 (NO)			44,2			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1997			23/10/2001			4,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	23.10.2001	07.11.2001	04.12.2001	28.01.2002	11.03.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200
VSG	22	14	9	26	19
PCR	1,8	0,3	0,6	1,73	1,31
NAD	15	16	17	15	18
NAT	17	16	14	15	17
HAQ	1,875	2,125	1,5	1,625	1,5
EG Médico	70	50	65	75	80
EG Enfermo	60	50	50	70	50
DAS28	6,327	5,907	5,59	6,51	6,29
RAM	0	0	0	0	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFLIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
11/03/2002		5			5			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
39		2 (SI INICIALMENTE)			58,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		2003			21/10/2004			1,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	21.10.2004	02.11.2004	30.11.2004	25.01.2005	15.03.2005	26.04.2005	07.06.2005	12.07.2005	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	400	400	.	.
VSG	37	19	19	24	31	31	44	48	.	.
PCR	0,78	0,31	0,1	0,14	0,25	0,49	0,85	1,12	.	.
NAD	15	6	5	2	10	.	.	13	.	.
NAT	17	9	5	4	6	.	.	10	.	.
HAQ	2	1	1,75	1,625	2,625	.	.	2,625	.	.
EG Médico	70	40	35	30	65
EG Enfermo	80	50	30	30	80	.	.	100	.	.
DAS28	6,971	4,973	4,36	4	5,98	.	.	7,01	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	.	.
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
12/07/2005		9			8			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
40		2 (SI INICIALMENTE)			65,7			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1976			15/03/2000			24,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	15.03.2000	30.03.2000	25.04.2000	20.06.2000	16.08.2000	11.10.2000	05.12.2000	30.01.2001	27.03.2001	22.05.2001
Dosis (mg)	156	156	156	156	200	200	200	200	200	200
VSG	20	10	10	.	9	9	8	11	10	11
PCR	10	.	.	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1
NAD	.	.	4	6	.	6	5	9	0	1
NAT	.	.	3	6	.	2	5	6	1	1
HAQ	2,125	.	1,375	1,625	.	1,5	1,75	2,375	2,125	1,875
EG Médico	.	.	40	70	.	.	40	.	.	80
EG Enfermo	.	.	40	20	.	60	50	60	50	80
DAS28	.	.	3,78	.	.	4,15	4,03	4,88	2,59	3,64
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	17.07.2001	11.09.2001	06.11.2001	10.01.2002	28.02.2002	25.04.2002	21.06.2002	13.08.2002	10.10.2002	20.12.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	175
VSG	9	10	9	12	14	11	13	.	14	15
PCR	0,1	0,1	0,1	0,11	0,06	0,04	0,04	0,18	0,09	0,12
NAD	7	0	7	0	5	0	4	1	3	8
NAT	2	0	2	0	1	0	3	0	0	3
HAQ	2,125	1,5	1,5	2,375	1,75	1,625	1,5	1,5	1,5	1,75
EG Médico	30	50	30	20	25	25	40	25	30	40
EG Enfermo	30	60	50	70	60	70	60	70	70	70
DAS28	3,84	2,45	4,12	2,72	4,22	2,66	4,24	.	3,8	4,94
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	14.02.2003	10.04.2003	05.06.2003	31.07.2003	25.09.2003	14.11.2003	08.01.2004	04.03.2004	28.04.2004	30.06.2004
Dosis (mg)	175	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	8	20	20	23	12	20	16	16	31	24
PCR	0,11	0,16	0,09	0,62	0,15	0,11	0,1	0,09	0,24	0,12
NAD	7	2	0	0	.	0	2	0	0	2
NAT	2	5	0	0	.	1	2	2	0	2
HAQ	1,625	1,75	1,5	2	.	1,625	1,5	1,5	1,625	1,75
EG Médico	40	35	.	20	.	40	40	25	20	35
EG Enfermo	70	80	70	80	.	50	50	50	60	70
DAS28	4,31	4,64	3,08	3,31	.	3,08	3,83	3,04	3,24	4,39
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
25/05/2005		62			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
41	1 (SI)			60,3			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	2000			10/07/2003			3,6			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	10.07.2003	24.07.2003	21.08.2003	16.10.2003	10.12.2003	05.02.2004	01.04.2004	27.05.2004	22.07.2004	16.09.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	32	14	18	19	11	15	10	14	10	.
PCR	0,52	0,17	0,35	0,34	0,35	0,47	0,21	0,23	0,28	.
NAD	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0
NAT	8	7	4	7	0	6	4	5	6	0
HAQ	0,875	0,5	0,875	0,75	1	0,375	1,25	0,625	0,75	1
EG Médico	45	30	30	30	30	30	30	35	40	.
EG Enfermo	50	0	30	40	30	30	40	50	50	50
DAS28	3,918	2,588	3	3,36	2,1	3	3,29	3,97	3,97	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	10.11.2004	12.01.2005	09.03.2005	05.05.2005	30.06.2005	25.08.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200
VSG	10	23	14	13	15	20
PCR	0,23	0,29	0,18	0,17	.	0,48
NAD	6	0	2	1	2	0
NAT	2	4	8	5	2	1
HAQ	0,5	0,625	0,875	0,875	1	0,625
EG Médico	35	30	40	35	20	30
EG Enfermo	40	30	60	50	50	70
DAS28	3,94	3,17	4,27	3,68	3,78	3,36
RAM	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFLIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
25/08/2005	25			16			4			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
42		1 (SI)			35,3			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1998			05/04/2000			2,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	05.04.2000	20.04.2000	16.05.2000	12.07.2000	06.09.2000	25.10.2000	04.12.2000	.	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	.	.	.
VSG	26	.	8	11	11	25	23	.	.	.
PCR	0,5	.	0,6	0,6	0,6	2,2	2,2	.	.	.
NAD	23	.	.	1	9	11	21	.	.	.
NAT	18	.	.	3	3	5	16	.	.	.
HAQ	1,5	.	.	0,875	1,375	1,875	1,75	.	.	.
EG Médico	.	.	.	5	.	.	6,5	.	.	.
EG Enfermo	.	.	.	1	7	9	7	.	.	.
DAS28	.	.	.	2,74	3,94	4,86	5,98	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	1	.	.	.
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
04/12/2000		8			7			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
43		2 (SI INICIALMENTE)			60,2			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1990			28/04/2000			10,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	28.04.2000	12.05.2000	08.06.2000	08.08.2000	29.09.2000	24.11.2000	12.01.2001	02.03.2001	20.04.2001	15.06.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	61	.	38	49	51	40	40	56	48	51
PCR	5,9	.	1,2	1,9	1,4	0,7	0,9	1,6	1,4	1
NAD	.	.	5	3	.	2	11	9	12	0
NAT	.	.	0	10	.	4	9	7	6	0
HAQ	2	.	1,75	2	1,5	1,625	1	1,75	1,75	1,875
EG Médico	.	.	40	50	10
EG Enfermo	60	.	45	60	100	30	50	70	50	15
DAS28	.	.	4,43	5,42	.	4,35	5,98	6,22	6,04	2,96
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	10.08.2001	05.10.2001	30.11.2001	10.01.2002	22.02.2002	04.04.2002	17.05.2002	27.06.2002	08.08.2002	20.09.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	57	60	50	71	65	47	60	65	70	65
PCR	.	1,2	1,1	2,2	1,67	0,82	1,41	2,45	.	1,13
NAD	4	1	5	3	4	0	2	1	2	.
NAT	3	0	4	3	4	0	4	3	3	.
HAQ	1,375	1,75	1,875	1,75	1,5	1,625	2	1,875	1,75	1,75
EG Médico	30	35	50	30	40	20	40	30	20	.
EG Enfermo	30	40	80	50	40	20	50	40	20	.
DAS28	4,86	3,99	5,67	5,14	5,16	2,98	4,92	4,53	4,53	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	15.11.2002	26.12.2002	07.02.2003	28.03.2003	16.05.2003	26.06.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	300
VSG	74	69	76	70	63	59
PCR	3,08	3,18	2,1	5,73	4,77	2,67
NAD	3	2	1	2	7	5
NAT	4	0	2	12	5	7
HAQ	2,125	2,25	2,125	2,125	2,375	2,25
EG Médico	60	20	40	70	.	65
EG Enfermo	80	50	50	80	90	50
DAS28	5,74	4,46	4,69	5,86	6,27	5,55
RAM	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
26/06/2003		38			26			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
44	0 (NO)			56,0			2			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1988			12/03/2002			14,3			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	12.03.2002	26.03.2002	23.04.2002	21.06.2002	23.08.2002	18.10.2002	18.12.2002	13.02.2003	10.04.2003	05.06.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	220	220	220
VSG	9	13	26	21	16	18	15	14	29	16
PCR	1,13	0,05	0,27	0,2	0,13	0,68	0,54	0,27	0,37	0,17
NAD	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
NAT	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
HAQ	0	0	0	0	0,125	0,125	0,125	0,375	0	0
EG Médico	0	0	0	10	10	25	30	30	30	0
EG Enfermo	0	0	0	0	0	50	30	50	40	0
DAS28	1,538	1,795	2,28	2,13	1,94	3,56	3,16	3,39	3,76	1,94
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	31.07.2003	25.09.2003	14.11.2003	08.01.2004
Dosis (mg)	200	220	220	220
VSG	11	9	30	18
PCR	0,33	0,33	0,2	0,4
NAD	0	.	0	2
NAT	0	.	1	1
HAQ	0	.	0,125	0
EG Médico	10	.	10	30
EG Enfermo	0	.	30	20
DAS28	1,68	.	3,08	3,38
RAM	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
08/01/2004	22			14			4			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
45		1 (SI)			51,1			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		2000			24/07/2001			1,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	24.07.2001	07.08.2001	04.09.2001	30.10.2001	21.12.2001	15.02.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200
VSG	25	14	57	80	44	23
PCR	0,8	0,1	1,4	3,5	2,7	0,34
NAD	28	2	.	25	3	0
NAT	20	2	.	23	8	3
HAQ	2,75	1	3	3	2,625	2,5
EG Médico	90	15	90	90	65	30
EG Enfermo	70	0	100	100	60	70
DAS28	7,449	3,035	.	8,61	5,25	3,66
RAM	0	0	1	1	1	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
15/02/2002		7			6			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
46		2 (SI INICIALMENTE)			43,7			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1995			14/02/2001			6,2		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	14.02.2001	28.02.2001	28.03.2001	22.05.2001	16.07.2001	10.09.2001	05.11.2001	28.12.2001	22.02.2002	19.04.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	38	25	18	26	.	17	17	16	23	35
PCR	2,1	0,8	0,6	1,6	0,4	0,4	0,6	0,5	0,85	2,52
NAD	7	10	3	8	2	0	2	0	6	3
NAT	15	10	6	5	6	18	1	0	2	4
HAQ	2,125	1,875	1,375	1,75	0,625	0,625	0,5	0,375	1,625	0,625
EG Médico	.	.	.	70	20	.	25	20	40	35
EG Enfermo	90	50	60	70	50	60	60	70	80	50
DAS28	6,372	5,61	4,52	5,47	.	4,01	3,9	2,92	5,08	4,72
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	19.06.2002	12.08.2002	24.09.2002	07.11.2002	02.01.2003	27.02.2003	30.04.2003	27.06.2003	22.08.2003	17.10.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	40	39	36	36	47	16	43	43	59	50
PCR	1,14	3,39	1,89	2,86	3,03	0,74	0,94	1,31	1,99	1,56
NAD	6	2	.	4	7	5	0	4	1	1
NAT	9	9	.	4	3	6	1	5	5	4
HAQ	0,75	0,625	0,625	0,5	1,625	0,75	0,625	0,625	0,75	0,875
EG Médico	50	70	.	45	50	35	35	55	45	40
EG Enfermo	50	70	.	60	80	40	30	70	50	50
DAS28	5,49	5,18	.	5,03	5,78	4,44	3,33	5,36	4,74	4,56
RAM	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	12.12.2003	05.02.2004
Dosis (mg)	200	200
VSG	32	38
PCR	1,06	1,14
NAD	2	2
NAT	4	5
HAQ	0,5	0,75
EG Médico	30	50
EG Enfermo	60	70
DAS28	4,62	4,94
RAM	0	1
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
05/02/2004		36			22			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
47		2 (SI INICIALMENTE)			46,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1982			14/06/2000			18,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	14.06.2000	28.06.2000	26.07.2000	20.09.2000	27.11.2000	05.01.2001	19.02.2001	02.04.2001	15.05.2001	26.06.2001
Dosis (mg)	180	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	16	29	18	25	23	19	17	22	.	137
PCR	0,3	1	2,7	0,3	0,2	0,2	0,3	0,7	0,5	4,8
NAD	22	.	15	12	13	.	8	1	7	18
NAT	8	.	1	7	0	.	2	1	7	8
HAQ	1,375	1,375	1,375	1,625	1,375	1,5	1,75	1,5	1,625	2,125
EG Médico	60	.	60	80	70	.	.	.	40	80
EG Enfermo	60	70	50	70	50	50	60	60	55	80
DAS28	6,199	.	5,17	5,91	4,91	.	4,8	3,84	.	7,73
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	07.08.2001	28.09.2001	30.10.2001	11.12.2001	22.01.2002	05.03.2002	16.04.2002	30.05.2002	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	.	.
VSG	48	32	54	21	20	24	18	23	.	.
PCR	4,1	2,1	6,7	0,1	0,3	0,74	0,2	0,42	.	.
NAD	28	.	27	4	5	3	12	16	.	.
NAT	12	.	13	1	2	1	3	9	.	.
HAQ	2,25	.	1,625	1,5	1,5	1,5	2	1,5	.	.
EG Médico	85	.	80	40	40	60	65	75	.	.
EG Enfermo	80	.	80	60	60	70	70	70	.	.
DAS28	7,76	.	7,83	4,37	4,59	4,45	5,43	6,25	.	.
RAM	0	0	3	0	0	0	0	0	.	.
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
30/05/2002		23			18			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
48		0 (NO)			51,1			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1984			10/05/2001			17,4		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	10.05.2001	23.05.2001	21.06.2001	10.08.2001	24.09.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200
VSG	29	18	53	39	85
PCR	0,6	0,5	3,9	1	4,7
NAD	10	2	7	4	24
NAT	19	13	11	14	22
HAQ	1,875	1,5	1	1	1,75
EG Médico	70	40	40	30
EG Enfermo	50	40	50	50	70
DAS28	6,048	4,385	5,89	5,43	8,15
RAM	0	0	0	0	1
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFLIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
24/09/2001		4			5			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
49		1 (SI)			40,5			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1998			18/07/2001			3,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	18.07.2001	31.07.2001	29.08.2001	05.10.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200
VSG	48	38	35	36
PCR	2	1,9	1,9	1,3
NAD	2	4	0	2
NAT	2	4	5	2
HAQ	1,875	1	1	1,125
EG Médico	35	.	15	20
EG Enfermo	50	70	60	60
DAS28	4,598	5,206	3,95	4,54
RAM	0	0	1	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
05/10/2001		3			4			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
50		1 (SI)			51,1			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1985			21/06/2001			16,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	21.06.2001	05.07.2001	02.08.2001	26.09.2001	22.11.2001	16.01.2002	13.03.2002	.	.	.
Dosis (mg)	200	255	255	300	300	300	300	.	.	.
VSG	48	55	33	59	40	53	39	.	.	.
PCR	3,4	7	1,4	3,5	1,5	2,43	1,41	.	.	.
NAD	23	11	1	.	8	13	18	.	.	.
NAT	13	11	10	.	11	12	13	.	.	.
HAQ	2,375	1,375	1,25	.	1,125	1,375	1,625	.	.	.
EG Médico	60	40	30	.	60	65	70	.	.	.
EG Enfermo	80	40	40	70	60	40	70	.	.	.
DAS28	7,525	6,151	4,45	.	5,93	6,33	6,93	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	1	1	.	.	.
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
13/03/2002		9			7			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
51		0 (NO)			47,9			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1998			03/10/2001			3,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	03.10.2001	18.10.2001	16.11.2001	11.01.2002	25.02.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200
VSG	52	39	66	74	82
PCR	2,4	2,5	1,9	4,1	4,7
NAD	11	5	6	12	16
NAT	7	5	5	10	12
HAQ	1,875	1,125	1,5	1,625	2
EG Médico	65	30	40	70	80
EG Enfermo	50	30	30	80	80
DAS28	6,064	4,863	5,35	6,96	7,41
RAM	0	0	1	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
25/02/2002		4			5			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
52		1 (SI)			67,8			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1983			12/02/2003			20,2		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	12.02.2003	26.02.2003	26.03.2003	21.05.2003	31.03.2004	15.06.2004	06.08.2004	29.09.2004	11.11.2004	23.12.2004
Dosis (mg)	200	200	230	230	200	200	200	200	200	200
VSG	90	55	66	72	64	54	46	81	40	80
PCR	.	0,94	2,28	6,98	.	1,81	1,81	6,34	1,14	7,71
NAD	4	0	0	1	0	0	3	.	0	0
NAT	3	2	2	1	5	3	10	.	6	9
HAQ	2,125	1,875	1,875	2,125	2,5	1,75	2	.	2,125	2,125
EG Médico	50	30	30	40	45	20	30	.	40	30
EG Enfermo	50	30	30	70	50	30	10	.	30	30
DAS28	5,455	3,621	3,75	4,81	4,24	3,7	4,68	.	3,69	4,33
RAM	0	0	0	0	0	1	2	2	0	2
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	03.02.2005	17.03.2005	28.04.2005	15.06.2005	27.07.2005	07.09.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200
VSG	53	30	43	46	64	67
PCR	5,01	0,52	1,72	1,04	4,14	4,67
NAD	0	0	0	0	0	0
NAT	4	0	0	0	0	0
HAQ	1,75	2	2,75	2,125	1,5	2,25
EG Médico	35	20	20	25	50	20
EG Enfermo	0	0	0	0	50	0
DAS28	3,34	2,38	2,63	2,68	3,61	2,94
RAM	2	0	0	0	0	12
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
07/09/2005		31			16			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
53		0 (NO)			41,4			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		2002			19/07/2002			0,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	19.07.2002	02.08.2002	30.08.2002	30.09.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200
VSG	56	44	77	66
PCR	3,23	5,74	7,86	3,92
NAD	3	1	21
NAT	8	5	8
HAQ	2,5	1,25	2,5
EG Médico	45	40	80
EG Enfermo	30	40	80
DAS28	5	4,395	7,52
RAM	0	1	0	1
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
30/09/2002		2			4			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
54		1 (SI)			61,3			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1989			26/06/2000			11,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	26.06.2000	10.07.2000	09.08.2000	02.10.2000	27.11.2000	04.01.2001	12.02.2001	.	.	.
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	.	.	.
VSG	48	23	54	.	59	55	65	.	.	.
PCR	9	1,5	7,9	.	8	5	8	.	.	.
NAD	15	0	2	0	.	.	7	.	.	.
NAT	22	24	16	24	.	.	17	.	.	.
HAQ	1,75	1,125	1,375	1	1,75	2,125	2,25	.	.	.
EG Médico	75	40	.	.	80
EG Enfermo	50	40	60	10	90	80	90	.	.	.
DAS28	6,892	4,127	5,54	.	.	.	6,82	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	2	.	.	.
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
13/02/2001		8			7			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
55	2 (SI INICIALMENTE)			60,8			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1975			05/10/2000			25,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	05.10.2000	19.10.2000	16.11.2000	08.02.2001	22.03.2001	14.05.2001	11.07.2001	05.09.2001	31.10.2001	27.12.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	98	68	55	86	89	99	100	99	87	100
PCR	5,1	0,3	0,4	4,4	4,2	0,8	0,8	3,5	1,1	0,6
NAD	0	0	0	11	2	0	2	.	0	1
NAT	4	6	0	10	10	8	10	.	2	2
HAQ	1,25	1,25	0,625	1,25	1,25	1,375	0,875	1	1,125	1,125
EG Médico	.	.	60	.	.	30	50	50	10	10
EG Enfermo	.	.	10	50	60	40	50	50	50	20
DAS28	.	.	2,95	6,56	5,66	4,57	5,6	.	4,22	4,46
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	22.02.2002	19.04.2002	19.06.2002	12.08.2002	10.10.2002	05.12.2002	30.01.2003	27.03.2003	21.05.2003	17.07.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	92	81	91	69	73	67	57	95	61	.
PCR	.	0,91	2,36	0,59	1,19	0,57	.	0,55	0,42	0,67
NAD	3	4	0	1	1	0	0	4	0	0
NAT	3	7	3	2	3	9	2	3	1	0
HAQ	1,25	1,5	1,125	1,125	1,125	1,25	1	1,125	1,125	1,125
EG Médico	25	35	40	20	30	50	20	40	40	20
EG Enfermo	50	30	50	40	50	50	40	50	50	40
DAS28	5,32	5,36	4,34	4,48	4,75	4,48	3,79	5,49	3,86	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	12.09.2003	07.11.2003	07.01.2004	05.03.2004	29.04.2004	30.06.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200
VSG	67	.	91	81	85	66
PCR	0,47	0,51	0,86	0,8	0,81	8,56
NAD	0	2	0	0	0	0
NAT	6	3	0	0	6	8
HAQ	1,375	1	1,125	1	1	2,375
EG Médico	50	30	30	20	25	70
EG Enfermo	50	50	40	30	60	10
DAS28	4,89	.	3,72	3,5	4,64	3,86
RAM	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
30/06/2004	44			26			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
56		0 (NO)			46,5			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1995			24/06/2000			5,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	24.06.2000	07.07.2000	04.08.2000	08.09.2000	06.10.2000	02.11.2000	15.12.2000	24.01.2001	20.02.2001	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	275	.
VSG	83	78	91	76	52	46	51	72	85	.
PCR	11,2	9,2	11,4	4,5	7,8	6,2	5,8	16,3	9,1	.
NAD	11	18	.	6	.	9	3	14	15	.
NAT	11	5	.	6	.	2	6	18	14	.
HAQ	1,5	1,75	1,75	2	.	1,375	1,5	2,25	1,75	.
EG Médico	80	6	6	.	9	.
EG Enfermo	70	90	9	8	.	4	5	7,5	7	.
DAS28	6,859	7,312	.	5,2	.	4,81	4,48	6,38	6,42	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	.
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
20/02/2001		8			9			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
57	1 (SI)			56,6			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
2	1993			11/02/2004			11,2			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	11.02.2004	25.02.2004	24.03.2004	26.05.2004	28.07.2004	15.09.2004	09.12.2004	05.05.2005	25.05.2005	22.06.2005
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
VSG	59	35	41	30	30	30	28	57	56	26
PCR	7,2	0,32	0,53	0,49	0,62	0,88	.	22,3	1,68	0,73
NAD	1	0	0	0	2	.	1	4	2	2
NAT	0	0	2	0	2	.	0	3	0	2
HAQ	2,125	1,75	1,75	1	1,25	2,25	1,625	2,125	1,75	1,75
EG Médico	40	40	40	30	50	.	20	.	35	45
EG Enfermo	90	60	20	80	90	40	30	.	80	80
DAS28	4,674	3,329	3,28	3,5	4,83	.	3,31	.	4,73	4,59
RAM	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	20.07.2005	17.08.2005	21.09.2005	19.10.2005	30.11.2005	11.01.2006	22.02.2006	05.04.2006	17.05.2006	28.06.2006
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	300	300	300	300	300
VSG	20	21	18	33	26	32	30	29	29	24
PCR	0,83	1,26	1,4	1,11	0,97	0,98	0,79	2,34	0,97	0,56
NAD	2	1	0	2	1	3	0	2	.	1
NAT	0	0	3	0	0	2	0	2	.	1
HAQ	1,625	1,625	.	1,375	1,375	1,125	1,375	1	1,125	1,25
EG Médico	50	40
EG Enfermo	70	70	.	90	50	70	70	80	60	50
DAS28	3,87	3,67	.	4,5	3,54	4,77	3,36	4,67	.	3,76
RAM	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	17.08.2006	05.10.2006	13.12.2006	01.02.2007	21.03.2007	09.05.2007	27.06.2007	22.08.2007	03.10.2007	29.11.2007
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
VSG	30	30	32	26	31	29	34	27	25	17
PCR	1,1	1,75	1,72	0,79	1,35	0,5	0,5	0,56	0,32	0,51
NAD	.	2	1	3	1	1	4	.	1	2
NAT	.	2	1	2	0	0	0	.	0	0
HAQ	1,625	1,625	2,5	1,5	1,875	1,875	1,5	.	.	1,875
EG Médico
EG Enfermo	65	80	80	90	80	75	50	.	.	70
DAS28	.	4,69	4,39	4,91	4,08	3,97	4,29	.	.	3,76
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
29/11/2007	45			30			0			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
58		0 (SI)			61,8			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1985			25/01/2002			17,1		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	25.01.2002	08.02.2002	08.03.2002	03.05.2002	05.07.2002	30.08.2002	31.10.2002	26.12.2002	20.02.2003	16.04.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	20	15	12	18	16	10	.	13	14	11
PCR	0,8	0,23	0,15	0,11	0,15	0,17	.	0,15	0,18	0,28
NAD	17	0	1	0	0	1	1	0	0	1
NAT	22	4	3	1	1	0	10	3	9	10
HAQ	2,125	1,375	0,75	1,25	1	1,125	0,875	0,75	0,875	1
EG Médico	75	35	10	10	20	10	35	20	35	40
EG Enfermo	70	20	0	0	40	0	0	10	0	40
DAS28	6,699	2,736	2,78	2,3	2,78	2,17	.	2,42	2,69	3,68
RAM	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	11.06.2003	06.08.2003	26.11.2003
Dosis (mg)	200	200	200
VSG	15	28	23
PCR	0,34	1,08	1,08
NAD	3	21	1
NAT	9	20	10
HAQ	0,75	1,125	0,75
EG Médico	65	70	50
EG Enfermo	80	90	50
DAS28	4,83	7,41	4,34
RAM	1	1	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
26/11/2003		22			12			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
59		1 (SI)			40,5			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		2000			23/11/2001			1,9		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón.	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	23.11.2001	07.12.2001	08.0120.02
Dosis (mg)	200	300	300
VSG	20	9	12
PCR	0,9	0,1	0,1
NAD	17	12	3
NAT	13	4	1
HAQ	2	2,125	2,375
EG Médico	80	80	50
EG Enfermo	60	50	70
DAS28	6,256	4,738	3,97
RAM	1	1	23
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
08/01/2002		2			3			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
60		2 (SI INICIALMENTE)			47,6			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1990			31/03/2000			10,3		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	31.03.2000	14.04.2000	18.05.2000	17.07.2000	29.09.2000	02.10.2000	17.11.2000	11.01.2001	02.03.2001	25.04.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	37	.	14	11	.	20	20	38	31	25
PCR	1,8	.	0,3	0,3	.	0,7	0,7	2,2	1,9	1,3
NAD	.	.	7	8	.	7	7	19	17	36
NAT	.	.	2	5	.	7	7	4	6	3
HAQ	2,75	.	1,875	1,75	2,375	1,75	1,85	2,25	2	2,5
EG Médico	60	.	.	.	90
EG Enfermo	.	.	60	60	100	90	80	90	60	90
DAS28	.	.	4,56	4,73	.	5,58	5,44	6,81	6,24	7,36
RAM	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	13.06.2001	01.08.2001	21.09.2001	08.11.2001	21.12.2001	28.02.2002	19.04.2002	.	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	255	.	.	.
VSG	21	26	30	30	34	42	22	.	.	.
PCR	0,9	1,2	1	0,9	1	1,5	0,48	.	.	.
NAD	11	19	.	12	2	14	3	.	.	.
NAT	2	4	.	3	3	5	2	.	.	.
HAQ	2,5	2,5	2,125	1,875	2,125	2,375	2,5	.	.	.
EG Médico	50	.	.	30	65	70	45	.	.	.
EG Enfermo	65	80	70	70	80	90	50	.	.	.
DAS28	5,29	6,4	.	5,79	4,87	6,6	4,23	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	2	3	.	.	.
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
19/04/2002		25			17			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
61		0 (NO)			49,2			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1992			28/08/2001			9,7		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	28.08.2001	11.09.2001	11.10.2001	05.12.2001	30.01.2002	27.03.2002	21.05.2002	18.07.2002	29.08.2002	16.10.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	60	29	46	25	34	75	68	54	45	66
PCR	1,8	0,1	0,2	0,1	0,22	2,02	0,92	0,7	0,74	1,59
NAD	1	1	1	1	0	5	0	1	2	1
NAT	7	4	6	5	7	5	4	7	3	7
HAQ	1,875	1,25	1,625	1,25	1,625	1,875	1,25	1,125	1,125	1,125
EG Médico	50	.	10	20	40	40	40	30	30	30
EG Enfermo	50	10	10	20	40	80	70	40	0	10
DAS28	4,867	3,617	4,07	3,72	3,77	6,02	4,49	4,65	3,94	4,37
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	12.12.2002	07.02.2003
Dosis (mg)	200	200
VSG	91	70
PCR	3,96	1,93
NAD	0	3
NAT	7	7
HAQ	1,375	1,25
EG Médico	45	35
EG Enfermo	70	40
DAS28	4,88	5,24
RAM	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
07/02/2003		18			12			4		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
62		0 (NO)			70,0			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1990			13/07/2000			10,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	13.07.2000	27.07.2000	24.08.2000	20.10.2000
Dosis (mg)	200	200	200	200
VSG	21	22	22	54
PCR	0,7	0,6	0,6	2,4
NAD	19	6	9
NAT	11	5	3
HAQ	2,375	2,375	2,25	2,3
EG Médico	90
EG Enfermo	100	90	70	100
DAS28	6,901	5,422	5,31
RAM	0	0	0	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
20/10/2000		3			4			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
63		1 (SI)			30,5			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1994			12/07/2000			6,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	12.07.2000	26.07.2000	23.08.2000	18.10.2000	13.12.2000	07.02.2001	04.04.2001	29.05.2001	10.07.2001	24.08.2001
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	31	12	17	17	18	24	33	41	32	39
PCR	0,9	1,7	0,2	0,3	0,2	0,8	0,8	0,3	0,3	0,3
NAD	28	19	26	24	24	27	25	25	22	11
NAT	14	8	1	11	11	14	14	18	12	9
HAQ	2,625	2,125	1,875	1,875	1,875	2	2,375	2,5	2,25	1,125
EG Médico	90	80	80	.	80	.	.	90	.	50
EG Enfermo	90	60	50	.	50	75	10	100	60	70
DAS28	7,67	5,81	5,82	.	6,4	7,23	7,12	7,99	6,86	6,24
RAM	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	02.10.2001	13.11.2001
Dosis (mg)	200	200
VSG	57	76
PCR	0,4	0,6
NAD	25	22
NAT	14	10
HAQ	2,125	2,5
EG Médico	80	80
EG Enfermo	80	90
DAS28	7,8	7,8
RAM	1	1
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
13/11/2001		16			12			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
64		1 (SI)			78,2			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1994			20/07/2001			7,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	20.07.2001	03.08.2001	31.08.2001	31.10.2001	25.01.2002	22.03.2002	17.05.2002	10.07.2002	29.08.2002	23.10.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	105	101	81	75	90	84	88	87	82	75
PCR	18	4,4	1,7	2,3	6	5,93	12,1	4,05	2,85	2,59
NAD	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
NAT	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
HAQ	2,625	1,875	1,75	1,875	2,5	2,375	2,25	2,375	2,375	2
EG Médico	85	.	10	10	30	20	20	10	0	20
EG Enfermo	70	50	10	10	20	20	0	0	0	0
DAS28	4,634	3,931	3,22	3,16	4,27	3,38	3,13	3,13	3,08	3,02
RAM	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	18.12.2002	13.02.2003	10.04.2003	05.06.2003	31.07.2003	25.09.2003	14.11.2003	07.01.2004	05.03.2004	06.05.2004
Dosis (mg)	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
VSG	78	57	83	87	92	75	86	98	96	94
PCR	14,4	1,19	4,57	5,36	3,46	3,6	4,24	5,64	7,17	4,48
NAD	0	0	0	0	0	.	0	0	0	0
NAT	0	0	0	0	0	.	0	0	0	0
HAQ	2,5	2,125	2	1,75	2	.	1,75	2,125	2,375	2,25
EG Médico	20	25	10	20	10	.	10	20	20	30
EG Enfermo	30	40	0	50	0	.	0	0	30	0
DAS28	3,47	3,39	3,09	3,83	3,17	.	3,12	3,21	3,62	3,18
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	18.12.2002	13.02.2003	10.04.2003	05.06.2003	31.07.2003	25.09.2003	14.11.2003	07.01.2004	05.03.2004	06.05.2004
Dosis (mg)	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
VSG	78	57	83	87	92	75	86	98	96	94
PCR	14,4	1,19	4,57	5,36	3,46	3,6	4,24	5,64	7,17	4,48
NAD	0	0	0	0	0	.	0	0	0	0
NAT	0	0	0	0	0	.	0	0	0	0
HAQ	2,5	2,125	2	1,75	2	.	1,75	2,125	2,375	2,25
EG Médico	20	25	10	20	10	.	10	20	20	30
EG Enfermo	30	40	0	50	0	.	0	0	30	0
DAS28	3,47	3,39	3,09	3,83	3,17	.	3,12	3,21	3,62	3,18
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
21/12/2005		53			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
65		0 (NO)			62,4			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1986			08/08/2002			16,7		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	08.08.2002	22.08.2002	26.09.2002	21.11.2002	17.01.2003	12.03.2003	08.05.2003	.	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	175	175	175	200	.	.	.
VSG	22	10	11	10	12	10	12	.	.	.
PCR	0,33	0,06	0,06	0,08	0,15	0,27	0,23	.	.	.
NAD	5	5	.	1	1	0	4	.	.	.
NAT	4	2	.	0	0	1	4	.	.	.
HAQ	2,25	2	0,875	1,5	1,875	1,625	2,125	.	.	.
EG Médico	70	70	.	30	50	50	60	.	.	.
EG Enfermo	80	80	70	60	80	30	90	.	.	.
DAS28	5,096	4,38	.	3,01	3,42	2,31	4,68	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	.	.	.
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
08/05/2003		9			7			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
66		0 (NO)			53,4			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1984			04/06/2001			17,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	04.06.2001	20.06.2001	17.07.2001	07.09.2001	06.11.2001	11.01.2002	11.03.2002	19.04.2002	.	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	.	.
VSG	44	21	40	67	49	61	61	56	.	.
PCR	.	0,2	0,6	1,3	0,9	1,72	1,9	1,54	.	.
NAD	12	10	0	3	0	10	10	0	.	.
NAT	10	8	2	8	1	4	6	3	.	.
HAQ	1,875	1,5	1	1,75	1,25	1	1,5	1,375	.	.
EG Médico	30	20	20	.	20	55	60	35	.	.
EG Enfermo	30	20	20	30	30	70	60	70	.	.
DAS28	5,894	4,974	3,26	5,13	3,42	6,19	6,17	4,28	.	.
RAM	0	0	0	0	0	2	0	1	.	.
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
19/04/2002		10			8			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
67	1 (SI)			36,5			1			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	2001			30/10/2002			1,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	30.10.2002	14.11.2002	11.12.2002	15.01.2003	12.02.2003	12.03.2003	09.04.2003	07.05.2003	04.06.2003	03.07.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	96	77	90	94	59	60	74	54	58	47
PCR	5,52	0,62	1,46	3,12	0,25	1,02	1,07	0,83	0,32	0,18
NAD	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0
NAT	17	5	9	3	5	4	5	2	2	0
HAQ	1,875	1	1	1,75	1	1	1	1	1	0,875
EG Médico	70	45	40	50	25	40	40	35	55	30
EG Enfermo	50	40	30	30	20	20	20	20	20	20
DAS28	6,531	4,787	4,41	4,09	3,76	3,71	3,92	3,47	3,52	2,98
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	30.07.2003	03.09.2003	08.10.2003	13.11.2003	18.12.2003	21.01.2004	26.02.2004	01.04.2004	12.05.2004	30.06.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	38	35	77	52	56	61	25	49	30	28
PCR	0,76	0,34	2,54	0,63	4,15	0,56	0,1	0,24	0,25	0,15
NAD	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
NAT	0	0	5	5	5	0	2	0	1	1
HAQ	0,625	1	.	1	0,875	1	1	0,75	1	0,375
EG Médico	30	30	40	40	40	30	30	20	30	30
EG Enfermo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
DAS28	2,83	2,77	3,95	3,67	5,1	3,16	2,93	3	2,94	2,89
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	11.08.2004	22.09.2004	04.11.2004	23.12.2004	10.02.2005	31.03.2005	26.05.2005	14.07.2005	01.09.2005	20.10.2005
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
VSG	25	27	20	28	34	43	28	33	26	33
PCR	0,09	0,08	0,13	0,15	0,07	0,43	0,09	0,3	0,15	0,27
NAD	0	.	1	0	0	0	0	0	0	0
NAT	0	.	2	0	0	0	0	0	0	0
HAQ	0,75	0,75	0,75	0,625	0,875	0,625	0,5	0,75	0,75	0,75
EG Médico	20	.	20	20	20	.	20	20	20	.
EG Enfermo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
DAS28	3,65	.	3,33	2,61	2,75	2,91	2,61	2,73	2,56	2,73
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
20/10/2005	36			30			0			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
68		1 (SI)			50,5			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1993			11/06/2003			10,5		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	11.06.2003	01.07.2003	30.07.2003	24.09.2003	07.11.2003	14.01.2004	18.03.2004	05.05.2004	30.06.2004	25.08.2004
Dosis (mg)	200	200	200	200	250	300	300	300	300	300
VSG	59	36	35	50	47	52	50	45	42	.
PCR	1,62	0,59	1,31	.	1,65	1,52	2,29	1,15	.	1,4
NAD	6	0	0	.	0	1	1	0	0	0
NAT	5	1	0	.	0	1	0	0	0	0
HAQ	1,75	1,5	0,75	.	1,25	1,125	1,25	1,375	1,5	1,75
EG Médico	40	30	10	.	40	35	35	30	40	30
EG Enfermo	80	50	20	.	40	50	70	50	50	50
DAS28	5,972	3,488	2,77	.	3,26	4,31	4,28	3,36	3,32	.
RAM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	20.10.2004	15.12.2004	09.02.2005	06.04.2005	02.06.2005	27.07.2005	09.09.2005	20.10.2005	01.12.2005	12.01.2006
Dosis (mg)	300	300	300	300	400	400	450	450	450	450
VSG	45	42	55	53	45	49	55	39	40	50
PCR	0,69	0,69	2,07	0,56	0,72	1,1	1,53	1,11	1,04	1,73
NAD	0	0	0	0	0	0	1	2	4	1
NAT	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
HAQ	1,25	1,25	1,375	1,5	1,75	1,625	1,5	1,25	1,5	1,125
EG Médico	30	20	40	30	35	50	35	20	.	.
EG Enfermo	40	40	50	60	70	70	70	50	30	30
DAS28	3,22	3,18	3,51	3,62	3,64	3,7	4,35	4,06	4,4	3,72
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	23.02.2006	06.04.2006	22.05.2006	29.06.2006	27.07.2006	23.08.2006	20.09.2006	.	.	.
Dosis (mg)	450	450	450	450	450	450	200	.	.	.
VSG	57	42	56	53	47	53	57	.	.	.
PCR	3,99	1,69	2,64	1,44	1,27	4,15	3,87	.	.	.
NAD	.	5	1	3	1	1	0	.	.	.
NAT	.	3	1	2	1	1	0	.	.	.
HAQ	.	1,375	1,375	1,5	1,5	1,375	1	.	.	.
EG Médico
EG Enfermo	.	70	.	80	40	30	70	.	.	.
DAS28	.	5,33	.	5,27	4,1	4,04	3,81	.	.	.
RAM	0	0	0	0	0	0	2	.	.	.
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
20/09/2006		39			27			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
69		1 (SI)			57,3			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1957			29/11/2000			43,9		
DATOS RECOGIDOS EN CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	29.11.2000	11.12.2000	08.01.2001	05.03.2001	02.05.2001	26.06.2001	21.08.2001	15.10.2001	11.12.2001	06.06.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	230	230	300	300	300	300
VSG	21	14	14	26	26	26	18	29	29	26
PCR	0,4	0,2	0,3	0,5	0,4	0,7	0,3	0,1	0,9	0,62
NAD	20	12	.	4	3	2	3	2	6	0
NAT	6	6	.	8	1	4	2	0	2	0
HAQ	1,125	1,125	1,125	1,375	1,25	2,375	1,375	1,25	2,375	0,875
EG Médico	.	75	.	.	60	90	35	10	40	20
EG Enfermo	60	30	30	40	70	80	80	50	100	60
DAS28	6,161	4,893	.	4,75	4,51	4,75	4,51	3,85	5,52	3,12
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	01.08.2002	30.09.2002	21.11.2002	17.01.2003	12.03.2003	07.05.2003	04.07.2003	04.09.2003	30.10.2003	22.12.2003
Dosis (mg)	300	300	250	250	250	250	250	250	250	250
VSG	30	21	21	18	.	16	59	39	40	25
PCR	1,9	0,52	0,43	0,49	.	0,32	0,65	.	0,73	0,33
NAD	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0
NAT	1	0	0	2	0	1	0	0	6	4
HAQ	2,25	2,125	1,625	1,75	1,375	1,375	1,625	1,625	1,5	1,75
EG Médico	30	70	30	30	30	30	30	30	60	40
EG Enfermo	70	70	30	50	20	50	30	80	60	50
DAS28	4,2	3,11	2,55	3,68	.	2,92	3,27	4,48	4,67	3,51
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	19.02.2004	01.04.2004	27.05.2004	22.07.2004	16.09.2004	11.11.2004	29.12.2004	23.02.2005	20.04.2005	15.06.2005
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	300	300
VSG	29	29	31	64	19	17	55	59	37	46
PCR	0,49	0,39	0,54	2,79	0,46	0,26	1,66	0,96	0,82	0,71
NAD	1	0	0	5	3	2	3	4	4	3
NAT	0	1	7	1	1	2	2	2	5	3
HAQ	1,5	1,25	1,375	1,5	1,5	1,25	2,25	2,125	1,75	1,5
EG Médico	20	20	40	40	.	40	45	50	35	35
EG Enfermo	30	20	40	70	70	40	80	90	80	70
DAS28	3,34	2,92	3,7	5,42	4,29	3,73	5,29	5,63	5,39	5,11
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
15/06/2005		55			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
70		1 (SI)			75,7			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1980			15/11/2001			21,9		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	15.11.2001	29.11.2001	26.12.2001	15.03.2002	08.05.2002	03.07.2002	11.09.2002	06.11.2002	02.01.2003	.
Dosis (mg)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	.
VSG	22	19	18	31	22	36	39	52	52	.
PCR	0,2	0,1	0,1	0,2	0,19	0,43	0,41	0,76	0,76	.
NAD	4	2	1	0	1	1	.	6	2	.
NAT	5	5	3	4	3	4	.	3	2	.
HAQ	2,125	2	2,125	0,75	0,75	1,125	0,875	1,125	1	.
EG Médico	45	30	40	20	35	35	.	35	40	.
EG Enfermo	50	40	50	0	50	50	.	50	50	.
DAS28	4,61	4,039	3,77	2,96	3,91	4,33	.	5,32	4,65	.
RAM	0	1	1	0	0	1	0	0	2	.
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infiximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
02/01/2003		14			9			2		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
71		1 (SI)			61,1			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
2		1991			23/10/2000			9,8		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	23.10.2000	06.11.2000	01.12.2000	23.01.2001	23.03.2001	23.05.2001	13.07.2001	06.09.2001	30.10.2001	14.01.2002
Dosis (mg)	200	200	200	200	390	395	390	390	390	390
VSG	88	41	.	55	54	70	80	64	64	55
PCR	.	0,3	6,4	1,5	1,7	3,7	4,9	2	0,8	0,75
NAD	22	.	2	13	6	3	18	19	3	1
NAT	11	.	4	15	10	10	10	21	5	9
HAQ	1,75	1,5	1,375	1,625	2	2,25	1,625	.	1,375	1,75
EG Médico	90	.	70	.	.	80	45	50	20	50
EG Enfermo	70	40	40	60	70	100	60	30	30	50
DAS28	7,669	.	.	6,75	6,03	6,23	7,17	7,06	4,93	4,91
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha	11.03.2002	07.05.2002	09.07.2002	27.08.2002	22.10.2002	17.12.2002	11.02.2003	29.04.2003	17.06.2003	12.08.2003
Dosis (mg)	390	390	390	390	350	350	350	350	350	350
VSG	52	44	42	45	57	46	39	.	70	68
PCR	1,74	0,75	0,76	0,95	1,89	1,22	0,8	.	1,44	0,96
NAD	6	2	3	2	0	1	2	13	8	0
NAT	6	5	8	4	4	8	4	15	10	8
HAQ	1,375	1,375	1,125	1,625	1,625	1,5	1,375	1,875	2,125	1,375
EG Médico	30	25	35	60	40	50	40	65	40	40
EG Enfermo	30	20	50	60	30	40	30	70	30	20
DAS28	5,24	4,35	5,08	4,86	3,81	4,59	4,34	.	5,86	4,03
RAM	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha	07.10.2003	02.12.2003	27.01.2004	23.03.2004	18.05.2004	06.07.2004	31.08.2004	02.11.2004	15.12.2004	09.02.2005
Dosis (mg)	350	350	350	350	350	400	400	400	400	400
VSG	70	56	62	60	59	.	70	71	75	72
PCR	2,89	1,56	1,02	2,46	2,61	2,09	2,23	3,19	3,17	4,89
NAD	.	0	1	6	8	8	0	0	1	0
NAT	.	5	4	12	13	10	4	5	5	2
HAQ	.	1,625	1,875	1,75	1,625	0,875	1,5	1,125	1,125	1,5
EG Médico	.	40	40	70	50	40	30	40	20	20
EG Enfermo	.	40	50	80	80	0	30	0	20	20
DAS28	.	4	4,71	6,33	6,57	.	3,95	3,61	4,49	3,67
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
09/02/2005		52			30			0		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
72		0 (NO)			79,5			2		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1995			18/07/2000			5,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	18.07.2000	03.08.2000	29.08.2000	24.10.2000	19.11.2000	01.02.2001
Dosis (mg)	300	300	300	300	300	300
VSG	25	17	.	61	90	94
PCR	0,4	0,1	7,8	1,1	5,5	3,6
NAD	0	0	0	0	4	0
NAT	1	0	0	0	8	2
HAQ	0,375	0,25	0	0	0,25	0,125
EG Médico	40	20	.	70
EG Enfermo	50	20	50	50	90	30
DAS28	3,233	2,263	.	3,58	6,32	4
RAM	0	0	0	0	0	1
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
01/02/2001		7			6			2		

