



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA



DETERMINANTES ASOCIADOS A LA RESPUESTA
TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE

TESIS

Para obtener el grado de:

DOCTOR EN FARMACIA

Presenta:

M.M.M. DANIEL X. XIBILLÉ FRIEDMANN

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS MONTIEL HERNÁNDEZ

CUERNAVACA, MORELOS

ENERO, 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARÍA ACADÉMICA

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.
C.P. 62210 Tel. (01 777) 329 7089 y 329 7000 Ext. 3365



Fecha: 20 de junio de 2017
Asunto: Asignación de jurado
Medio de notificación: Impresa
Folio: FF/D/SAc/CP/CIP/DF/063/2017

**M. C. DANIEL XAVIER XIBILLÉ FRIEDMANN
ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
PRESENTE**

Por este conducto le informo que el Consejo Interno de Posgrado en la sesión del 15 de junio de 2017, le asignó el siguiente jurado para presentar la defensa oral de la tesis titulada:

“Determinantes asociados a la Respuesta Terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide”

Dr. Jorge Alberto Reyes Esparza	PRESIDENTE
Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia	SECRETARIA
Dra. Leonor Adriana Barile Fabris	VOCAL 1
Dra. Judith González Christen	VOCAL 2
Dr. Jesús Santa Olalla Tapia	VOCAL 3
Dr. Cairo David Toledano Jaimes	VOCAL 4
Dr. Jesús Martínez Barnetche	VOCAL 5

De acuerdo al Artículo 101° (Reglamento General de Posgrado).- *Será requisito previo al examen de grado, que los integrantes de la Comisión Revisora, emitan su voto y opinión favorables en términos de que la tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente. Lo cual no compromete el dictamen de la evaluación de examen.*

Asimismo, le recuerdo que es responsabilidad de usted enviar los respectivos ejemplares a su comité sinodal y dar seguimiento a las correspondientes revisiones para poder concluir este importante proceso.

Sin más por el momento, me despido de usted, no sin antes felicitarlo por estar próximo a obtener el título de Doctor en Farmacia.

ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

**DR. JULIO CÉSAR RIVERA LEYVA
JEFE DE POSGRADO**



C.c.p. Dr. Jorge Alberto Reyes, Dra. Diana Lizbeth Gómez, Dra. Leonor Adriana Barile, Dra. Judith González, Dr. Jesús Santa Olalla, Dr. Cairo David Toledano, Dr. Jesús Martínez.
C.c.p. archivo.

Este proyecto fue realizado gracias al financiamiento del programa SEP-PROMEP por el proyecto 103.5/13/5259, Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Asimismo, se agradece el apoyo a la Facultad de Farmacia y al fondo de apoyo CONACYT-MORELOS, FOMIX 2013 (No. 224038) que permitió la realización de estancia de investigación en el Departamento de Reumatología del Hospital Universitario de la Universidad de Winnipeg, Canadá (2016).

A mi Mamá quien me inculcó la importancia de aprender.
A mi Papá quien me enseñó que es importante cuestionar.

Agradecimientos:

Este trabajo (y el grado académico que lo acompaña) no hubiera sido posible sin la constante guía, estímulo y ayuda del Dr. José Luis Montiel y de quienes labora el laboratorio 13 de la Facultad de Farmacia de la UAEM. Gracias a Mariana Montejano y Maritza Castillo por su apoyo con el muestreo. Gracias al personal y pacientes del Hospital General de Cuernavaca, sin ellos nada de esto se hubiera podido hacer. Guadalupe Olvera, Marcela Pérez, Leonardo Limón y Luis Javier Jara, gracias por nutrirme con crítica e ideas. Gracias a Carol Hitchon y Hani El-Gabalawy, quienes me recibieron hospitalariamente y apoyaron en mi estancia en Winnipeg. Armando Isibasi, Vianney Ortíz-Navarreta y Rosana Pelayo me guiaron hacia este camino desde una etapa muy temprana de mi formación (y además me enseñaron que uno puede divertirse mucho en este camino) y por ello les estaré agradecido siempre. Gracias a mi Mamá, quien sigue sin entender muy bien lo que hago pero nunca ha dudado en apoyarme y a mi hermano (quien trata de explicarse) y cuyo apoyo es también patente. Pero sobre todo le quiero agradecer desde lo mas profundo de mi corazón a dos personas: a Nicolás Xibillé quien a través de su amor incondicional todos los días me enseña a que el mundo se puede ver bajo una óptica distinta a la que uno cree que es la mejor; y a Sandra Carrillo Vázquez, quien ha sido apoyo incondicional, luz en la oscuridad, lectora crítica y quien, a través de su bondad y amor, me ha enseñado que Dios existe realmente.