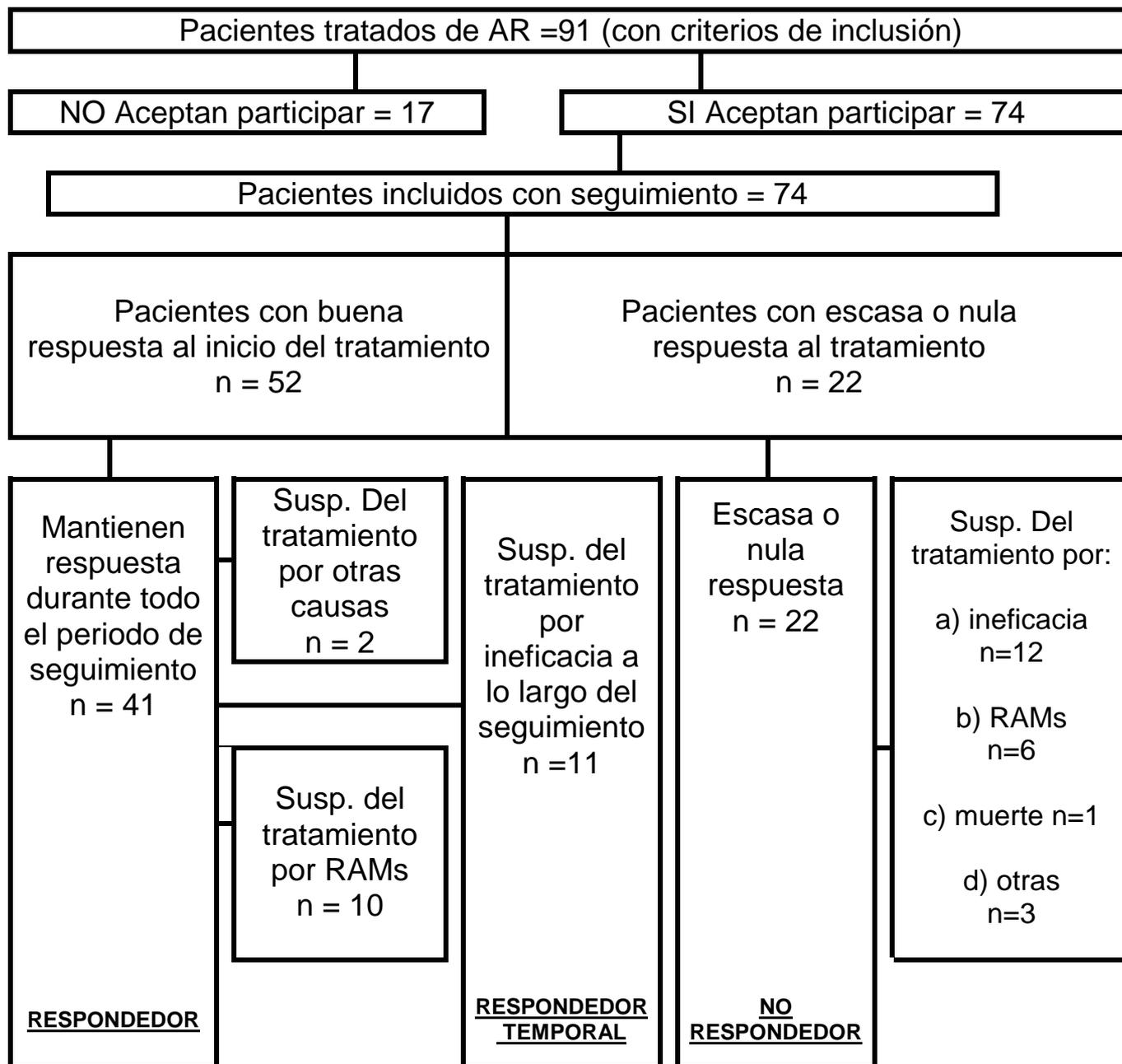
DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
73		0 (NO)			34,0			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1982			28/11/2002			20,9		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	28.11.2002	12.12.2002	09.01.2003	07.03.2003	30.04.2003
Dosis (mg)	200	200	200	65	200
VSG	15	12	22	15	22
PCR	0,28	0,12	0,43
NAD	5	1	0	0	0
NAT	9	3	4	2	3
HAQ	2	0,75	0,375	0,75	0,75
EG Médico	65	30	20	30	35
EG Enfermo	50	0	20	60	60
DAS28	4,688	2,784	3	3,13	3,49
RAM	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
30/04/2003		5			5			1		

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente	Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo			
74	0 (NO)			63,8			2			
Factor Reumatoide	Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)			
1	1995			17/10/2003			8,8			
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	17.10.2003	31.10.2003	28.11.2003	14.01.2004	11.03.2004	06.05.2004	01.07.2004	31.08.2004	28.10.2004	16.12.2004
Dosis (mg)	250	250	250	250	250	250	300	300	300	300
VSG	37	45	26	35	31	30	21	38	32	38
PCR	2,39	3,31	0,49	0,62	1,1	1,42	3,63	1,1	2,25	1,54
NAD	12	10	14	22	8	11	12	5	11	14
NAT	2	2	3	0	1	0	0	0	1	1
HAQ	1,75	1,25	1,75	0,375	1,75	0,375	1,125	0,625	0,375	0,875
EG Médico	20	30	50	50	30	20	20	30	30	30
EG Enfermo	80	40	90	80	70	50	60	60	50	80
DAS28	5,984	5,392	6,12	6,24	5,25	4,94	4,91	4,64	5,26	6,04
RAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFlixIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO			
16/12/2004	14			10			1			

DATOS RECOGIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA FINAL DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO										
Nº Paciente		Respondedor al tratamiento			Edad (años)			Sexo		
75		0 (NO)			51,4			1		
Factor Reumatoide		Inicio de la enfermedad			Inicio del tratamiento			Inicio enf. - Inicio Tto. (años)		
1		1982			18/07/2003			21,6		
DATOS RECOGIDOS TRAS CADA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO										
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Fecha	18.07.2003	06.08.2003	05.09.2003	31.10.2003
Dosis (mg)	200	200	200	200
VSG	18	12	17	39
PCR	0,38	0,31	0,07	0,41
NAD	7	8	6	13
NAT	11	5	3	10
HAQ	2,125	1,5	0,875	1,75
EG Médico	60	50	40	60
EG Enfermo	75	80	60	60
DAS28	5,484	5,069	4,68	6,31
RAM	0	0	0	0
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
Administraciones Infliximab										
Nº admón..	21ª	22ª	23ª	24ª	25ª	26ª	27ª	28ª	29ª	30ª
Fecha
Dosis (mg)
VSG
PCR
NAD
NAT
HAQ
EG Médico
EG Enfermo
DAS28
RAM
DATOS RECOGIDOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO										
FECHA FIN DE TRATAMIENTO		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)			Nº ADMINISTRACIONES INFILIXIMAB			CAUSA FIN DEL TRATAMIENTO		
31/10/2003		3			4			1		

4.1.2.- Clasificación de pacientes en función de su respuesta al tratamiento.

A partir de este estudio observacional retrospectivo y prospectivo se divide a los pacientes después del periodo de seguimiento (30 administraciones de infliximab), en tres grupos, atendiendo al grado de respuesta al tratamiento que a juicio de los clínicos, experimentan los pacientes.



De los 74 pacientes reclutados, presentaron buena respuesta inicial al tratamiento 52, pero de estos 11 pacientes fuerón perdiendo la eficacia a lo largo del seguimiento, formando un grupo que sería analizado de forma independiente por si la pérdida de

eficacia podía tener relación con la genética analizada, o algún parámetro clínico de los utilizados habitualmente mostrara valores diferentes de los pacientes que respondieron durante toda la duración de este ensayo. El resto de los pacientes (n=41) constituye el grupo de pacientes respondedores.

De los pacientes reclutados 22 fueron clasificados por lo clínicos como no respondedores al tratamiento, constituyendo otro grupo para el análisis.

En el grupo de respondedores y de no respondedores se han producido así mismo pérdidas de pacientes por otras causas (RAMs, abandonos voluntarios, etc), no siendo estas causas motivo para generar nuevos grupos de análisis. Si los pacientes estaban respondiendo bien en base a sus parámetros clínicos, se mantienen para su análisis en el grupo de respondedores, y si los datos clínicos de los pacientes resultaban negativos hasta el momento de la aparición de la RAM u otra causa de abandono, el paciente se ha incluido en el grupo de no respondedor para su análisis.

4.2.-Polimorfismos Genéticos

4.2.1.-Pacientes Respondedores

N ^o PACIENTE	POLIMORFISMOS			
	TNF (238)	TNF (308)	IL-10 (1082)	MTHFR (C677T)
1	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
3	GG	GG	GA	MTHFR*2
4	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
7	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
8	GG	GG	GG	MTHFR*1
11	GG	GG	GA	MTHFR*2
12	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
13	GG	GG	GG	MTHFR*1/*2
14	GG	GG	GG	MTHFR*1/*2
15	GA	GG	GA	MTHFR*1/*2
16	GG	GG	GA	MTHFR*1
19	GG	GA	GA	MTHFR*1
20	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
24	GG	AA	GA	MTHFR*1/*2
25	GA	GG	GA	MTHFR*1/*2
26	GG	AA	GG	MTHFR*1/*2
27	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
28	GG	GG	GG	MTHFR*1/*2
29	GG	GA	GA	MTHFR*2
30	GG	GA	GA	MTHFR*1
31	GG	GG	GG	MTHFR*1/*2
32	GG	AA	GA	MTHFR*1/*2
33	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
34	GG	GG	GG	MTHFR*1
39	GG	GG	AA	MTHFR*1
41	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
42	GG	GG	GG	MTHFR*2
45	GA	AA	AA	MTHFR*1/*2
49	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
50	GG	GG	GA	MTHFR*1
52	GG	GA	GA	MTHFR*1/*2
54	GG	GG	GA	MTHFR*1
57	GG	GG	GA	MTHFR*1
59	GG	GG	GA	MTHFR*1
63	GG	GG	GA	MTHFR*1
64	GG	GG	GA	MTHFR*1
67	GG	GA	GA	MTHFR*2
68	AA	GG	GA	MTHFR*1/*2
69	GG	GA	GA	MTHFR*1
70	GG	GA	GG	MTHFR*1/*2
71	GG	GG	GA	MTHFR*2

MTHFR*1 = C677C; MTHFR*1/2 = C677T; MTHFR*2 = T677T

TABLA 40. Polimorfismos genéticos obtenidos en los pacientes respondedores

4.2.2.-Pacientes Respondedores Temporalmente

N ^a PACIENTE	POLIMORFISMOS			
	TNF (238)	TNF (308)	IL-10 (1082)	MTHFR (C677T)
2	GG	GG	GA	MTHFR*1
6	GG	GA	GA	MTHFR*1
9	GA	GG	GG	MTHFR*1/*2
22	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
35	GA	GG	GA	MTHFR*1
40	GG	GG	GG	MTHFR*1
43	GG	GA	GA	MTHFR*1/*2
46	GG	GG	GA	MTHFR*1
47	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
55	AA	GG	GA	MTHFR*2
60	GG	GG	GG	MTHFR*1/*2

MTHFR*1 = C677C; MTHFR*1/2 = C677T; MTHFR*2 = T677T

TABLA 41. Polimorfismos genéticos obtenidos en los pacientes respondedores temporales.

4.2.3.-Pacientes No Respondedores

N ^a PACIENTE	POLIMORFISMOS			
	TNF (238)	TNF (308)	IL-10 (1082)	MTHFR (C677T)
5	GG	GG	GA	MTHFR*1
10	GG	GG	GA	MTHFR*1
17	GG	GG	GG	MTHFR*1/*2
18	GG	GA	GA	MTHFR*1/*2
21	GG	GA	GA	MTHFR*1
36	GG	GG	GA	MTHFR*2
37	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
38	GG	AA	AA	MTHFR*1
44	GG	GA	GA	MTHFR*1
48	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
51	GG	GG	GA	MTHFR*2
53	GG	GA	GA	MTHFR*1/*2
56	GG	GG	GA	MTHFR*2
58	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
61	GG	GG	GA	MTHFR*1
62	GG	GA	GA	MTHFR*1
65	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
66	GG	GG	GG	MTHFR*1
72	GG	GG	GA	MTHFR*1
73	GG	GA	GA	MTHFR*2
74	GG	GG	GA	MTHFR*1/*2
75	GG	GG	GA	MTHFR*1

MTHFR*1 = C677C; MTHFR*1/2 = C677T; MTHFR*2 = T677T

TABLA 42. Polimorfismos genéticos obtenidos en los pacientes no respondedores

4.3.-Análisis matemático y discusión de los resultados.

4.3.1.- Estado basal de los pacientes.

Una vez establecidos los grupos en función del grado o tipo de respuesta al tratamiento, se ha realizado un análisis estadístico (ANOVA de 1 factor), con el objetivo de determinar si alguno de los parámetros clínicos que pudiese influir en este estudio resultaba diferente en algún grupo de pacientes, antes de iniciar el tratamiento.

	RESP. A TTO.	N	media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min.	Máx.
						Limite inferior	Limite superior		
PESO Basal	No	20	60.3	11.64	2.60	54.85	65.75	45	80
	Si	35	69.7	15.45	2.61	64.41	75.02	43	107
	Si temp.	10	62.10	10.81	3.42	54.37	69.83	50	79
HAQ Basal	No	22	1.89	0.65	0.13	1.60	2.17	0.000	2.750
	Si	41	2.03	0.57	0.09	1.85	2.20	0.500	3.000
	Si temp	11	1.89	0.45	0.13	1.59	2.19	1.205	2.750
NAD Basal	No	22	8.18	6.38	1.36	5.35	11.01	0	22
	Si	38	12.03	9.51	1.54	8.90	15.15	0	28
	Si temp	8	8.50	7.27	2.57	2.42	14.58	0	22
NAT Basal	No	22	9.00	5.99	1.27	6.34	11.66	0	22
	Si	38	10.45	6.57	1.07	8.29	12.61	0	22
	Si temp	8	9.75	3.99	1.41	6.41	13.09	4	16
EGE Basal	No	22	62.95	25.57	5.45	51.61	74.29	0.0	100
	Si	36	70.27	18.89	3.15	63.88	76.67	30.0	100
	Si temp	8	77.50	19.08	6.74	61.54	93.46	50.0	100
EGM Basal	No	21	58.09	22.44	4.89	47.87	68.31	0.0	90
	Si	32	65.00	18.96	3.35	58.16	71.83	30.0	90
	Si temp	6	63.33	7.53	3.07	55.43	71.23	50.0	70
VSG Basal	No	22	41.05	24.36	5.20	30.24	51.85	9	92
	Si	40	48.58	23.43	3.71	41.08	56.07	16	105
	Si temp	11	40.91	25.51	7.69	23.77	58.05	12	98
PCR Basal	No	21	2.00	2.51	0.55	0.86	3.15	0.20	11.20
	Si	39	3.18	3.73	0.59	1.97	4.39	0.20	18.00
	Si temp	11	3.29	3.22	0.97	1.12	5.45	0.19	10.00
DAS 28 basal	No	22	5.55	1.44	0.31	4.91	6.19	1.54	8.11
	Si	35	6.10	1.38	0.23	5.62	6.57	3.04	8.14
	Si temp	7	6.01	0.72	0.27	5.34	6.68	5.09	7.14

TABLA 43. Descriptivos obtenidos al inicio del tratamiento (parametros clínicos basales), para la realización del analisis estadístico (ANOVA de un factor)

Este análisis resulta interesante para determinar que todos los grupos son similares al inicio, de forma que las diferencias que pudieran producirse entre los grupos, a lo largo del seguimiento, solamente fuesen debidos al grado de respuesta al tratamiento, y no a diferencias entre los grupos antes de iniciar el tratamiento.

Para ello, se realiza un analisis de la varianza de los parámetros clínicos basales, utilizados en el seguimiento entre los 3 grupos (PESO, HAQ, NAD, NAT, EGE, EGM, VSG, PCR y DAS 28).

El resultado de este análisis demuestra que a excepción del peso (ligeramente mas delgados el grupo de pacientes no respodedores), ninguno de los grupos de pacientes presenta valores basales estadísticamente diferentes con respecto a los otros grupos para ninguno de estos parámetros. (TABLAS 43, 44, 45).

Puesto que las dosis se calculan y dosifican en función del peso corporal, no se considera un paremetro relevante, salvo que la obesidad, en si misma pueda tener algún tipo de relación con la respuesta al tratamiento. Así mismo la diferencia de pesos está en el límite de la significación, por lo que solo la prueba posterior de DMS, es capaz de encontrar estas diferencias, pero no así la prueba de bonferroní, que al corregir los errores arrastrado, muestra diferencias no significativas entre los grupos de pacientes.

PARAMETROS BASALES	Estadístico de Levene	gl 1	gl 2	Significación
PESO	1.461	2	62	0.240
HAQ	0.172	2	71	0.843
NAD	5.426	2	65	0.007
NAT	2.782	2	65	0.069
EGE	1.443	2	63	0.244
EGM	3.110	2	56	0.052
VSG	0.182	2	70	0.834
PCR	2.428	2	68	0.096
DAS 28	1.512	2	61	0.229

TABLA 44. Prueba de homogeneidad de las varianzas obtenidos a partir de las variables clínicas basales.

		SUMA CUADRADOS	gl	Media cuadratica	F	Significación
Peso Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	1276.619 11744.243 13020.862	2 62 64	638.309 189.423	3.370	0.041*
HAQ Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	0.341 23.778 24.119	2 71 73	0.171 0.335	0.509	0.603
NAD Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	237.562 4576.246 4813.809	2 65 67	118.781 70.404	1.687	0.193
NAT Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	29.385 24.60.897 2490.279	2 65 67	14.692 37.860	0.388	0.680
EGE Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	1435.354 28780.177 30215.530	2 63 65	717.677 456.828	1.571	0.216
EGM Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	610.654 21507.143 22117.797	2 56 58	305.327 384.056	0.795	0.457
VSG Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	1037.704 40397.639 41435.342	2 70 72	518.852 577.109	0.899	0.412
PCR Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	21.489 760.371 781.860	2 68 70	10.745 11.182	0.961	0.388
DAS 28 Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	4.215 111.653 115.869	2 61 63	2.108 1.830	1.152	0.323

TABLA 45 a. Estadísticos y significación obtenidas en el análisis de la varianza, a partir de las variables clínicas basales.