Índice

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
- 3. Antecedentes**
- 4. Planteamiento del Problema**
- 5. Justificación**
- 6. Pregunta de Investigación**
- 7. Hipótesis**
- 8. Objetivos**
- 9. Pacientes y Métodos**
- 10. Resultados**
- 11. Discusión**
- 12. Conclusiones**
- 13. Referencias Bibliográficas**
- 14. Anexos**

1. Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) constituye una enfermedad sistémica, inflamatoria crónica, que afecta principalmente articulaciones y puede ser discapacitante con una alta prevalencia. Para evitar la discapacidad, los pacientes deben recibir tratamiento específico basado en fármacos que modulan la respuesta inmunitaria y, de forma específica, citocinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, vías de transducción de señal, etc., para llegar a la remisión completa de la enfermedad. Debido a que no todos los pacientes logran este objetivo, la identificación de factores concomitantes al tratamiento farmacológico para el adecuado control de la enfermedad es de primordial importancia. El objetivo de este estudio fue identificar los determinantes que se asocian a la respuesta terapéutica de pacientes con AR en dos poblaciones con distinto acceso a tratamiento, así como evaluar el papel de la leptina y adiponectina como predictores a corto, mediano y largo plazo de la respuesta al mismo. Fueron incluidos para su análisis 60 pacientes de Cuernavaca, Morelos y 100 pacientes de Mérida, Yucatán. La mayoría eran mujeres y tenían sobrepeso. Al comparar ambas poblaciones solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de grasa corporal y en niveles de colesterol y triglicéridos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, aquellos tratados con fármacos biológicos y aquellos que solo recibieron fármacos moduladores de la enfermedad no biológicos, y las diferencias entre ambos fueron evaluadas mediante regresión logística. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) fue la única variable no farmacológica positivamente correlacionada con la respuesta terapéutica en todos los pacientes, independientemente del tipo de fármaco que reciben. En pacientes tratados con biológicos, la edad, el tiempo desde el inicio de los síntomas de la enfermedad, el tiempo desde el inicio del tratamiento con el biológico, el porcentaje de grasa corporal y el recuento plaquetario también correlacionaron de forma directa con la respuesta terapéutica, mientras que los niveles séricos de HDL correlacionaron de forma inversa con la respuesta a dicho tratamiento. Los niveles basales de Leptina fueron capaces de predecir la actividad clínica y la respuesta al tratamiento a los 6 o 12 meses en el grupo de pacientes con peso normal, sugiriendo que la masa corporal puede modificar la relación entre Leptina e inflamación en pacientes con AR.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic inflammatory disease that mainly affects joints and may be disabling; It has a high prevalence. To avoid disability, patients should receive specific drug-based therapy that modulates the immune response and, specifically, cytokines, adhesion molecules, growth factors, signal transduction pathways, etc., to arrive at complete remission of the illness. Because not all patients achieve this goal, the identification of factors concomitant to pharmacological treatment needed to reach adequate disease control is of paramount importance. The objective of this study was to identify the non-pharmacological determinants associated to the therapeutic response of patients with RA in two populations with different access to treatment, as well as to evaluate the role of leptin and adiponectin as short, medium and long-term predictors of treatment response. 60 patients from the city of Cuernavaca and 100 patients from the city of Merida were included for analysis. Most were women and overweight. When comparing both populations, the only statistically significant differences found were in body fat percentage and cholesterol and triglyceride levels. Patients were divided into two groups, those treated with biological drugs and those receiving only non-biological disease modulating drugs, and the differences between the two were assessed by logistic regression. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) was the only non-pharmacological variable positively correlated with therapeutic response in all patients, regardless of the type of drug they received. In patients treated with biologics, age, time from onset of disease symptoms, time from onset of biologic treatment, percentage of body fat, and platelet count also correlated directly with the therapeutic response, whereas serum HDL levels correlated inversely with the response to such treatment. Baseline levels of Leptin could predict clinical activity and response to treatment at 6 or 12 months in the normal weight group, suggesting that body mass may modify the relationship between Leptin and inflammation in RA patients.