Comparaciones múltiples							
	(I) Respuesta a tratamiento	(J) Respuesta a tratamiento	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
DMS	no	si	-9.414	3.858	0.018	-17.13	-1.70
		si pero solo temporalmente	-1.800	5.330	0.737	-12.46	8.86
	si	no	9.414	3.858	0.018	1.70	17.13
		si pero solo temporalmente	7.614	4.935	0.128	-2.25	17.48
	si pero solo temporalmente	no	1.800	5.330	0.737	-8.86	12.46
		si	-7.614	4.935	0.128	-17.48	2.25
Bonferroni	no	si	-9.414	3.858	0.053	-18.91	0.08
		si pero solo temporalmente	-1.800	5.330	1.000	-14.92	11.32
	si	no	9.414	3.858	0.053	-0.08	18.91
		si pero solo temporalmente	7.614	4.935	0.384	-4.53	19.76
	si pero solo temporalmente	no	1.800	5.330	1.000	-11.32	14.92
		si	-7.614	4.935	0.384	-19.76	4.53

Basado en las medias observadas.

TABLA 45 b. Prueba de comparaciones múltiples para determinar entre que grupos hay diferencia en el PESO medio antes de inicio del tratamiento (BASAL).

A partir de esta clasificación se han realizado tablas de contingencia para determinar la distribución de los perfiles genéticos en los 4 polimorfismos incluidos en este estudio y de las variables, presencia de factor reumatoide, sexo, incidencia de RAMs, que a priori se han considerado que puedan tener una distribución diferente en los distintos grupos de pacientes según su respuesta al tratamiento.

Se han realizado y analizado las tablas de contingencia (distribución) para los polimorfismos considerados, así como la presencia de factor reumatoide, el sexo y la incidencia de reacciones adversas.

Además de la elaboración de la tabla de contingencia se ha realizado los analisis de varianzas para datos categoricos mediante la prueba de chi-cuadrado, de forma que pudieran determinarse si las posibles diferencias en las distribuciones de alguno(s) de estos factores con respecto al resto de grupos pudiera considerarse significativa, y por tanto sirviese para determinar de forma predictiva, la respuesta al tratamiento.

- TNF 238. Tablas 46 y 47
- TNF 308. Tablas 48 y 49
- IL-10 1082. Tablas 50 y 51
- MTHFR 677. Tablas 52 y 53
- Factor Reumatoide. Tablas 54 y 55
- Sexo. Tablas 56 y 57
- Motivos de Causas de finalización del tratamiento (Incluye RAMs). Tablas 58 y 59

4.3.2 Distribución y análisis del polimorfismo TNF (238) vs respuesta a tratamiento.

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL	
		NO	SI	SI TEMPORALMENTE		
TNF (238)	GG	Recuento	22	38	9	69
		Frecuencia esperada	20,5	38,2	10,3	69,0
		Residuos corregidos	1,5	-,2	-1,6	
	GA	Recuento	0	2	1	3
		Frecuencia esperada	,9	1,7	,4	3,0
		Residuos corregidos	-1,2	,4	,9	
	AA	Recuento	0	1	1	2
		Frecuencia esperada	0,6	1,1	,3	2,0
		Residuos corregidos	-0,9	-,2	1,4	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74	
	Frecuencia esperada	22	41,0	11,0	74,0	

- a. Hay 6 casillas (66,7%) que tienen una frecuencia inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,3.

TABLA 46. TABLA DE CONTINGENCIA: Distribución y significación de los polimorfismos del gen TNF (238) que regula la transcripción y afecta a niveles de producción de mRNA, en los tres grupos de pacientes.

	VALOR	Gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	4,178 ^a	4	,382
Razón de verosimilitudes	4,483	4	,304
Asociación lineal	3,676	1	,055
N de casos válidas	74		

TABLA 47. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución de los polimorfismos del gen del TNF (238), sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

Resultados preliminares a nuestro estudio, apuntaban, en algunos trabajos, a que el genotipo GG para la posición 238 se asociaba a una respuesta deficiente al tratamiento con Infliximab^{131, 150}.

Hemos obtenidos resultados estadísticos que no establecen diferencias entre los 3 grupos de pacientes, por lo que no podemos establecer si el polimorfismo en posición 238 tiene o no influencia en la evolución de la AR.

La frecuencia del genotipo GG, en nuestro estudio, se ha obtenido en 69 de los 74 pacientes reclutados (ver figura 22), quedando las otras dos combinaciones posibles con solamente 3 y 2 pacientes y por tanto no se puede abordar su estudio desde el punto de vista estadístico, al presentar dos de las 3 opciones posibles, frecuencias muy bajas.

En estudios sobre población chilena de las posibles combinaciones posibles en 238, la combinación GG y la GA son las más frecuentes, lo que coincide con nuestros resultados al menos en cuanto a la combinación GG, pero no se ha podido establecer que esta distribución de genotipos difiera entre enfermos de AR y pacientes sanos.¹⁵²

Posteriormente al inicio de este trabajo, se ha publicado otro estudio sobre pacientes ingleses con AR temprana, en donde no se encontraron diferencias en la evolución de la AR entre los polimorfismos GG y GA ni en las posiciones 238 ni en la 308.¹⁵¹

Más recientemente se ha publicado otro estudio sobre 554 pacientes evaluados con los criterios revisados del American College of Rheumatology (ACR), en donde tampoco ha podido establecerse claramente una relación entre los polimorfismos en esta posición (238) y el HAQ en pacientes con una evolución de la enfermedad de 2 a 10 años ($p = 0,052$)¹⁵⁴

Queda por tanto muy controvertido el papel que este polimorfismo pueda ejercer sobre actividad o severidad de esta enfermedad.¹⁵³

EVOLUCIÓN DAS-28 vs POLIMORFISMOS TNF-238

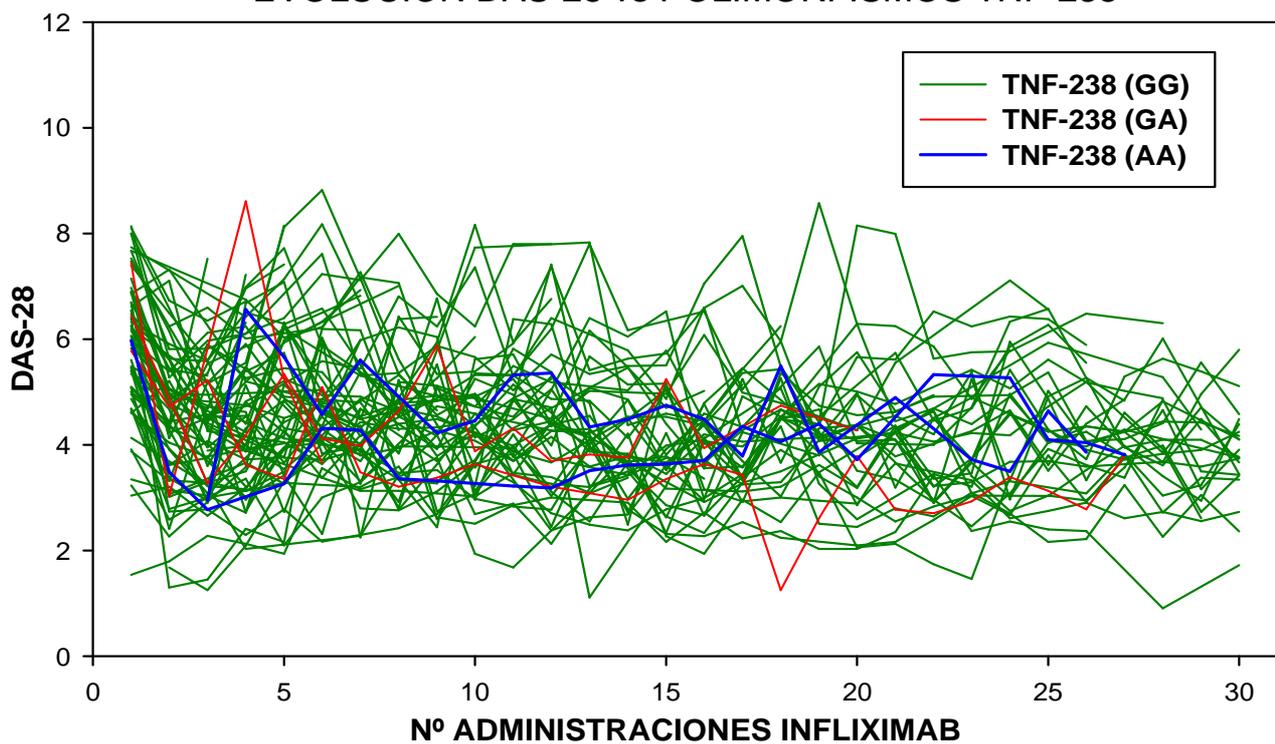


FIGURA 22. Evolución del DAS-28 en función del polimorfismo presente en el Gen TNF-(238).

4.3.3 Distribución y análisis del polimorfismo TNF (308) vs respuesta a tratamiento.

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL	
		NO	SI	SI TEMPORALMENTE		
TNF (308)	GG	Recuento	15	30	9	54
		Frecuencia esperada	16,1	29,9	8,0	54,0
		Residuos corregidos	-,6	,0	,7	
	GA	Recuento	6	7	2	15
		Frecuencia esperada	4,5	8,3	2,2	15,0
		Residuos corregidos	1,0	-,8	-,2	
	AA	Recuento	1	4	0	5
		Frecuencia esperada	1,5	2,8	,7	5,0
		Residuos corregidos	-,5	1,1	-1,0	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74	
	Frecuencia esperada	22,0	41,0	11,0	74,0	

TABLA 48. TABLA DE CONTINGENCIA: Distribución y significación de los polimorfismos del gen TNF (308), que regula la transcripción y afecta a niveles de producción de mRNA, en los tres grupos de pacientes.

- a. Hay 5 casillas (55,6%) que tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,74

	VALOR	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	2,398 ^a	4	,663
Razón de verosimilitudes	3,053	4	,549
Asociación lineal	,457	1	,499
N de casos válidas	74		

TABLA 49. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución de los polimorfismos del gen del TNF (308), sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

No se aprecián diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, por lo que de haberlas, éstas resultarían mas pequeñas de las que se pueden detectar con los pacientes reclutados. Así mismo ciertas combinaciones tienen poca frecuencia esperada, lo que cuestiona la validez del análisis estadístico. (figura 23)

Estos resultados resultan similares a otro trabajo publicado en una serie de 115 pacientes en donde se comparaba, durante 22 semanas, la eficacia clínica y terapéutica entre pacientes con genotipo GG y GA, utilizando como criterios de seguimiento los ACR 20 y 50, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.¹³⁶

Recientemente se ha realizado otro estudio de 24 semanas de duración, sobre 57 pacientes en donde parece existir una mejor respuesta a los tratamientos con fármacos anti TNF en aquellos pacientes cuya dotación genética en posición 308 del gen promotor del TNF-alfa es GG (guanina-guanina), frente a los pacientes con presencia de AA o AG.¹³⁷

Se mantiene una cierta controversia en relación a la utilidad de este factor como elemento predictivo de eficacia.

Hay que tener en cuenta así mismo que la duración de estos estudios están alrededor de 3-4 meses lo que añade también ciertos elementos de discusión, pues como apuntan algunos autores recientemente, la duración del seguimiento a la hora de establecer la eficacia de los tratamientos puede ser determinante. A este respecto recientemente se ha publicado un trabajo sobre 189 pacientes observándose que un porcentaje muy sustancial (57%) de los pacientes que no presentaban una buena respuesta a los 3 meses de iniciar el tratamiento, si que lo lograban a los 6 meses, por lo que seguimientos cortos pueden ser inadecuados para determinar la eficacia de los tratamientos.¹³⁸

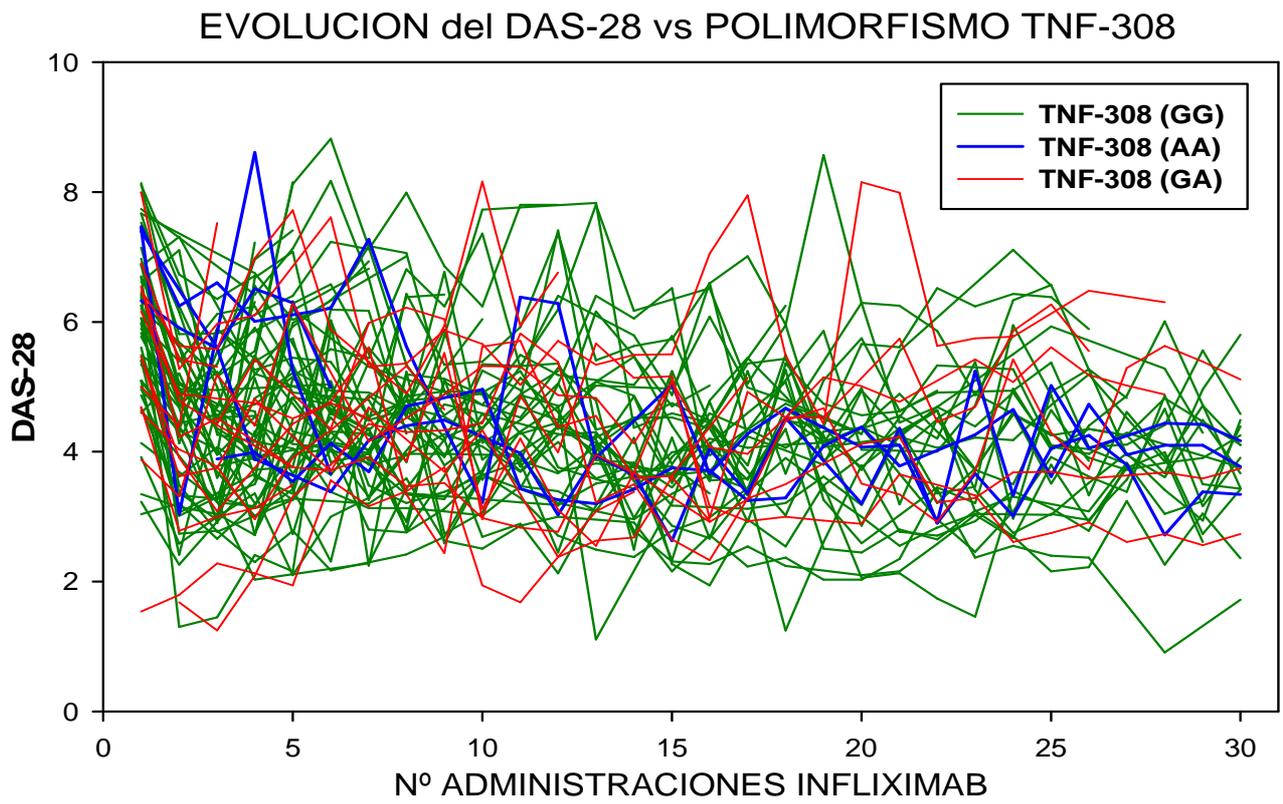


FIGURA 23. Evolución del DAS-28 en función del polimorfismo presente en el Gen TNF-(308).

4.3.4 Distribución y análisis del polimorfismo IL-10 (1082) vs respuesta a tratamiento.

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL	
		NO	SI	SI TEMPORALMENTE		
IL-10 (1082)	GG	Recuento	2	9	3	14
		Frecuencia esperada	4,2	7,8	2,1	14,0
		Residuos corregidos	-1,4	0,7	0,8	
	GA	Recuento	19	30	8	57
		Frecuencia esperada	16,9	31,6	8,5	57,0
		Residuos corregidos	1,2	-0,9	-0,4	
	AA	Recuento	1	2	0	3
		Frecuencia esperada	0,9	1,7	0,4	3,0
		Residuos corregidos	0,1	0,4	-0,7	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74	
	Frecuencia esperada	22,0	41,0	11,0	74,0	

a. Hay 5 casillas (55,6%) con una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,45

TABLA 50. TABLA DE CONTINGENCIA: Distribución y significación de los polimorfismos del gen IL-10 (1082), que regula la transcripción y afecta a niveles de producción de mRNA, en los tres grupos de pacientes.

	VALOR	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	2,610 ^a	4	0,625
Razón de verosimilitudes	3,255	4	0,516
Asociación lineal	2,002	1	0,157
N de casos válidas	74		

TABLA 51. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución de los polimorfismos del gen del IL-10 (1082), sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

Los tres polimorfismos genéticos más característicos de la IL-10 se encuentran en las posiciones 592, 819 y 1082.¹⁵⁵

Previamente a este estudio, se había establecido en el trabajo realizado por Turner, una relación entre la secreción de IL-10 y la presencia o ausencia de una Adenina en la posición 1082 del gen promotor de la IL-10¹⁵⁶

En nuestro estudio la frecuencia de los diferentes polimorfismos sugiere que la combinación GA (presencia de una Adenina en 1082) podría traducirse en una menor respuesta frente al tratamiento con Infliximab que el polimorfismo GG, lo que estaría en la línea de este estudio previo, si bien nuestro análisis estadístico no tiene suficiente potencia para establecer claramente estas diferencias. La frecuencia de la combinación AA resulta muy pequeña, por lo que no se puede concluir nada respecto de esta combinación. (figura 24)

Recientemente se ha sugerido que la interpretación del papel que puedan jugar los polimorfismos presentes en la familia de las Interleukinas debería ser interpretado en su conjunto, por la relación funcional entre ellos destacando algunas combinaciones entre polimorfismos de la IL-10 y la IL-20.

EVOLUCIÓN DAS-28 vs POLIMORFISMO IL-10 (1082)

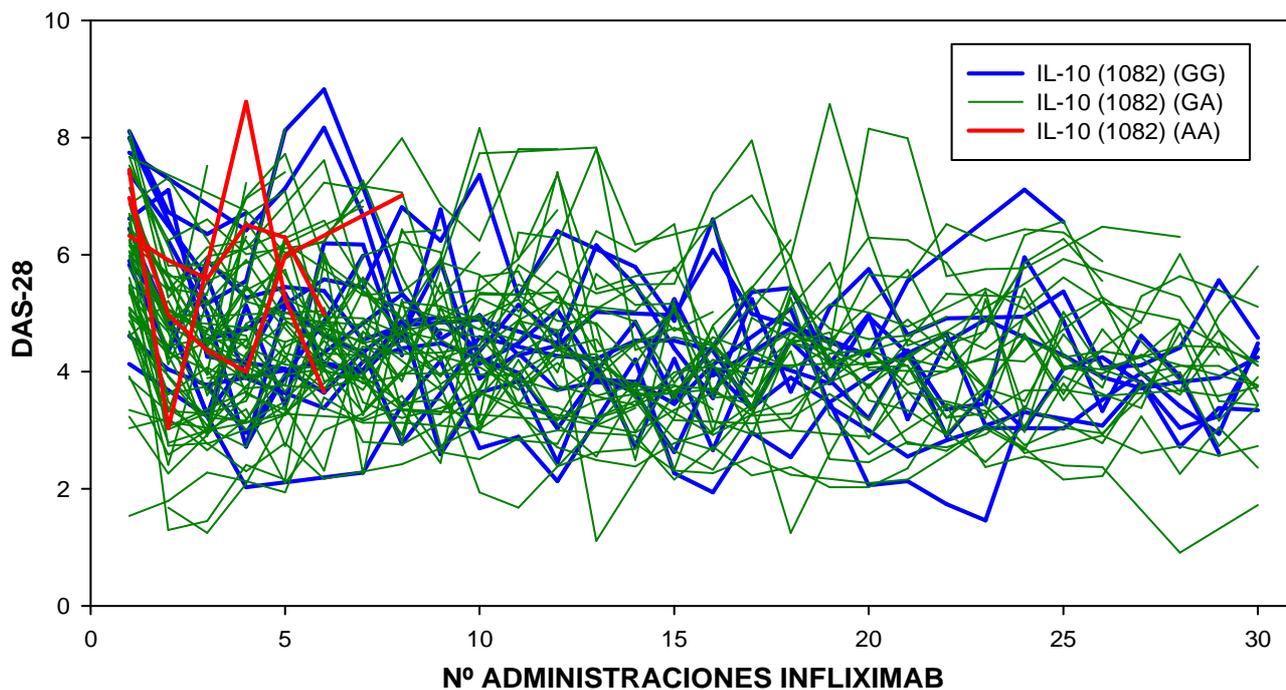


FIGURA 24. Evolución del DAS-28 en función del polimorfismo presente en el Gen IL-10-(1082).

4.3.5 Distribución y análisis del polimorfismo MTHFR (677) vs respuesta a tratamiento.

			RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL
			NO	SI	SI TEMPORALMENTE	
MTHFR (C677T)	1 "CC"	Recuento	10	13	5	28
		Frecuencia esperada	8,3	15,5	4,2	28,0
		Residuos corregidos	0,9	-1,2	0,6	
	2 "TT"	Recuento	3	6	1	10
		Frecuencia esperada	3,0	5,5	1,5	10,0
		Residuos corregidos	0,0	0,3	-0,5	
	½ "CT"	Recuento	9	22	5	36
		Frecuencia esperada	10,7	19,9	5,4	36,0
		Residuos corregidos	-0,9	1,0	-0,2	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74	
	Frecuencia esperada	22,0	41,0	11,0	74,0	

- a. Hay 3 casillas (33,3%), que tienen una frecuencia esperada inferior a 5%. La frecuencia mínima esperada es 1,49

TABLA 52. TABLA DE CONTINGENCIA: Distribución y significación de los polimorfismos del gen MTHFR (677), que regula la transcripción y afecta a la actividad reductasa, en los tres grupos de pacientes.

	VALOR	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	1,616 ^a	4	0,806
Razón de verosimilitudes	1,638	4	0,802
Asociación lineal	0,177	1	0,674
N de casos válidas	74		

TABLA 53. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución de los polimorfismos del gen del MTHFR (677), sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

Estudios precedentes en dos series de pacientes de 236 pacientes y 106 pacientes en Holanda y Japon centrados en la influencia del polimorfismo de este gen en posición 677, parecían relacionar las variantes genéticas “CT”, o “TT” , con un mayor riesgo de discontinuación de tratamientos relacionados con eventos adversos (riesgo relativo 2,01), aunque sin presentar diferencias en relación con la eficacia, entre los 3 polimorfismos genéticos.¹⁵⁷, y en el estudio japonés no se encontraron diferencias ni en la eficacia ni en la toxicidad¹⁵⁸. Finalmente en otros estudios publicados durante la realización del nuestro, sobre 205 pacientes y utilizando DAS44 como parámetro de eficacia a 6 meses del inicio del tratamiento, el polimorfismo CC en esta posición (677), solo se relacionó con mayor eficacia pero no con influyó en toxicidad.¹⁵⁹ y en el trabajo realizado sobre 93 pacientes, no se observó tampoco ningún tipo de relación con toxicidad.¹⁶⁰

En nuestro estudio, el polimorfismo más frecuente ha resultado de mayor a menor “CT”, “CC” y “TT”, pero no hemos obtenido diferencias significativas entre la frecuencia de distribución de este polimorfismo y la respuesta al tratamiento entre los tres grupos de pacientes. (figura 25)

La distribución equivalente entre la incidencia de RAMs y de frecuencia de este polimorfismo, similar entre los 3 grupos de tratamiento, resulta coherente si se asume el papel del mismo en una mayor o menor incidencia de acontecimientos adversos.

Esta era una de la hipótesis de trabajo a desarrollar, de forma que nos confirmase que las diferencias en este polimorfismo se correspondían con una mayor incidencia de RAMs y abandonos por esta causa y una posible diferencia en cuanto a la predicción de eficacia, pero no se han podido obtener resultados concluyentes a partir del mismo.

Lo cierto es que tanto nuestro trabajo como en los otros, las series de pacientes no son muy elevadas, con lo que se arrastra un error potencial importante, por lo que se necesitarán seguramente estudios con mayor número de pacientes para determinar realmente el papel que este polimorfismo solo o asociado a otros pueda jugar en la aparición de RAMs y abandonos de la terapia en pacientes con artritis reumatoide.

EVOLUCIÓN DAS-28 vs POLIMORFISMO MTHFR-677

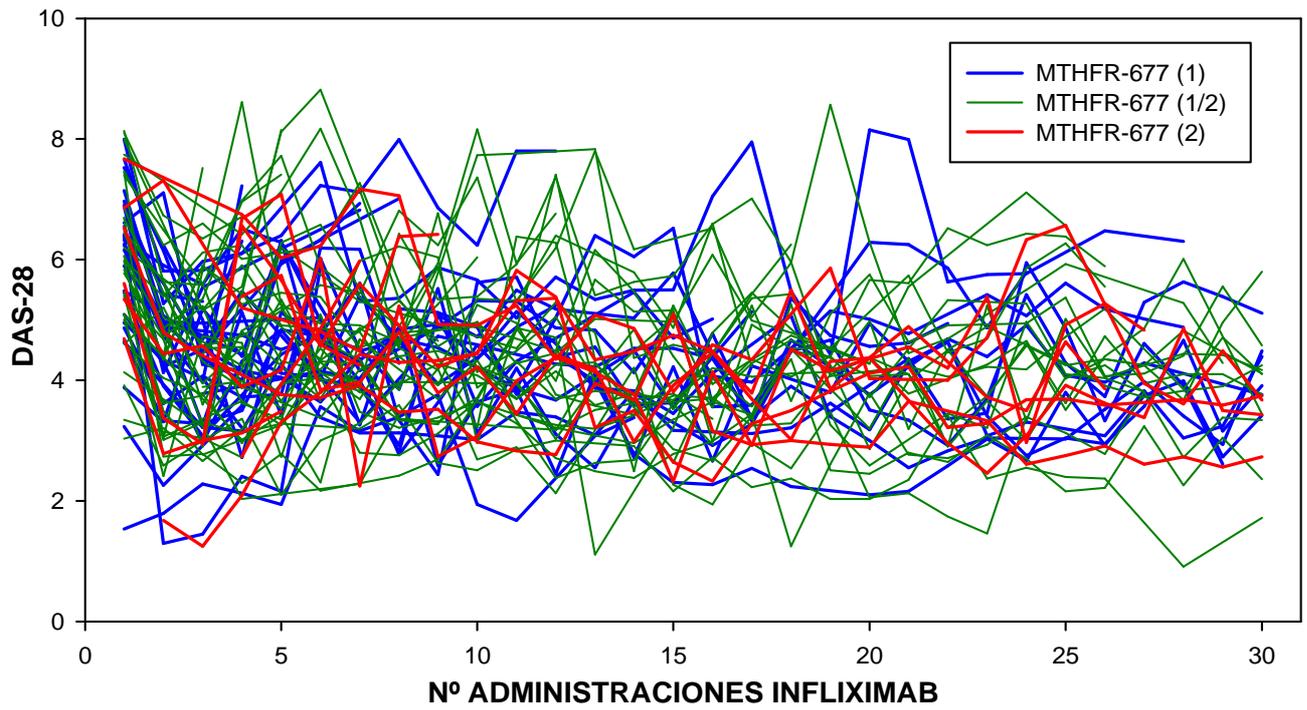


FIGURA 25. Evolución del DAS-28 en función del polimorfismo presente en el Gen MTHFR-(677).

4.3.6 Distribución y análisis de la presencia del factor reumatoide + vs respuesta al tratamiento.

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL
		NO	SI	SI TEMPORALMENTE	
AR+	Recuento	16	25	8	49
	Frecuencia esperada	14,6	27,1	7,3	49,0
	Residuos corregidos	0,8	-1,1	0,5	
AR-	Recuento	6	16	3	25
	Frecuencia esperada	7,4	13,9	3,7	25,0
	Residuos corregidos	-0,8	1,1	-0,5	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74
	Frecuencia esperada	22,0	41,0	11,0	74,0

- a. Hay 1 casilla (16,7%), que tiene una frecuencia esperada inferior a 5%. La frecuencia mínima esperada es 3,72%

TABLA 54. TABLA DE CONTINGENCIA: Distribución del factor reumatoide positivo en los tres grupos de pacientes.

	VALOR	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	1,129 ^a	2	0,569
Razón de verosimilitudes	1,140	2	0,565
Asociación lineal	0,072	1	0,788
N de casos válidas	74		

TABLA 55. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución de la presencia del factor reumatoide + sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

No se aprecián diferencias entre los grupos de pacientes. No parece haber ningún tipo de relación entre la presencia de factor reumatoide + y la mayor o menor respuesta al tratamiento con infliximab.

Resaltar que la frecuencia esperada en el grupo de los pacientes respondedores temporales es muy baja lo que condiciona la validez del análisis estadístico.

4.3.7.- Distribución y análisis del sexo + vs respuesta al tratamiento.

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL
		NO	SI	SI TEMPORALMENTE	
Mujer	Recuento	19	29	10	58
	Frecuencia esperada	17,2	32,1	8,6	58,0
	Residuos corregidos	1,1	-1,8	1,1	
Varón	Recuento	3	12	1	16
	Frecuencia esperada	4,8	8,9	2,4	16,0
	Residuos corregidos	-1,1	1,8	-1,1	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74
	Frecuencia esperada	22,0	41,0	11,0	74,0

a. Hay 2 casillas (33,3%), que tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,38

TABLA 56. Distribución del factor sexo en los tres grupos de pacientes.

	VALOR	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	3,262 ^a	2	0,196
Razón de verosimilitudes	3,468	2	0,177
Asociación lineal	0,027	1	0,871
N de casos válidas	74		

TABLA 57. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución del sexo sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

No se aprecian diferencias entre los grupos, por lo que de haberlas, éstas resultarían mas pequeñas de las que se pueden detectar con los pacientes reclutados. Así mismo ciertas combinaciones tienen poca frecuencia esperada, lo que cuestiona la validez del análisis estadístico.

Si bien se observa en general que la artritis reumatoide afecta mas a las mujeres que a los hombres, no hay datos que apunten a una mejor o peor respuesta en función del mismo.

4.3.8.- Distribución y análisis de las causas que motivan la suspensión del tratamiento vs la respuesta al tratamiento.

		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			TOTAL
		NO	SI	SI TEMPORALMENTE	
Continúan tratamiento	Recuento	0	24	1	25
	Frec. esperada	7,4	13,9	3,7	25,0
	Residuo corregido	-4,0	5,0	-1,9	
Ineficacia	Recuento	12	5	10	27
	Frec. esperada	8,0	15,0	4	27,0
	Residuo corregido	2,1	-4,8	4,1	
RAMs	Recuento	6	10	0	16
	Frec. esperada	4,8	8,9	2,4	16,0
	Residuo corregido	0,8	0,6	-1,9	
Muerte	Recuento	1	0	0	1
	Frec. esperada	0,3	0,6	0,1	1,0
	Residuo corregido	1,5	-1,1	-0,4	
Otras causas	Recuento	3	2	0	5
	Frec. esperada	1,5	2,8	0,7	5,0
	Residuo corregido	1,5	-0,7	-1,0	
TOTAL	Recuento	22	41	11	74
	Frec. esperada	22,0	41,0	11,0	74,0

- a. Hay 10 casillas (66,7%), que tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,15

TABLA 58. TABLA DE CONTINGENCIA: Distribución de las causas que motivan la suspensión del tratamiento en los tres grupos de pacientes.

	VALOR	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi – cuadrado de Pearson	3,262 ^a	2	0,196
Razón de verosimilitudes	3,468	2	0,177
Asociación lineal	0,027	1	0,871
N de casos válidas	74		

TABLA 59. Estadístico Chi – cuadrado para la determinación de la significación de la distribución de las causas de finalización del tratamiento sobre la respuesta de los pacientes.

Resultados y discusión

Una de las hipótesis de trabajo previas se centraba en relacionar incidencia de reacciones adversas con la tasa de respuesta de los pacientes, debido a que uno de los elementos o parámetros que se utilizan para la construcción del DAS28 es la opinión subjetiva de los pacientes de cómo se encuentran. Si las reacciones adversas fuesen frecuentes e intensas, es de esperar que produjeran una mala valoración del estado general por parte de los pacientes, y por tanto repercutiría en el DAS.

Asumiendo al DAS28 como parametro adecuado de valoración de la respuesta a los tratamientos, deberíamos observar diferencias en este y por tanto en la valoración final de si responden o no a los tratamientos.

El resultado obtenido en el grupo de pacientes respondedores en relación a la continuidad de tratamiento, está asociada a este grupo mas allá de lo que el azar podría explicar (ver Tabla 58 residuo corregido = 5), mientras que los abandonos por ineficacia, están asociados a los grupos de pacientes no respondedores y respondedores temporales (residuos corregidos 2,1 y 4,1 respectivamente)

No se observa sin embargo, una mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo de pacientes no respondedores respecto de los respondedores (residuos corregidos < 2). Debemos resaltar, no obstante, que ciertas combinaciones relativas a las reacciones adversas presentan una frecuencia esperada muy baja, lo que cuestiona la validez del análisis estadístico ya sea por tamaño de muestra reducido, por la baja incidencia de reacciones adversas que se producen, o por la escasa diferencia de reacciones adversas entre grupos.

Otra opción a considerar se centraba en los datos obtenidos en algunos trabajos previos que apuntaban a una relación directa entre una de los polimorfismos de MTHFR en posición 677 y la toxicidad a los tratamientos, pero dado que no hemos encontrado diferencias en la frecuencia de este polimorfismo, entre los grupos de pacientes, no se ha podido estudiar esta posible relación mas profundamente.

4.3.9 Análisis del DAS28 como predictor de la respuesta al tratamiento con infliximab.

4.3.9.1 Análisis transversal de datos de DAS 28

	RESP. A TTO.	N	media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min.	Máx.
						Limite inferior	Limite superior		
DAS 28 Basal 1º Admin.	No	22	5.55	1.44	0.31	4.91	6.19	1.54	8.11
	Si	35	6.10	1.38	0.23	5.62	6.57	3.04	8.14
	Si temp	7	6.01	0.72	0.27	5.34	6.68	5.09	7.14
DAS 28 2ª Admin.	No	22	4,27	1.54	0.33	3.59	4.96	1.30	7.31
	Si	34	4,50	1.30	0.22	4.04	4.95	1.68	7.11
	Si temp	6	4,74	0.59	0.24	4.11	5.36	3.91	5.61
DAS 28 3ª Admin	No	19	4.40	1.61	0.37	3.63	5.18	1.45	7.52
	Si	33	4.31	1.14	0.20	3.91	4.71	1.25	6.60
	Si temp	10	3.76	0.84	0.27	3.16	4.36	2.90	5.17
DAS 28 4ª Admin	No	20	4.63	1.76	0.39	3.80	5.45	2.13	6.98
	Si	35	4.40	1.45	0.25	3.90	4.90	2.03	8.61
	Si temp	9	5.17	0.81	0.27	4.55	5.78	4.18	6.56
DAS 28 5ª Admin	No	16	4.84	2.06	0.51	3.74	5.93	1.64	8.15
	Si	33	4.70	1.39	0.24	4.21	5.20	2.10	8.12
	Si temp	7	4.80	0.56	0.21	4.28	5.32	4.12	5.66
DAS 28 6ª Admin	No	12	4.61	1.37	0.40	3.74	5.48	2.17	6.19
	Si	33	5.00	1.47	0.26	4.48	5.52	3.00	8.82
	Si temp	10	4.45	0.48	0.15	4.10	4.80	4.01	5.58
DAS 28 7ª Admin	No	8	4.69	0.87	0.31	3.96	5.42	3.16	6.17
	Si	36	4.59	1.45	0.24	4.09	5.08	2.25	7.27
	Si temp	11	4.87	0.78	0.24	4.34	5.40	3.90	5.98
DAS 28 8ª Admin	No	7	4.38	1.20	0.47	3.23	5.52	2.42	6.38
	Si	31	4.57	1.30	0.23	4.09	5.05	2.76	7.99
	Si temp	10	4.45	1.32	0.42	3.51	5.40	2.81	6.81
DAS 28 9ª Admin	No	6	4.67	1.44	0.59	3.16	6.17	2.69	6.42
	Si	32	4.32	1.05	0.19	3.94	4.70	2.63	6.86
	Si temp	10	4.61	1.34	0.42	3.64	5.57	2.44	6.24
DAS 28 10ª Admin	No	5	4.84	2.37	1.06	1.90	7.78	1.94	8.16
	Si	29	4.25	0.95	0.18	3.88	4.61	2.51	6.24
	Si temp	10	4.92	1.60	0.51	3.77	6.06	2.96	7.73

TABLA 60. Análisis descriptivo de los datos de DAS28 tras cada administración de Infliximab.

	RESP. A TTO.	N	media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min.	Máx.
						Limite inferior	Limite superior		
DAS 28 11ª Admin	No	4	4.33	1.84	0.92	1.40	7.26	1.68	5.94
	Si	31	4.35	1.14	0.21	3.92	4.77	2.83	7.80
	Si temp	11	5.06	1.10	0.33	4.33	5.80	3.84	7.76
DAS 28 12ª Admin	No	3	6.47	1.11	0.64	3.70	9.24	5.24	7.41
	Si	33	4.29	1.35	0.23	3.81	4.77	2.13	7.80
	Si temp	9	4.47	1.16	0.39	3.58	5.36	2.45	6.40
DAS 28 13ª Admin	No	2	3.71	0.89	0.63	-4.29	11.7	3.08	4.34
	Si	28	4.09	1.27	0.24	3.60	4.58	1.11	7.80
	Si temp	8	5.04	1.47	0.52	3.81	6.27	3.58	7.83
DAS 28 14ª Admin	No	1	3.38	3.38	3.38
	Si	30	3.92	0.96	0.18	3.56	4.27	2.38	6.17
	Si temp	11	4.52	1.07	0.32	3.81	5.25	2.72	6.05
DAS 28 15ª Admin	No
	Si	30	3.73	1.03	0.19	3.35	4.12	2.16	5.73
	Si temp	11	4.85	0.81	0.25	4.31	5.41	3.63	6.52
DAS 28 16ª Admin	No
	Si	29	3.97	1.30	0.24	3.48	4.47	1.94	7.05
	Si temp	10	4.22	1.10	0.35	3.43	5.01	2.66	6.60

TABLA 60 (Continuación). Análisis descriptivo de los datos de DAS28 tras cada administración de Infliximab. Dosis 1 a 16 (tres grupos de tratamiento)

DAS 28 / nº administración. DOSIS 17 a 30					
	Respuesta a tratamiento	N	Media	Desviación Típica	Error Típico de la media
DAS 28 17ª Admin	Si Si temporalmente	28 9	4.02 4.25	1.30 0.76	0.25 0.25
DAS 28 18ª Admin	Si Si temporalmente	27 6	4.07 5.14	1.18 0.69	0.23 0.28
DAS 28 19ª Admin	Si Si temporalmente	25 5	4.12 4.26	1.27 0.42	0.25 0.19
DAS 28 20ª Admin	Si Si temporalmente	26 5	3.88 5.14	1.39 0.83	0.27 0.37
DAS 28 21ª Admin	Si Si temporalmente	24 6	3.93 5.24	1.25 0.75	0.26 0.30
DAS 28 22ª Admin	Si Si temporalmente	25 5	3.68 5.28	0.99 0.88	0.20 0.39
DAS 28 23ª Admin	Si Si temporalmente	25 5	3.77 4.52	1.05 1.21	0.21 0.54
DAS 28 24ª Admin	Si Si temporalmente	27 5	4.27 4.98	1.30 1.46	0.25 0.65
DAS 28 25ª Admin	Si Si temporalmente	27 3	4.21 5.76	1.14 0.97	0.22 0.56
DAS 28 26ª Admin	Si Si temporalmente	25 4	3.93 4.60	0.99 1.34	0.20 0.67
DAS 28 27ª Admin	Si Si temporalmente	21 1	4.05 3.83	0.63 .	0.138 .
DAS 28 28ª Admin	Si Si temporalmente	23 0	4.09 .	1.23 .	0.26 .
DAS 28 29ª Admin	Si Si temporalmente	18 0	3.85 .	0.94 .	0.22 .
DAS 28 30ª Admin	Si Si temporalmente	20 0	3.79 .	0.90 .	0.20 .

TABLA 61. Análisis descriptivo de los datos de DAS28 tras cada administración de Infliximab. Dosis 17 a 30. (2 grupos de pacientes).

PARAMETROS	Estadístico de Levene	gl 1	gl 2	Significación	Prueba a realizar
DAS 28 1ª Administración (Basal)	1.512	2	61	0.229	ANOVA
DAS 28 2ª Administración	2.287	2	59	0.111	ANOVA
DAS 28 3ª Administración	3.545	2	59	0.035 *	Brown-Forsythe
DAS 28 4ª Administración	4.640	2	61	0.013 *	Brown-Forsythe
DAS 28 5ª Administración	8.670	2	53	0.001 *	Brown-Forsythe
DAS 28 6ª Administración	4.233	2	52	0.020 *	Brown-Forsythe
DAS 28 7ª Administración	3.064	2	52	0.055	ANOVA
DAS 28 8ª Administración	0.093	2	45	0.911	ANOVA
DAS 28 9ª Administración	1.222	2	45	0.304	ANOVA
DAS 28 10ª Administración	5.172	2	41	0.010 *	Brown-Forsythe
DAS 28 11ª Administración	0.863	2	43	0.429	ANOVA
DAS 28 12ª Administración	0.137	2	42	0.872	ANOVA
DAS 28 13ª Administración	0.554	2	35	0.579	ANOVA
DAS 28 14ª Administración	0.554	1	39	0.579	ANOVA
DAS 28 15ª Administración	1.177	1	39	0.285	ANOVA
DAS 28 16ª Administración	0.434	1	37	0.514	ANOVA

* Los valores significativos implican que las varianzas son heterogeneas y por tanto la imposibilidad de aplicar con posterioridad análisis tipo ANOVA. En estos casos la prueba a realizar será Brown-Forsythe.

TABLA 62. Prueba de homogeneidad de las varianzas del DAS28. Estadístico de Levene.

ANOVA		SUMA CUADRADOS	gl	Media cuadratica	F	Significación
DAS 28 Basal	Inter-grupos Intra-grupos Total	4.215 111.653 115.869	2 61 63	2.108 1.830	1.152	0.323
DAS 28 2ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	1.253 107.973 109.226	2 59 61	0.626 1.830	0.342	0.712
DAS 28 3ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	2.977 94.675 97.652	2 59 61	1.488 1.605	0.928	0.401
DAS 28 4ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	4.288 136.000 140.288	2 61 63	2.144 2.230	0.962	0.388
DAS 28 5ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	0.218 127.169 127.387	2 53 55	0.109 2.399	0.045	0.956
DAS 28 6ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	3.002 91.867 94.869	2 52 54	1.501 1.767	0.850	0.433
DAS 28 7ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	0.691 85.309 86.000	2 52 54	0.346 1.641	0.211	0.811
DAS 28 8ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	0.259 75.789 76.048	2 45 47	0.129 1.684	0.077	0.926
DAS 28 9ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	1.027 60.480 61.507	2 45 47	0.514 1.344	0.382	0.685
DAS 28 10ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	4.136 71.045 75.181	2 41 43	2.068 1.733	1.193	0.313
DAS 28 11ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	4.34 61.513 65.852	2 43 45	2.17 1.431	1.517	0.231
DAS 28 12ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	13.117 71.831 84.948	2 42 44	6.558 1.710	0.835	0.030*
DAS 28 13ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	6.23 59.585 65.819	2 35 37	3.117 1.702	1.831	0.175
DAS 28 14ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	3.507 38.175 41.682	2 39 41	1.754 0.979	1.792	0.180
DAS 28 15ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	10.200 37.608 47.808	1 39 40	10.200 0.964	10.578	0.002*
DAS 28 16ª Admin	Inter-grupos Intra-grupos Total	0.449 58.112 58.561	1 37 38	0.499 1.571	0.286	0.596

TABLA 63. Resultado del Análisis de la varianza (ANOVA) realizado con valores de DAS28 tras cada administración.