2. Introducción

2.1 Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad que afecta principalmente articulaciones diartrodiales pero que se asocia a un importante compromiso sistémico; se caracteriza por inflamación crónica (principalmente articular) y, sin un tratamiento adecuado es frecuentemente discapacitante. Su prevalencia en México oscila entre 0.7 y 2.8%, dependiendo de la región geográfica^{1,2,3,4}. Se caracteriza por el desarrollo de proliferación sinovial que conduce a un cuadro clínico caracterizado por artritis periférica, dolor y pérdida de la función. La consecuencia más común de la inflamación crónica en AR lo constituye la erosión de cartílago y el daño al hueso subyacente, que ocurre secundariamente a la proliferación sinovial, con la consecuente deformidad progresiva de las articulaciones y la reducción de la movilidad articular; desembocando en discapacidad². Su etiología es, por definición, desconocida, pero existe amplia evidencia de que se encuentra determinada por la interacción de diferentes factores tanto genéticos, inmunitarios como medioambientales. A continuación, se explicarán algunos de los factores determinantes en la expresión diferencial de la enfermedad.

2.1.1 Epidemiología

La AR se presenta con mayor frecuencia en adultos de entre 20 y 60 años, pudiendo comenzar a cualquier edad, pero ocurriendo con mayor frecuencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida y afectando más comúnmente a las mujeres, tres veces más que a los hombres⁵. En México, de acuerdo a cifras del Instituto Mexicano del Seguro Social, la AR es una de las principales causas de pago de incapacidad². Aunque a nivel mundial se estima una prevalencia de entre 0.4 y 1.5 %, la ausencia de estudios en México no permitía estimaciones sino hasta recientemente; el INEGI en 2005, reportó una prevalencia entre 0,3 y 0,5% de la población total². Estas cifras derivan de reportes médicos que no verifican el diagnóstico y, por lo tanto, tienden a estimar erróneamente la prevalencia. Sin embargo, un estudio de prevalencia llevado a cabo en 2011, que consideró a más de 19,000 individuos y que usó metodología COPCORD, llevado a cabo en 5 regiones geográficas de México (Distrito Federal, Nuevo León, Sinaloa, Chihuahua y Yucatán) mostró una prevalencia a nivel nacional de 1.6%. Adicionalmente demostró la existencia de diferencias en la prevalencia de la Artritis Reumatoide dependientes del área geográfica de la que se trate, variando entre 0.7% en el norte del país (Nuevo León) y, alcanzando el 2.8% en la

península de Yucatán⁴. Sin embargo, estas diferencias en la prevalencia permanecen aún sin explicación lo cual lleva a sugerir que hay factores medioambientales y diferencias étnicas que podrían contribuir a su expresión diferencial. Al comparar las características clínicas (actividad inflamatoria de la enfermedad), serológicas (prevalencia de Factor Reumatoide [FR] y anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico [ACPA]) y genéticas (la presencia o ausencia de HLA-DRB1, un haplotipo asociado a un pronóstico pobre), en pacientes con Artritis Reumatoide de tres grupos étnicos distintos, Mexicanos (clasificados como Mestizos), Canadienses de origen Caucásico y Amerindios nativos de Canadá, se vio que, aunque los Mexicanos y los Amerindios Canadienses tienen características clínicas similares, su perfil serológico y la prevalencia de HLA es significativamente diferente. Asimismo, ambos grupos difieren clínicamente, serológicamente y genéticamente de los Canadienses de origen Caucásico⁶.