VARIABLE DAS 28	Estadístico Brown-Forsythe	gl 1	gl 2	Significación
DAS 28 1ª Administración (Basal)	1.560	2	49.310	0.220
DAS 28 2ª Administración	0.477	2	45.724	0.624
DAS 28 3ª Administración	0.992	2	39.107	0.380
DAS 28 4ª Administración	1.176	2	43.605	0.318
DAS 28 5ª Administración	0.053	2	26.100	0.948
DAS 28 6ª Administración	1.188	2	28.446	0.320
DAS 28 7ª Administración	0.370	2	35.056	0.693
DAS 28 8ª Administración	0.079	2	21.231	0.925
DAS 28 9ª Administración	0.286	2	14.671	0.755
DAS 28 10ª Administración	0.569	2	7.792	0.587
DAS 28 11ª Administración	0.977	2	6.010	0.429
DAS 28 12ª Administración	4.816	2	9.016	0.038
DAS 28 13ª Administración	2.154	2	8.430	0.176
DAS 28 14ª Administración	7.204	1	19.235	0.368
DAS 28 15ª Administración	13.222	1	22.595	0.001
DAS 28 16ª Administración	0.336	1	18.279	0.569

TABLA 64. DAS 28. Cálculo del Estadístico de Brown-Forsythe, para las administraciones de Infliximab que no presentan varianzas homogéneas o iguales.

PRUEBA MUESTRAS INDEPENDIENTES						
		Prueba de Levene para igualdad de medias		Prueba T para igualdad de medias.		
	Respuesta a tratamiento	F	Significación	t	gl	Significación bilateral
DAS 28 17ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	1.732	0.197	-0.494 -0.644	35 24,03	0.625 0.526
DAS 28 18ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	1.840	0.185	-2.136 -2.973	31 12,602	0.041 0.011 *
DAS 28 19ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	1.131	0.297	-0.246 -0.454	28 20,757	0.807 0.655
DAS 28 20ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	0.678	0.417	-1.942 -2.746	29 9.150	0.062 0.022 *
DAS 28 21ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	0.477	0.495	-2.430 -3.287	28 13.127	0.022 * 0.006 *
DAS 28 22ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	0.335	0.568	-3.360 -3.652	28 6.234	0.002 * 0.010 *
DAS 28 23ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	0.047	0.830	-1.429 -1.300	28 5.291	0.164 0.247
DAS 28 24ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	0.206	0.653	-1.093 -1.008	30 5.25	0.283 0.357
DAS 28 25ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	0.093	0.763	-2.246 -2.569	28 2.659	0.033 * 0.093
DAS 28 26ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	1.381	0.250	-1.202 -0.953	27 3.534	0.240 0.401
DAS 28 27ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	.	.	0.341 .	20 .	0.737 .
DAS 28 28ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales	.	.	0.835 .	22 .	0.413 .
DAS 28 29ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales
DAS 28 30ª Admin	Se asumen varianzas iguales No se asumen varianzas iguales

TABLA 65. Prueba de homogeneidad de las varianzas del DAS28. Estadístico de Levene y cálculo del estadístico T de Student. Administraciones 17 a 30

4.3.9.2 Resultados del análisis estadístico longitudinal del DAS28.

Estadísticos descriptivos				
	Respuesta a tratamiento	Media	Desv. típ.	N
das28 1 ^a administración (BASAL)	no	5,46414	1,451827	14
	si	5,37319	1,294221	16
	si pero solo temporalmente	5,64300	0,711943	3
	Total	5,43630	1,295943	33
das28 2 ^a administración	no	3,86629	1,424277	14
	si	3,98738	0,977846	16
	si pero solo temporalmente	4,61633	0,298967	3
	Total	3,99318	1,149508	33
das28 3 ^a administración	no	3,99071	1,511451	14
	si	4,08000	0,908332	16
	si pero solo temporalmente	3,04333	0,198578	3
	Total	3,94788	1,184704	33
das28 4 ^a administración	no	4,60786	1,875113	14
	si	3,91750	0,702040	16
	si pero solo temporalmente	4,65667	0,715984	3
	Total	4,27758	1,348142	33
das28 5 ^a administración	no	4,83714	2,134790	14
	si	4,35688	1,226593	16
	si pero solo temporalmente	4,83000	0,515073	3
	Total	4,60364	1,622451	33

Tabla 66. Datos descriptivos del DAS28 para el estudio de las 5 primeras administraciones.

Pruebas de contrastes intra-sujetos						
Fuente	DAS28	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
DAS28	Lineal	3,776	1	3,776	2,534	0,122
	Cuadrático	26,348	1	26,348	34,238	0,000
	Cúbico	3,222	1	3,222	6,587	0,016
	Orden 4	0,898	1	0,898	2,404	0,132
DAS28 * Según grado de respuesta a tratamiento	Lineal	1,902	2	0,951	0,638	0,535
	Cuadrático	0,961	2	0,481	0,624	0,542
	Cúbico	1,221	2	0,611	1,248	0,302
	Orden 4	4,357	2	2,179	5,832	0,007
Error(DAS28)	Lineal	44,712	30	1,490		
	Cuadrático	23,087	30	0,770		
	Cúbico	14,677	30	0,489		
	Orden 4	11,208	30	0,374		

Tabla 67. Prueba de contrastes Intra-Sujetos del DAS28 tras las 5 primeras administraciones

Pruebas de los efectos inter-sujetos					
Variable transformada: Promedio					
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Intersección	1.936,947	1	1.936,947	323,952	0,000
Según Respuesta a tto.	1,836	2	0,918	0,154	0,858
Error	179,374	30	5,979		

Tabla 68. Prueba de contrastes Inter-Sujetos del DAS28 tras las 5 primeras administraciones

Estimaciones				
DAS28	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
1	5,493	0,304	4,872	6,115
2	4,157	0,266	3,613	4,700
3	3,705	0,270	3,153	4,256
4	4,394	0,306	3,769	5,019
5	4,675	0,377	3,904	5,446

Tabla 69. Determinación de las medias marginales del DAS28 tras las 5 primeras administraciones

Estimaciones				
Respuesta a tratamiento	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
no	4,553	0,292	3,956	5,150
si	4,343	0,273	3,785	4,901
si pero solo temporalmente	4,558	0,631	3,268	5,847

Tabla 70. Determinación de las medias marginales obtenidas en los tres grupos de pacientes, tras las 5 primeras administraciones

Comparaciones por pares						
(I) DAS28	(J) DAS28	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación (a)	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia(a)	
					Límite superior	Límite inferior
1	2	1,337(*)	0,256	0,000	0,815	1,859
	3	1,789(*)	0,324	0,000	1,126	2,451
	4	1,099(*)	0,325	0,002	0,436	1,763
	5	,819(*)	0,389	0,044	0,024	1,613
2	1	-1,337(*)	0,256	0,000	-1,859	-0,815
	3	,452(*)	0,209	0,039	0,025	0,879
	4	-0,237	0,233	0,316	-0,713	0,238
	5	-0,518	0,289	0,083	-1,109	0,073
3	1	-1,789(*)	0,324	0,000	-2,451	-1,126
	2	-,452(*)	0,209	0,039	-0,879	-0,025
	4	-,689(*)	0,222	0,004	-1,144	-0,235
	5	-,970(*)	0,292	0,002	-1,567	-0,373
4	1	-1,099(*)	0,325	0,002	-1,763	-0,436
	2	0,237	0,233	0,316	-0,238	0,713
	3	,689(*)	0,222	0,004	0,235	1,144
	5	-0,281	0,258	0,285	-0,808	0,246
5	1	-,819(*)	0,389	0,044	-1,613	-0,024
	2	0,518	0,289	0,083	-0,073	1,109
	3	,970(*)	0,292	0,002	0,373	1,567
	4	0,281	0,258	0,285	-0,246	0,808

Basadas en las medias marginales estimadas.

*. La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.

a. Ajuste para comparaciones múltiples: Diferencia menos significativa (equivalente a la ausencia de ajuste).

Tabla 71. Determinación de la significación de las diferencias entre las medias globales del DAS 28 tras las 5 primeras administraciones de Infliximab.

Comparaciones múltiples							
	(I) Respuesta a tratamiento	(J) Respuesta a tratamiento	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite superior	Límite inferior
DMS	no	si	0,21024	0,400194	0,603	-0,60706	1,02755
		si pero solo temporalmente	-0,00464	0,695718	0,995	-1,42548	1,41621
	si	no	-0,21024	0,400194	0,603	-1,02755	0,60706
		si pero solo temporalmente	-0,21488	0,688002	0,757	-1,61997	1,19021
	si pero solo temporalmente	no	0,00464	0,695718	0,995	-1,41621	1,42548
		si	0,21488	0,688002	0,757	-1,19021	1,61997
Bonferroni	no	si	0,21024	0,400194	1,000	-0,80455	1,22503
		si pero solo temporalmente	-0,00464	0,695718	1,000	-1,76880	1,75952
	si	no	-0,21024	0,400194	1,000	-1,22503	0,80455
		si pero solo temporalmente	-0,21488	0,688002	1,000	-1,95948	1,52972
	si pero solo temporalmente	no	0,00464	0,695718	1,000	-1,75952	1,76880
		si	0,21488	0,688002	1,000	-1,52972	1,95948

Basado en las medias observadas.

Tabla 72. Análisis de comparación múltiple para determinar que grupo de pacientes (respondedor, no respondedor o respondedores temporales) presenta un comportamiento del DAS 28, diferente al resto de grupos, tras las 5 primeras administraciones de Infliximab.

4.3.9.3.- Discusión sobre la evolución del DAS 28

Los pacientes reclutados en este estudio cumplían todos, criterios para ser tratados con medicamentos biológicos, pues presentaban criterios de enfermedad severa (DAS >5,1). Esta actividad se reduce tras la primera administración de Infliximab, disminuyendo la intensidad de la enfermedad hasta grado moderado. Ahora bien, este comportamiento no solo se produce en los pacientes que han respondido bien a lo largo de estudio, sino que se manifiesta en la totalidad de los pacientes del estudio. (Figura 26)

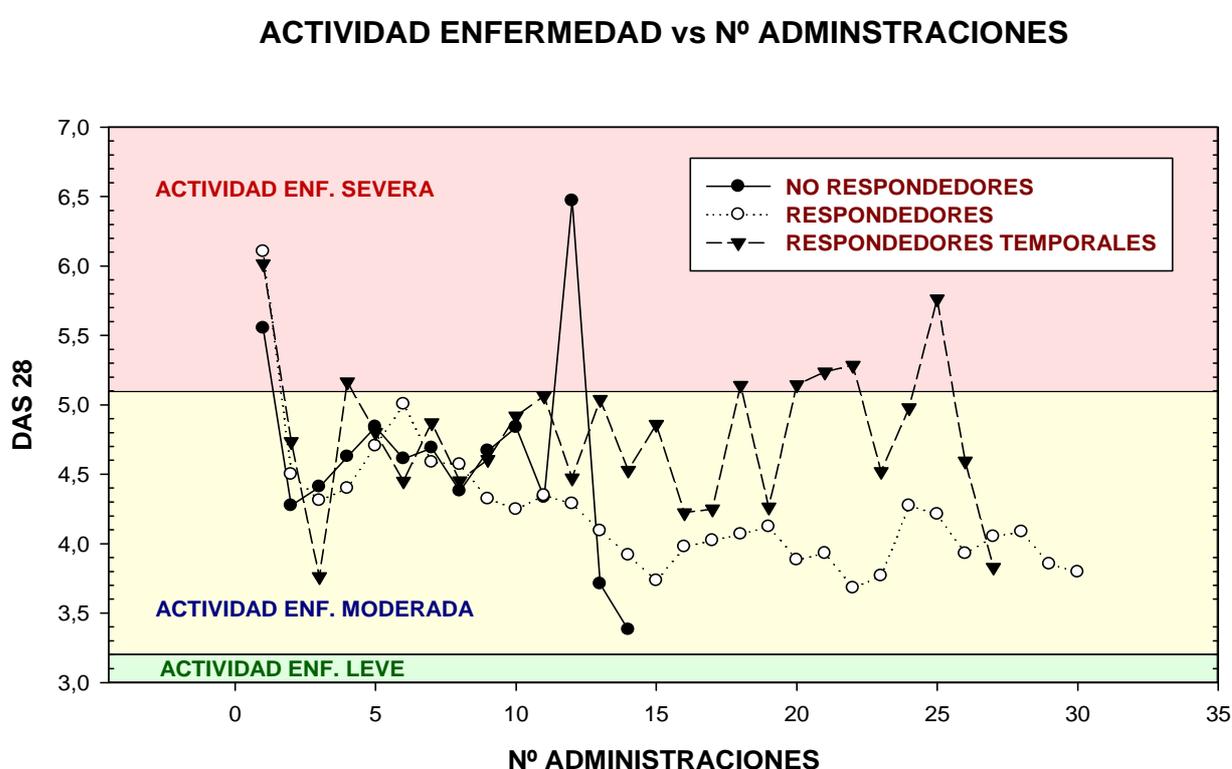


FIGURA 26. Evolución de la actividad de la enfermedad, en función de los valores del DAS 28, a lo largo del periodo de seguimiento.

La disminución, sin embargo, resulta muy homogénea lo que cuestiona su utilización para discernir entre pacientes respondedores y no respondedores. Es por ello que hemos abordado como objetivo, determinar la idoneidad del DAS28 como indicador válido para la predicción temprana de la respuesta de los pacientes a los tratamientos.

DESCENSO DAS 28 (RESPECTO DEL BASAL)

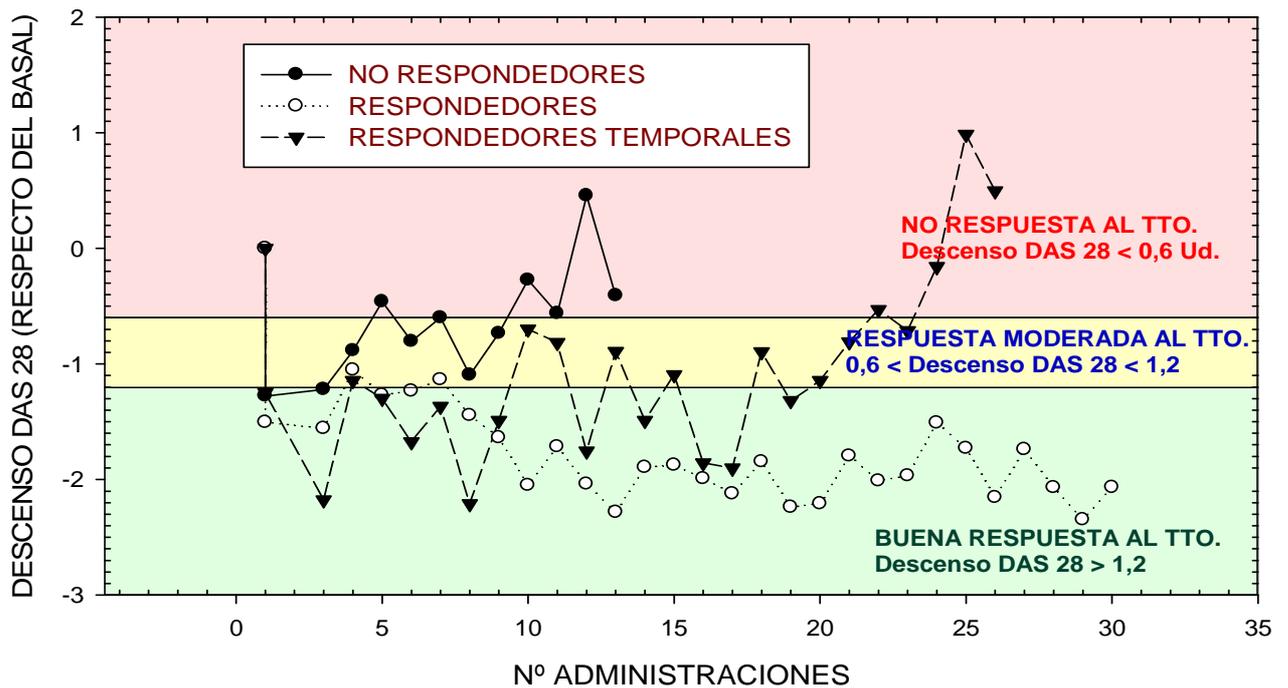


FIGURA 27. Intensidad de la respuesta al tratamiento, en función de los descensos del DAS 28 respecto del valor DAS-28 basal, en los tres grupos de pacientes.

Hemos podido apreciar, que tras la primera administración del fármaco, se produce un descenso significativo del DAS28 con respecto al valor basal. Siendo las medias de los valores del DAS28 tras la primera administración, significativamente inferiores (significación estadística), respecto de los valores basales (Tabla 71).

A partir de los siguientes valores, vemos como los valores medios del DAS28 varían a lo largo del tiempo de forma significativa, de hecho en nuestro análisis longitudinal del DAS 28, las medias obtenidas son distintas de las precedentes y de las posteriores. La media de la 2ª administración es mayor que la media de la 3ª. Luego hay un pequeño repunte tras la 4ª administración, y finalmente vuelve a descender el valor medio del DAS en la 5ª administración obteniéndose diferencias con los valores de la 3ª administración de prácticamente una unidad de DAS28 (Tabla 71 y Figura 27)

Este descenso se produce, sin embargo, de forma muy parecida en los tres grupos de pacientes, tal y como queda reflejado en la tabla 72, en donde tras analizar los datos entre los 3 grupos de pacientes no se han detectado diferencias significativas

entre ellos, ni a través de la prueba DMS ni tras realizar la prueba de Bonferroni. (Figura 27).

La utilización del DAS28 como indicador, para medir la respuesta de los pacientes a los tratamientos lleva implícitos, a nuestro juicio, 3 elementos que cuando menos, resultan cuestionables.

- a- ¿Cuanto tiempo hay que esperar desde el inicio del tratamiento para saber la respuesta del paciente al tratamiento?
- b- ¿La respuesta de 2 pacientes con el mismo descenso del DAS28, pueden tener distinta intensidad?
- c- ¿Cual es el valor basal de cada paciente?

Respecto a la primera cuestión las recomendaciones de las sociedades científicas limitan el periodo de seguimiento necesario para poder decidir si un paciente responde bien o mal a un tratamiento a unos 3 meses, lo que equivale a administrar 3 veces el fármaco y valorar antes de una 4ª administración.

Este periodo de tiempo de 3 meses, no está exento de cierto debate, por lo que hemos preferido prolongarlo mucho mas allá de lo establecido en la actualidad, de forma que pudiéramos tener la seguridad de que cuando se clasificaba a un paciente como respondedor o no respondedor, se realizaba con las máximas garantías posibles, además de para disponer de un tiempo de seguimiento suficiente para observar y recoger el máximo número de RAMs en los pacientes. En nuestro estudio hemos recogido los valores del DAS28 durante periodos de tiempo mucho mas largo (30 administraciones lo que equivale a mas de 2 años).

Los resultados obtenidos en este trabajo apuntan a comportamientos muy parecidos durante los 3 primeros meses con independencia de la asignación que posteriormente hacen los reumatólogos al grupo de respondedores o no respondedores.

En relación a este tema creemos interesante comentar que en Mayo de 2008, se ha publicado un trabajo de Poccok et al de la universidad de Cambridge UK,¹³⁸ en donde se comparan en una serie de 149 pacientes utilizando los criterios de

respuesta del DAS28, y observando que es lo ocurre si en vez de esperar solo 3 meses, tomamos 6 meses, para determinar el grado de respuesta de los pacientes a los tratamientos. En este estudio un 57% de los pacientes que estaban clasificados como pacientes no respondedores a los 3 meses, pero que a pesar de ello habían continuado con el tratamiento, sí que presentaban criterios de respondedores a los 6 meses de tratamiento. La conclusión de los autores, es que el periodo actual recomendado de 3 meses, para determinar si un paciente es o no respondedor a un tratamiento, resulta inadecuado o insuficiente.

Dado que deseamos establecer el valor predictivo del DAS28, nos hemos centrado solamente en el análisis de las 5-6 primeras administraciones (6 meses de tratamiento), para establecer si en este periodo de tiempo este indicador es válido para clasificar adecuadamente a los pacientes entre respondedores y no respondedores.

En nuestro estudio, la evolución del DAS28 continúa disminuyendo más allá de los 3 meses recomendados hasta ahora, y sugieren al igual que el estudio de Poccok, que este periodo puede resultar insuficiente para conocer si un paciente está respondiendo al tratamiento.

Tampoco sabemos si en el futuro otros autores recomendaran periodos de tiempo más prolongados incluso superiores a 6 meses, pero está claro que este es un aspecto que para la Artritis reumatoide, y con los tratamientos actuales, promete debates a corto plazo.

Señalar que esta ausencia significativa o suficiente entre los valores medios del DAS28 entre los grupos respondedores y no respondedores, en nuestro caso no se ha producido ni a los 3 meses ni a los 6 meses, ni durante el seguimiento del trabajo, salvo puntualmente en algunas de las administraciones (administración nº12), de forma aleatoria, y sin un patrón de comportamiento claro, que nos sugiriese que a partir de una determinada administración del fármaco, se producía la separación entre los grupos. (Figura 27).

Hemos relacionado este comportamiento de alejamiento y acercamiento de los valores medios del DAS28 entre los grupos, al empeoramiento de algunos pacientes

de forma muy manifiesta tanto en el grupo de No respondedores como en el de respondedores temporales. Una vez estos pacientes abandonaban por decisión clínica el tratamiento y por tanto eran excluidos del seguimiento, las medias del resto de pacientes se volvían a solapar entre los diferentes grupos de pacientes. Entendemos sin embargo que este comportamiento en dientes de sierra se atenuaría mucho si el tamaño muestral fuese mucho mayor, y la aportación de los valores individuales de un paciente no tuviese tanto peso sobre la media de su grupo.

Todas estas consideraciones, están realizadas a partir de valores medios de en cada grupo de pacientes (figura 27 y 28), pero éstas no están exentas de una dispersión significativa cuando observamos los datos individuales (figura 29), por lo que no se puede asumir que todos los pacientes agrupados o clasificados en una misma categoría, van a tener un comportamiento similar a lo largo del tiempo.

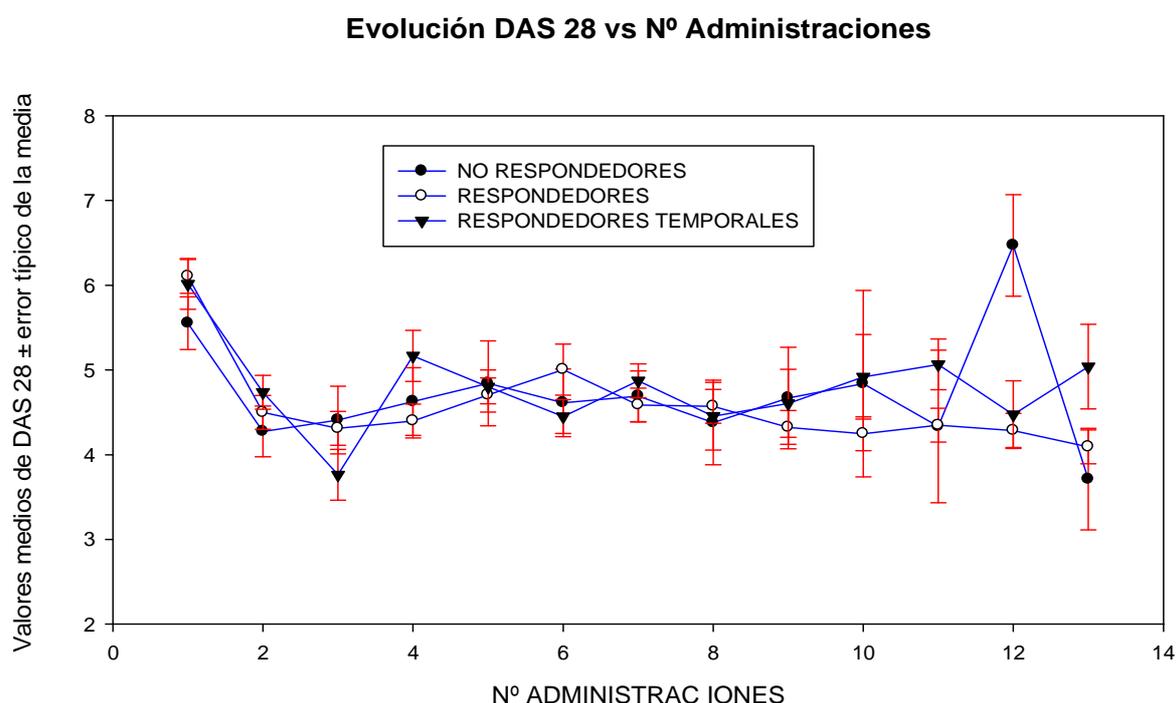


FIGURA 28. Valores medios del DAS 28 y errores estandar de las medias, obtenidos durante las 13 primeras administraciones de medicamento (único intervalo donde se pueden comparar los 3 grupos de pacientes).

EVOLUCIÓN INDIVIDUAL DEL DAS-28 EN LOS GRUPOS DE PACIENTES

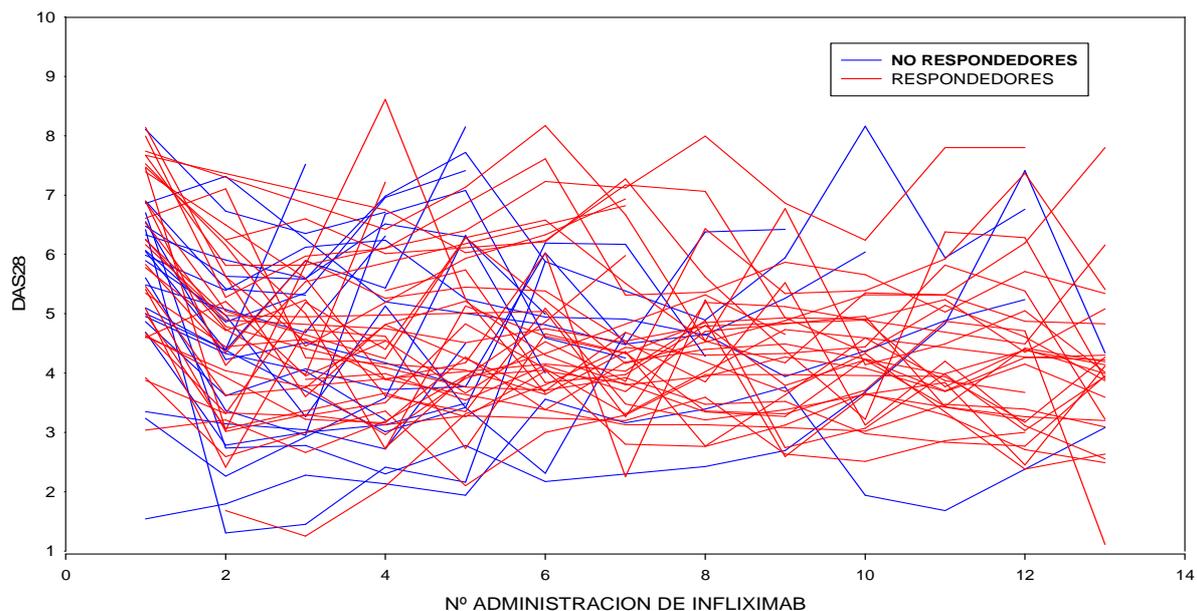


FIGURA 29. Valores individuales del DAS 28, obtenidos durante las primeras administraciones de Infliximab (único intervalo donde se pueden comparar los 3 grupos de pacientes).

Respecto de la segunda cuestión, no hay que olvidar que este indicador asume que la diferencia entre el valor basal del DAS28 y el obtenido en un momento dado, equivale a la respuesta del paciente. Pero no hay que olvidar que 2 pacientes pueden tener en valor absoluto un mismo descenso del DAS28, pero partir de valores basales diferentes. En estos casos se puede considerar que un paciente que por ejemplo descienda 2 unidades de DAS28 desde 6 hasta 4, tiene una mejor respuesta que otro que ha descendido desde 8 hasta 6. En el primer caso el descenso es proporcionalmente mayor que en el segundo, pero el indicador no contempla esta situación.

En esta dirección también apunta un trabajo publicado en 2008 comparando los criterios ACR y DAS28, para medir la respuesta a los tratamientos¹⁶² en donde se observan discrepancias entre ambos indicadores en función del grado de actividad basal de los pacientes, ya que con criterios ACR la respuesta es proporcional al grado de actividad basal de la enfermedad y al utilizar el DAS28 obtienen que el nivel de respuesta a los tratamientos resulta inversamente proporcional al nivel basal.

Podría resultar muy sencillo y más correcto trabajar con reducciones relativas o porcentuales del DAS 28, transformado el DAS 28 basal al 100% de intensidad de la enfermedad para cada paciente y midiendo los valores subsiguientes del DAS 28, como reducción relativa con respecto al valor inicial. Esta simple transformación puede resultar más precisa y precoz, para determinar o diferenciar la respuesta del paciente. (Figuras 30 y 31). En una reciente revisión del American College of Rheumatology, se incluye esta opción, entre otras 135, posibles híbridos de los indicadores actuales, calificandola de especial interes, por su capacidad de discriminación.¹⁶³

EVOLUCIÓN INDIVIDUAL DEL % DAS-28 RESPECTO DEL BASAL

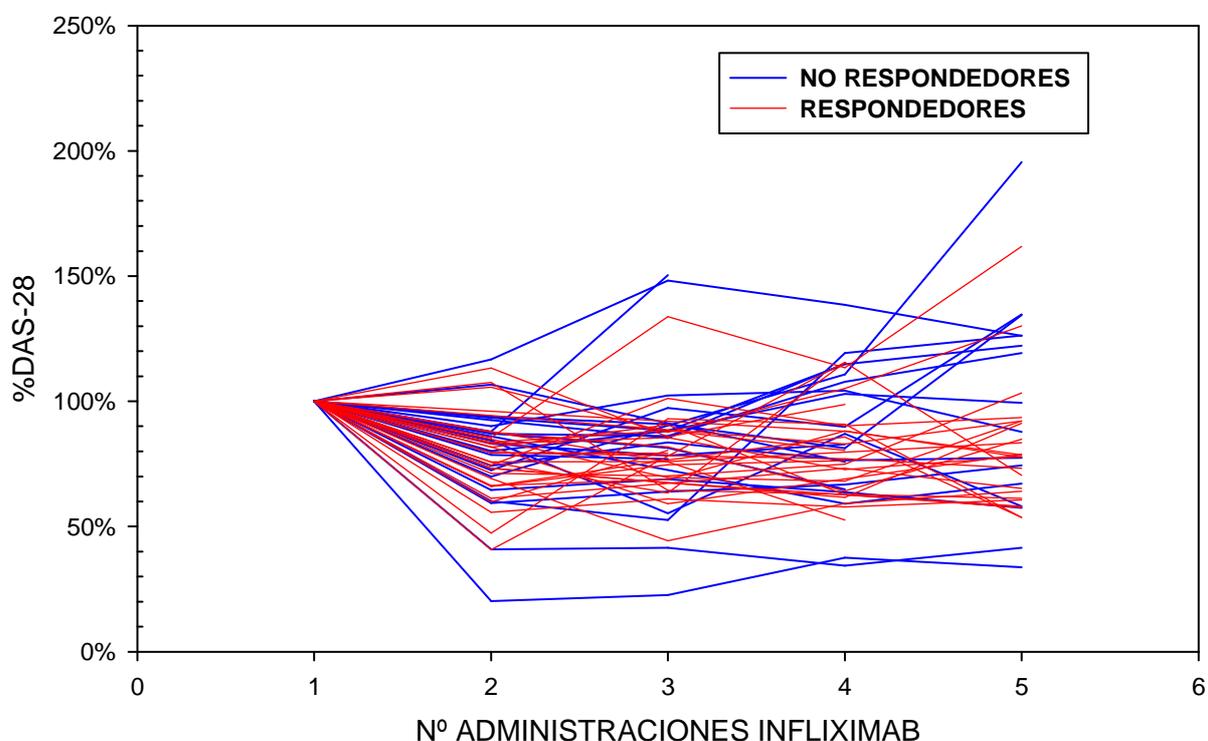


FIGURA 30. Evolución individual de la respuesta al tratamiento, en función de los descensos del DAS 28, expresados en %, respecto del valor basal (considerado como 100% de la actividad de la enfermedad), en pacientes respondedores y no respondedores.

EVOLUCIÓN DAS 28 (% RESPECTO AL 100% BASAL)

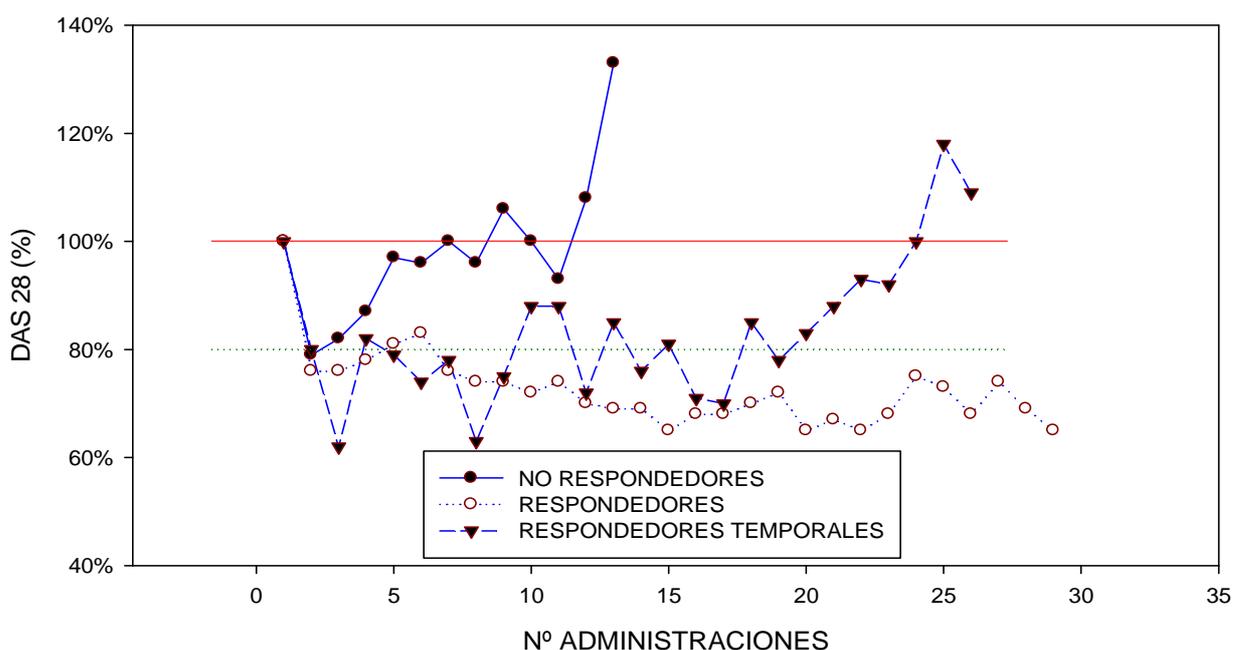


FIGURA 31. Evolución de la intensidad de la respuesta al tratamiento, en función de los descensos del DAS 28, expresados en %, respecto del valor basal (considerado como 100% de la actividad de la enfermedad), en los tres grupos de pacientes.

Por ultimo la determinación del valor basal tampoco está exenta de cierta controversia. ¿Cuántas determinaciones hay que realizar para establecer el verdadero valor basal. 1, 2 o mas?. ¿Se debería realizar una media ponderada de estas mediciones?. ¿Debería tomarse la medición mas alta o la mas baja?

No es infrecuente escuchar a los reumatologos que tal o cual paciente, ha variado su DAS28 de forma significativa cuando se le ha medido por primera vez en consulta y posteriormente en hospital de día justo antes de recibir la primera dosis del medicamento.

Este aspecto se ha estudiado recientemente¹⁶¹ tomando 2 determinaciones basales en lugar de 1 y comparando ambas. Los autores concluyen que los valores del DAS28 son similares y estables (coeficiente de correlación de 0,52), aunque 2 de los elementos que los forman si que han variado estadísticamente (articulaciones dolorosas y el estado general valorado por el enfermo). El problema a nuestro juicio es que compara valores medios, unos pacientes compensan a otros manteniendo estable la media, pero no indica de forma individual cual es el porcentaje de estos pacientes que si han mostrado diferencias significativas entre ambos valores.

Parece sin duda alguna que existen aspectos poco conocidos y/o de difícil cuantificación que generan divergencias entre los valores del DAS28 y la decisión final de los médicos cuando determinan si un paciente responde o no a los tratamientos.

Puede, así mismo, que ya dispongamos de mejores indicadores, entre los que podría encontrarse el %DAS28, que todavía no se han implantado de manera rutinaria para la valoración de la eficacia de los anticuerpos biológicos en la artritis reumatoide.

5.-CONCLUSIONES

1º El polimorfismo en las posiciones 238 y 308 del gen promotor del TNF- α , 1082 del gen promotor de interleukina 10, y en posición 677 del gen de la MetilénTetraHidroFolato -Reductasa (MTHFR), no parecen estar relacionados con una mayor o menor respuesta al tratamiento con Infliximab.

2º La frecuencia en la presentación del polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR, ha sido similar en los distintos grupos de pacientes, al igual que la incidencia de reacciones adversas, por lo que no podemos apoyar ni descartar la posible asociación entre los polimorfismos en este gen y la mayor incidencia de reacciones adversas, obtenidas en otros estudios.

3º El sexo y la presencia de factor reumatoide no generan variabilidad en la respuesta al tratamiento con infliximab de los pacientes con artritis reumatoide.

4º El periodo de tiempo actual de 3 meses para decidir si los pacientes responden a los tratamientos, puede ser insuficiente al utilizar el DAS28 pues, este indicador, sigue disminuyendo durante periodos de tiempo mayores.

5ª Es necesario buscar otros indicadores mas rápidos y sensibles para determinar la eficacia de estos tratamiento biológicos en los pacientes de artritis reumatoide, además de por su alto coste social y económico por el, coste personal, pues este grupo de medicamentos no estan exentos de graves riesgos.

6.-BIBLIOGRAFIA

1.-Carmona L. *Epidemiología de la Artritis Reumatoide.*

In: Laffon A, Gomez-Reino JJ eds, editor. En Artritis Reumatoide. Madrid: DRUG PHARMA; 2003. p. 25-46.

2.-Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. *The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain.*

Rheumatology (Oxford) 2002;41(1):88-95.

3.-Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. *The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century.*

Rheumatology (Oxford) 2002;41(7):793-800.

4.-Ward MM. *Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs?*

Arthritis Rheum 2001;44(6):1467-9.

5.-Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. *Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years.*

Arthritis Rheum 2003;48(1):54-8.

6.-Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. *Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years.*

Arthritis Rheum 1984;27(8):864-72.

7.-Navarro-Cano G, Del Rincon I, Pogossian S, Roldan JF, Escalante A. *Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity.*

Arthritis Rheum 2003;48(9):2425-33.

8.-Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. *Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum 2003;48(6):1530-42.

9.-Wolfe F, Hawley DJ. *The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients.*

J Rheumatol 1998;25(11):2108-17.

10.-Tornero Molina J VFJ. *Impacto social y económico de las enfermedades reumáticas: la discapacidad laboral.*

Rev Esp Reumatol 1999;26:367-366.

11.-Woolf AD, Pfleger B. *Burden of major musculoskeletal conditions.*

Bull World Health Organ 2003;81(9):646-56.

12.-Jonsson B, Rehnberg C, Borgquist L, Larsson SE. *Locomotion status and costs in destructive rheumatoid arthritis. A comprehensive study of 82 patients from a population of 13,000.*

Acta Orthop Scand 1992;63(2):207-12.

13.-García-Vadillo A, Castañeda Sanz S, Carrasco Prieto AL, A. JC. *Costes económicos de la Artritis reumatoide de corta evolución.*

Rev Esp Reumatol 2001;28: 4-11.

14.-Postigo AA, Garcia-Vicuna R, Laffon A, Sanchez-Madrid F. *The role of adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.*

Autoimmunity 1993;16(1):69-76.

15.-Choy EH, Panayi GS. *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.*

N Engl J Med 2001;344(12):907-16.

16.-Huizinga TW. *Genetics in rheumatoid arthritis.*

Curr Rheumatol Rep 2002;4(3):195-200.

17.-Firestein GS. *Evolving concepts of rheumatoid arthritis.*

Nature 2003;423(6937):356-61.

18.-Blanco García FJ ,Carreira Delgado P ,Martín Mola E et al.Sociedad Española de Reumatología. *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas.*

Panamericana 4ª Edición 2004.

19.-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum 1988;31(3):315-24.

20.-Huizinga TW, K.P. M, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS. *Criteria for Early Rheumatoid Arthritis.*

Arthritis & Rheum 2002; 46(5):1155-1159.

21.-van der Heijde DM. *Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis.*

Br J Rheumatol 1995;34 Suppl 2:74-8.

22.-van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. *Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification).*

J Rheumatol 1995;22(9):1792-6.

23.-van Riel PL, van der Heijde DM, Nuver-Zwart IH, van de Putte LB.

Radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of 3 comparative trials.

J Rheumatol 1995;22(9):1797-9.

24.-Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. *The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence?*

Rheumatology (Oxford) 2001;40(11):1211-20.

25.-Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. *Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies.*

Am J Med 2001;111(6):446-51.

26.-Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van 't Hof MA, et al. *Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis.*

Ann Rheum Dis 2001;60(5):453-8.

27.-Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. *How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis.*

Arthritis Rheum 2002;46(2):357-65.

28.-Harris E. *Clinical features of rheumatoid arthritis.*

In: Kelley WN HE, Ruddy S, Sledge CB, editor. Textbook of rheumatology, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997. p. 898-932.

29.-Diaz Lopez C. *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis.*

Rev Clin Esp 2000; 200 Monog 1:46-58.

30.-van der Heijde D. *How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method.*

J Rheumatol 1999;26(3):743-5.

31.-Larsen A. *How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies.*

J Rheumatol 1995;22(10):1974-5.

32.-Wolfe F, van der Heijde DM, Larsen A. *Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale.*

J Rheumatol 2000;27(9):2090-9.

33.-Kirwan JR. *Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis.*

J Rheumatol 1999;26(3):720-5.

34.-Wolfe F, O'Dell JR, Kavanaugh A, Wilske K, Pincus T. *Evaluating severity and status in rheumatoid arthritis*

J Rheumatol 2001;28(6):1453-62.

35.-Gonzalez-Amaro, R., and F. Sanchez-Madrid. 1999. Cell adhesion molecules: selectins and integrins.

Crit Rev Immunol 19: 389.

36.-Meager, A. 1999. *Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation.*

Cytokine Growth Factor Rev 10: 27.