2.1.2 Etiología y fisiopatogenia de la Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad crónica, sistémica, cuya causa última es desconocida, aunque la evidencia experimental actualmente apunta hacia una etiología multifactorial.

Fase preclínica

Múltiples estudios demuestran que existe una fase pre-clínica en el desarrollo de la AR de 3 a 5 años previo al inicio de los síntomas, en la cual se pueden encontrar algunas anomalías bioquímicas (autoanticuerpos, marcadores inflamatorios) antes de que el paciente presente inflamación articular⁷. Asimismo, el desarrollo de anticuerpos ACPA, un fenómeno visto de forma significativamente más frecuente en pacientes con AR, ocurre en esta etapa y constituye uno de los pasos críticos para el inicio, perpetuación y mantenimiento de una respuesta autoinmune⁸.

Factores de Riesgo para el desarrollo de AR

Las principales estrategias preventivas para el desarrollo de enfermedades crónicas se centran en la modificación de factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de AR se encuentran la presencia de ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) que contienen una secuencia de aminoácidos conocida como el "epítipo compartido"; además, también se han asociado el género femenino, los antecedentes familiares de AR y la exposición al tabaco⁹. Este último es probablemente el mejor caracterizado de los factores asociados con el desarrollo de la

AR y se encuentra asociado al desarrollo de ACPA hasta en el 35% de los casos¹⁰, aunque hay otros de menor penetrancia. También hay evidencia de la existencia de factores “protectores” como el uso de alcohol o el consumo de ciertos ácidos grasos⁸. Adicionalmente, las infecciones periodontales, especialmente las debidas a *Porphyromona gingivalis*, representan una interacción importante que condiciona la inflamación articular característica de la enfermedad¹¹.

Respuesta Inmune

La AR es una enfermedad autoinmune. Las células de la respuesta inmune innata (macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y células dendríticas) y de la respuesta inmune adaptativa (linfocitos T y B) desempeñan un papel activo en el desencadenamiento, progresión y, eventualmente, en el daño tisular característico de la enfermedad^{3,5,6,7}. La sinovitis, es decir, la inflamación de la sinovial, epitelio que recubre el interior de la capsula articular, ocurre cuando los leucocitos infiltran dicho epitelio conduciendo inicialmente a su proliferación y, posteriormente, al infiltrado del tejido adyacente. La acumulación de leucocitos refleja una importante migración celular secundaria a la activación endotelial y a la expresión de moléculas de adhesión, así como la secreción de quimiocinas. Al mismo tiempo, la hipoxia y la secreción de citocinas da lugar a neo-angiogénesis. Estos cambios en el microambiente sinovial combinados con una reorganización tisular y activación local de fibroblastos, conducen a la formación de *pannus*, un tejido altamente invasivo y la lesión histológica característica de la AR¹².

En el centro de la patogenia de la AR se encuentra la respuesta inmune innata. A pesar de que los linfocitos T se encuentran de forma abundante en el tejido sinovial, su papel funcional parece heterogéneo, aunque la inhibición de su coestimulación se ha asociado a efectos terapéuticos importantes¹³. Se debe tomar en cuenta que la perpetuación de una respuesta autoinmune implica al carácter efector de la respuesta innata, lo cual parece más cercano a los síntomas, aunque el componente que desencadena la autoinmunidad sin duda alguna depende de la inmunidad adaptativa. Corregir la respuesta innata sin alterar la respuesta inmune adaptativa querría decir que la autoinmunidad subsiste, condicionando una expresión diferencial dependiendo del tiempo de evolución del paciente, siendo la enfermedad de inicio reciente (o incluso la etapa preclínica) más dependiente de la inmunidad adaptativa, mientras que el daño a largo plazo depende de inflamación (inmunidad innata) y una regulación deficiente de la misma. La sinovial en AR contiene una gran cantidad de células de estirpe mieloide y células

dendríticas plasmocitoides que expresan citocinas tales como interleucina (IL) 12, 15, 18 y 23, así como moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II y moléculas de coestimulación necesarias para la activación de linfocitos T y presentación antigénica, las cuales pueden inhibirse farmacológicamente¹². Aunque la AR se ha considerado típicamente como una enfermedad en la que predomina la respuesta Th1, se ha centrado mucha atención sobre la respuesta Th17 y su efecto sobre la regulación de macrófagos, fibroblastos y la inhibición de las células Treg¹⁴.