37.-Sim, R. B., and A. Laich. 2000. *Serine proteases of the complement system.*

Biochem Soc Trans 28:545.

38.-Altieri, D. C. 1995. *Inflammatory cell participation in coagulation.*

Semin Cell Biol 6: 269.

39.-Bockmann, S., and I. Paegelow. 2000. *Kinins and kinin receptors: importance for the activation of leukocytes.*

J Leukoc Biol 68: 587.

40.-Couture, R., M. Harrison, R. M. Vianna, and F. Cloutier. 2001. *Kinin receptors in pain and inflammation.*

Eur J Pharmacol 429:161.

41.-Tilley, S. L., T. M. Coffman, and B. H. Koller. 2001. *Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes.*

J Clin Invest 108:15.

42.-Nicosia, S., V. Capra, and G. E. Rovati. 2001. *Leukotrienes as mediators of asthma.*

Pulm Pharmacol Ther 14:3.

43.-Prescott, S. M., G. A. Zimmerman, D. M. Stafforini, and T. M. McIntyre. 2000. Platelet activating factor and related lipid mediators.

Annu Rev Biochem 69:419.

44.-Bogdan, C. 2001. *Nitric oxide and the immune response.*

Nat Immunol 2: 907.

45.-Mulero Mendoza J, Vera Mendoza M. *Infliximab y Etanercept hoy.*

Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud Vol 27(6), 178174, 2003.

46.-Dinarello, C. A. 2000. *Proinflammatory cytokines.*

Chest 118: 503.

47.-Baggiolini, M. 2001. *Chemokines in pathology and medicine.*

J Intern Med 250: 91.

48.-Aggarwal, B. B., S. Shishodia, K. Ashikawa, and A. C. Bharti. 2002. *The role of TNF and its family members in inflammation and cancer: lessons from gene deletion.*

Curr Drug Targets Inflamm Allergy 1: 327.

49.-Alldred, A. 2001. *Etanercept in rheumatoid arthritis.*

Expert Opin Pharmacother 2: 1137.

50.-Laufer, S., S. Gay, and K. Brune. 2003. *Inflammation and rheumatic diseases: the molecular basis of novel therapies.*

Thieme, Stuttgart; New York.

51.-Arend, W. P. 2002. *The mode of action of cytokine inhibitors.*

J Rheumatol Suppl 65:16.

52.-Monaco, C., E. Andreakos, S. Kiriakidis, M. Feldmann, and E. Paleolog. 2004. *T-cell-mediated signalling in immune, inflammatory and angiogenic processes: the cascade of events leading to inflammatory diseases.*

Curr Drug Targets Inflamm Allergy 3: 35.

53.-Bennett SR, Falta MT, Bill J, Kotzin BL. *Antigen-specific T cells in rheumatoid arthritis.*

Curr Rheumatol Rep 2003; 5(4): 255-263.

54.-Corr M, Firestein GS. *The genetics of the target tissue in rheumatoid arthritis.*
Rheum Dis Clin North Am 2002; 28(1): 79-94.

55.-Nepom GT. *The role of the DR4 shared epitope in selection and commitment of autoreactive T cells in rheumatoid arthritis.*
Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(2): 305-315.

56.-Seibl R, Kyburz D, Lauener RP, Gay S. *Pattern recognition receptors and their involvement in the pathogenesis of arthritis.*
Curr Opin Rheumatol 2004;16(4): 411-418.

57.-Gravallese EM, Goldring SR. *Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis.*
Arthritis Rheum 2000;43(10): 2143-2151.

58.-Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. *Rheumatoid arthritis.*
Cell 1996; 85(3): 307-310.

59.-Koch AE. *Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis.*
Arthritis Rheum 1998; 41(6): 951-962.

60.-Dinarello CA. *Biologic basis for interleukin-1 disease.*
Blood 1996;87: 2095-2147.

61.-Zheng H, Fletcher D, Kozak W, et al. *Resistance to fever induction and impaired acute phase response in interleukin-1 β -deficient mice.*
Immunity 1995; 3: 9-19.

62.-Ficha técnica Kineret® (anakinra). Laboratorios AMGEN.

63.- Francesco Colotta, Steven K. Dower, John E. Sims, and Alberto Mantovani.
The type II 'decoy' receptor: A novel regulatory pathway for interleukin-1.
Inmunology Today vol15, issue 12, Dec 1994:562-566.

64.-Arend WP, Dayer J-M. *Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis.*

Arthritis Reumatoid 1995; 38:151-160.

65.-Mojeik CF, Shevach EM, *Adhesion molecules: a rheumatologic perspective.*

Arthritis Rheum 1997;40: 991-1004.

66.-Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, et al. *The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2.*

J Immunol. 2000;165: 3402-3410.

67.-Jarvis B, Faulds D. *Etanercept. A review of its use in Rheumatoid Arthritis.*

Drugs 1999 Jun; 57(6): 945-966.

68.-Dayer JM, de Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S, Dinarello CA. *Human recombinant interleukin-1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells.*

J Clin Invest. 1986;77:645-648

69.-Van de Loo FAJ, Arntz OJ, Otterness IG, van den Berg WB. *Protection against cartilage proteoglycan synthesis inhibition by anti-interleukin-1 antibodies in experimental arthritis.*

J Rheumatol. 1992; 19:348-356.

70.-Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, et al. *Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts.*

J Lab Clin Med. 1999;134: 190-191.

71.-Lemonnier J, Hay E, Delannoy P, et al. *Increased osteoblast apoptosis in apert craniosynostosis: role of protein kinase C and interleukin-1.*

Am J Pathol. 2001;158: 1833-1842.

72.-Bresnihan B, Cunnane G. *Interleukin-1 receptor antagonist.*

Rheum Dis Clin North Am. 1998; 24:615-628.

73.-Gabay C. *IL-1 inhibitors: novel agents in the treatment of rheumatoid arthritis.*

Expert Opinion Investing. Drugs 2000; 9:113-127.

74.-Arend WP. *Interleukin-1 receptor antagonist.*

Adv Immunol 1993; 54:167-227.

75.-Arend W, GabayC. *Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist.*

Arthritis Res. 2000; 2:245-248.

76.-Chomarat P, Vannier E, Dechanet J, et al. *Balance of IL-1Ra/IL-1beta in RA synovium and its regulation by IL-4 and IL-10.*

J Immunolog. 1995;154:1432-1439

77.-Firestein GS. *Rheumatoid synovitis and pannus.*

In: Klippel J and Dieppe P. Rheumatology. London: Mosby International; 1998.

78.-Dayer JM, Graham R, Russell G, Krane SM. *Collagenase production by rheumatoid synovial cells: stimulation by human lymphocyte factor.*

Science. 1977; 195:181-183.

79.-Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. *Interleukin-1 induces interleukin-1.*

Induction of circulating interleukin-1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro.

J Immunolo. 1987;139:1902-1910.

80.-European Public Assessment of The European Agency for the Evaluation of Medical Products.

en www.emea.eu.int

81.-Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors.*

Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:3666-3670.

82.-Kriegler M, Perez C, DeFay K, et al. *A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF.*

Cell 1988; 53:45-53.

83.-R Rau. *Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal arthritis: the initial results of five trials.*

Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):70-73.

84.-Barbara JA, Smith WB, Gamble JR, et al. *Dissociation of TNF α cytotoxic and pro-inflammatory activities by p55 receptor and p75 receptor selective TNF α mutants.*

EMBO J 1994;13:843-850.

85.-Tartaglia LA, Goeddel DV, Reynolds C, et al. *Stimulation of human T cell proliferation by specific activation of the 75kDa tumor necrosis factor receptor.*

J Immunol 1993;151: 4637-4641.

86.-Zheng L, Fisher G, Miller RE, et al. *Induction of apoptosis in mature T cells by tumor necrosis factor.*

Nature 1995;377:348-351.

87.-Bazzoni F, Bautler B. *The tumor necrosis ligand and receptor families.*

N Engl J Med 1996;334:1717-1725.

88.- O'Dell JR. *Anticytokine therapy: a new era in the treatment of rheumatoid arthritis?*

N Engj J Med 1999. Jan 28;340: 310-312.

89.-Barry Bresnihan, MD, FRCPI, FRCP, Gaye Cunnane, MB, MRCPI, PhD. *Infection complications associated with the use of biologic agents.*

Rheum Dis Clin N Am 29 (2003): 185-202.

90.-Knight DM, Trinh H, Le J et al. *Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody.*

Mol Immunol. 1993; 30:1443-1453.

91.-Bernard J. Scallon, Maria Arevalo Moore, Han Trinh, David M. Knight and John Ghrayeb. *Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions.*

Cytoquine 1995;7:251-259.

92.-Charles P, Elliot MJ, Davis D, et al. *Regulation of cytokines inhibitors and acute phase proteins following anti- TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis.*

J Immunol 1999; 163:1521-1528.

93.-RN Maini, PC Taylor, E Paleolog, P Charles, S Ballara, FM Brennan, M Feldmann. *Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis.*

Ann Rheum Dis 1999;58suppl I 156-160.

94.-Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, Smeets TJ, Daha MR, KLuin PM, et al. *Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum 1996;39:1077-1081.

95.-Ficha técnica Remicade® (Infliximab). Laboratorios Schering-Plough.

96.-Ficha técnica Enbrel®. Laboratorios Wyeth.

97.-Culy CR, Keating GM, *Etanercept: an update of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic asrthritis, and juvenile rheumatoid arthritis.*

Drugs. 2002;62 (17): 2493-2537.

98.-Mohler KM, Torrance DS, Smith Ca et al. *Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonist.*

J Immunol 1993;151:1458-1461.

99.-Jacobs CA, Beckmann MP, Mohler K, et al. *Pharmacokinetic parameters and biodistribution of soluble cytokine receptors.*

Int Rev Exp Pathol 1993; 34B: 123-135.

100.-Monografía etanercept. DRUGDEX® & MARTINDALE Systems. 1974 - 2004 Thomson MICROMEDEX. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 120 expires 6/2004.

101.-Ficha técnica Humira® (Adalimumab). Laboratorios Abbott.

102.-Elliot MJ, Maini RN, Feldman M et al. *Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis.*

Lancet 344,1105-1110, 1994.

103.-Lipsky PE, van der Heijde DMFM, Clair EW, et al. *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.*

N Engl J Med 2000; 343: 1594-1602.

104.-Cush JJ. *Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs.*

Rheum Dis Clin North Am 2004; 30(2): 237-55, v.

105.-Weaver AL. *The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology*

(Oxford) 2004; 43(Suppl_3):III17-III23.

106.-*Infliximab.*

Rev Prescrire 2004; 24:331-334.

107.-*Etanercept.*

Rev Prescrire 2003; 23:250-256.

108.-*Adalimumab.*

Rev Prescrire 2004; 24:416-420.

- 109.-Keystone EC. *Advances in targeted therapy: safety of biological agents.*
Ann Rheum Dis 2003; 62 Suppl 2:ii34-ii36.
- 110.-Miembros del Panel (Comité de expertos de la SER) *Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide.*
Rev Esp Reumatol 27, 352-354, 2000.
- 111.-*Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide.*
Rev Esp Reumatol 2002; 29:51-55.
- 112.-Huizinga TWJ. *Genetics in rheumatoid arthritis.*
Best Practice&Research Clinical Rheumatology, 17,703-716,2003.
- 113.-Shiozawa S,Hayashi S,Tsukamoto Y et al. *Identification of the gene loci that predispose to rheumatoid arthritis .*
Internal Immunology 10,1891-1895,1998.
- 114.-Cornelis, F. et al. *New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study.*
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 10746-10750 (1998).
- 115.-Balsa A,Barrera P, Westhovens R et al .*European Consortium on Rheumatoid Arthritis (ECRAF). Clinical and Immunogenetic characteristics of European multicase rheumatoid arthritis families.*
Annals of the Rheumatic Diseases 60,573-576,2001.
- 116.-Jawaheer, D. et al. *A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases.*
Am. J. Hum. Genet. 68, 927-936 (2001).

117.-MacKay, K. et al. *Whole-genome linkage analysis of rheumatoid arthritis susceptibility loci in 252 affected sibling pairs in the United Kingdom.*

Arthritis Rheum. 46, 632-639 (2002).

118.-Dieude P, Petit E, Cailleau-Moindrault S et al. European Consortium on Rheumatoid Arthritis families . *Association between tumor necrosis factor receptor II and familial , but not sporadic ,rheumatoid arthritis :evidence for genetics heterogeneity.*

Arthritis & Rheumatism 2002 46: 2039-2044,

119.-Baerwald CG, Mok CC, Tickly M et al. *Corticotropin releasing hormones (CRH) promoter polymorphism in various ethnic groups of patients with rheumatoid arthritis.*

Zeitschrift für Rheumatologie 59,29-34,2000.

120.-Huizinga TWJ, Keijsers V, Yanni G et al. *Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage?.*

Rheumatology ,39,1180-1188, 2000.

121.-Morgan AW, Griffiths B, Ponchel F et al. *Fcγ receptor type IIIA is associated with rheumatoid arthritis in two distinct ethnic group.*

Arthritis & Rheumatism 2000; 43: 2328-2334.

122.-Seldin, M.F., Amos, C.I., Ward, R. & Gregersen, P.K. *The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum. 42, 1071-1079 (1999).

123.-Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle E, Tornero J. *Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide.*

Rev Esp Reumatol 2004; 31(6):394-401.

124.-Klareskog L, van der HD, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.*

Lancet 2004; 363(9410):675-681.

125.-*Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update.*

Arthritis Rheum 2002;46(2):328-46.

126.-Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. *American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis.*

Arthritis Rheum 1995;38(6):727-35.

127.-Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. *Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts.*

Arthritis Rheum 1998;41(10):1845-50.

128.-Di Giovine FA, Camp NJ, Cox A et al. *Detection and Population Análisis of IL-10 and TNF gene polymorphisms*

Oxford: Oxford University Press 2000.

129. Azmy IAF, Balasubramanian SP, Wilson AG et al. *Role of tumor necrosis factor gene polymorphisms (-308 and -238) in breast cancer susceptibility and severity.*

Breast Cancer Res ,6,R395-R400,2004.

130.-Kaijzel EL, Van Krugten MV, Brinkman BMN et al. *Functional analysis of a human tumor necrosis factor α (TNF $_{\alpha}$) promoter polymorphism related to joint damage in rheumatoid arthritis.*

Mol Med;4:724-33, 1998

131.-Fabris M,Di Poi E, Sacco S. et al. *TNF-alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis patients treated with a TNF-alpha agents:preliminary results.*

Reumatismo 2002; 34: 19-26

132.-Wilson AG,Di Giovine FS ,Blakemore AIF et al. *Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNF α) gene detectable by Nco I restriction of PCR product.*

Human Molecular Genetics 1 (5), 353, 1992

133.-Mullinghan CG, Marshall SE, Bunce M et al. *Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of common variable immunodeficiency.*

Genes and immunity,1,137-148,1999.

134.-Frosst P.,Blom H J.,Milos R. et al. *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase.*

Nat Genet,10:111-113,1995.

135.-Kolbet G,Jonson L,Young A et al. *The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACY study.*

Rheumatology 42,326-335,2003.

136.- Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, Soto L, Cuenca J, Cruzat A, Gatica H, Schiattino I, Perez C, Aguirre A, Salazar-Onfray F, Aguillon JC. *Tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels and influence of -308 TNF- α promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis.*

Scand J. Reumatol 2004; 33: 228-232

137.- M Seitz, U Wirthmüller, B Moller, and PM Villiger. *The -308 tumor necrosis factor- α gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF α -blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients.*

Reumatology 2007; 46: 93-96

138.- JM Pocock, JC Vasconcelos, and AJK Östör. *Assessment of anti TNF- α efficacy in rheumatoid arthritis: Is 3 months sufficient?*

Reumatology 2008; 47: 1073-1076

139.- Valesini G, Montecucco C, Cutulo M. *Recommendations for the use of biologic (TNF- α blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy.*

Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 413–423.

140.- R. Nixon, N. Bansback, A. Brennan. *The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor α and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons*

Rheumatology 2007; 46; 1140–1147

141. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. *Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor α blockers can make sense.*

Ann Rheum Dis 2003; 62: 1195–1198.

142. Ang HT, Helfgott S. *Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor- α antagonists in patients with rheumatoid arthritis?*

J Rheumatol 2003; 30: 2315–2318.

143. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y et al. *Switching biologics after initial anti-tumour necrosis- α failure: success with further TNF- α antagonism but failure on subsequent interleukin-1 receptor antagonism.*

Rheumatology 2004; 43 (suppl 2): 37.

144. Bennett AN, Peterson P, Banya N et al. *Adalimumab in clinical practice -initial experience at a single UK center.*

Rheumatology 2004; 43 (suppl 2): 37.

145. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. *Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Enbrel): Data from the STURE registry.*

Ann Rheum Dis 2004; 63 (suppl 1): 260.

146. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni C et al. *Infliximab failures in rheumatoid arthritis can be successfully treated with Adalimumab (Humira).*

Ann Rheum Dis 2004; 63 (suppl 1): 264.

147. Brocq O, Albert CC, Roux CH et al. *Adalimumab in severe rheumatoid arthritis after failure of one or two anti-TNF: 18 patients.*

Ann Rheum Dis 2004; 63 (suppl 1): 531.

148. Feltelius N, Fored M, Blomqvist P et al. *Safety and efficacy of adalimumab in arthritis patients previously treated with another biologic agent.*

Ann Rheum Dis 2004; 63 (suppl 1): 304.

149.- J. Ledingham and C. Deighton

Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFa blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001)

Rheumatology 2005; 44: 157-163

150.- CAVALEIRO J, FONSECA J, SOBRAL M, MOURAO A, CRUZ M, CARVALHO T ET AL. *Polymorphism at position - 238 of the tumor necrosis factor alpha and rheumatoid arthritis: Prognosis and pharmacogenetics-interim analysis.*

Ann Rheum Dis 2004; 63: SI: 177.

151.- BARTON A, PLATT H, SALWAY F, SYMMONS D, BARRETT E, BUKHARI M ET AL. *Polymorphisms in the tumour necrosis factor gene are not associated with severity of inflammatory polyarthritis.*

Ann Rheum Dis 2004; 63: 280-4.

152.- VERWIJ C. *Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis.*

Ann Rheum Dis 1999; 58(Supl I): 120-6.

153.- Carolina Llanos M, Lilian Soto S, Francisca Sabugo S, José Bastías Ch, Lorena Salazar A, Juan C Aguillón G, Miguel Cuchacovich T. *Papel de los polimorfismos -238 y -308 del promotor del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia y respuesta al tratamiento anti- factor de necrosis tumoral alfa en artritis reumatoide*

Rev Méd Chile 2005; 133: 1089-1095

154.- João Eurico Fonseca, João Cavaleiro, José Teles, Elsa Sousa, Valeska L Andreozzi, et al. *Contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity: sequencing of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter*

Arthritis Research & Therapy 2007, 9: R37

155.-Mark S Fife, Ana Gutierrez, Emma M Ogilvie, Carmel JW Stock, Jane M Samuel, Wendy Thomson, Lisa F Mack, Cathryn M Lewis and Patricia Woo. *Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis*

Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R148

156- Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV: *An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter.*

Eur J Immunogenet 1997, 24:1-8.

157.- Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga TW, Haagsma CJ, Giesendorf BA, De Boo TM, Van de Putte LB. *The C677T mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene: a generic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients.*

Arthritis Rheum 2001 44(11): 2525-2530

158.- Urano, Waco A; Taniguchi, Atsuo A; Yamanaka, Hisashi A; Tanaka, Eiichi A; Nakajima, Hiroshi A, et al. *Polimorfisms in the methyltetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidence by single locus and haplotype analices.*

Pharmacogenetics 12(3):183-109 April 2002

159.- Judith A. M. Wessels, Jeska K. de Vries-Bouwstra, Bas T. Heijmans, P. Eline Slagboom, Yvonne P. M. Goekoop-Ruiterman, Cornelia F. Allaart, Pit J. S. M. Kerstens, Derkjen van Zeben, Ferdinand C. Breedveld, Ben A. C. Dijkmans, Tom W. J. Huizinga, and Henk-Jan Guchelaar. *Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Early Rheumatoid Arthritis Are Associated With Single-Nucleotide Polymorphisms in Genes Coding for Folate Pathway Enzymes.*

Arthritis & Rheumatism 2006 54(4): 1087–1095

160.- Y Berkun, D Levartovsky, A Rubinow, H Orbach, S Amar, T Grenader, I Abou Atta, D Mevorach, G Friedman, A Ben-Yehuda. *Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene*

Ann Rheum Dis 2004; 63: 1227–1231

161.- N. Smith, K. Gadsby, S. Butt, D. Carruthers, A. Deeming, J. Ledingham, M. Fletcher, D. Mulherin, S. Roskell, L. Kay, K. Nicholl, R. Cooper⁵, A. Worsley⁵ and C. Deighton. *Is pre-assessment for anti-TNF therapy in RA necessary in the UK? Analysis of DAS28 in six centres*

Rheumatology 2007; 46: 1557–1559

162.- L. E. Kristensen, M. C. Kapetanovic, A. Gülfe, M. Söderlin, T. Saxne and P. Geborek. *Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register*

Rheumatology 2008 47(4): 495-499

163.- AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY COMMITTEE TO REEVALUATE IMPROVEMENT CRITERIA. *A Proposed Revision to the ACR20: The Hybrid Measure of American College of Rheumatology Response*

Arthritis & Rheumatism Vol. 57, No. 2, March 15, 2007, pp 193–202

164.- Tim Bongartz, Alex J. Sutton, Michael J. Sweeting, Iain Buchan, Eric L. Matteson, and Victor Montori. *Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies*. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials.

(Reprinted) JAMA, May 17, 2006 - Vol 295, No. 19 2275-2285