Varias evidencias, resaltan la importancia de la coestimulación de las células dendríticas sobre la activación de linfocitos T y B en el tejido linfoide, toda vez que esta interacción es crucial para la generación de una respuesta autoinmune dirigida en contra de proteínas propias citrulinadas^{10,11,12}, así como orientar la diferenciación de los linfocitos T ya sea hacia una respuesta Th17 o Treg. De manera paralela, en la membrana sinovial y en la médula ósea adyacente, las respuestas innata y adaptativa convergen y se integran promoviendo el daño tisular y la remodelación del tejido. Estos procesos tienden a retroalimentarse positivamente mediante interacciones entre leucocitos, fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoclastos quienes, junto con moléculas derivadas del daño articular, tornan crónico el proceso inflamatorio de esta enfermedad. Las interacciones necesarias para que se llegue a este punto lo van a mediar múltiples citocinas y quimiocinas, junto con la activación de la respuesta inmune innata vía los receptores TLR o NLRP, entre otros, los cuales reconocen patrones moleculares vinculados a patógenos (Damage Associated Molecular Patterns [DAMPs] ó Pathogen Associated Molecular Patterns [PAMPs]) o los procesos derivados del daño tisular mismo (metaloproteasas y proteasas)¹².

Entre otras, las citocinas que participan en la promoción y establecimiento de la inflamación, así como el reclutamiento celular son el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), así como diversas interleucinas (IL) como IL-1 α y β , IL-6, IL-8, IL-12, p40, IL-15, IL-17 A y F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32 e IL-33. Asimismo, factores de crecimiento como CD40, BlyS y APRIL que activan y permiten la supervivencia de linfocitos B, factores estimulantes de colonias (GM-CSF y M-CSF) que facilitan la diferenciación células mieloides y RANKL que permiten la maduración y activación de los osteoclastos y, como consecuencia el daño articular, participan activamente en este proceso (y muchas de ellas son modificables farmacológicamente)¹⁵. Adicionalmente, factores tales como MCP1 y MIF, regulan la respuesta inmune inflamatoria. De hecho, moléculas asociadas a la transducción de señal (JAK, SyK, PI3K, BTK, NF- κ B), cuyo resultado final es la transcripción de genes para

proteínas que participan en alguno de los procesos arriba señalados, también son blancos terapéuticos y que recientemente han mostrado su manipulación mediante tratamiento^{12,15}.

Medio Ambiente

Durante las últimas dos décadas, México ha vivido un proceso de transición epidemiológica en el cual las enfermedades metabólicas han cobrado una mayor importancia en términos de morbilidad^{16,17}. Por un lado, la obesidad se ha identificado como uno de los factores más comúnmente asociados a trastornos metabólicos mientras que por el otro, la actividad inflamatoria de la Artritis Reumatoide influye sobre la adiposidad corporal, el perfil de lípidos del individuo y los niveles séricos de hormonas derivadas del tejido graso. Varios reportes han mostrado que además de asociarse a desordenes metabólicos, la obesidad tiene efectos directos sobre la función del sistema inmunológico¹⁸⁻²⁰. Asociadas al control metabólico se encuentran una familia de proteínas (que pueden ser clasificadas como hormonas) denominadas adipocinas (Adiponectina, Leptina, Resistina, Ghrelina, entre otras), las cuales son sintetizadas y secretadas por el tejido adiposo blanco y cuyos niveles circulantes varían en respuesta a cambios en el metabolismo (por ejemplo, desde una perspectiva fisiológica, la saciedad, el hambre, el ciclo menstrual; desde la perspectiva de enfermedad, la obesidad misma y el síndrome metabólico)¹⁹. En este sentido, varios reportes han sugerido que las variaciones en los niveles séricos de adipocinas pueden dar lugar a modificaciones en la respuesta inflamatoria^{20,21} y, posiblemente, jugar un papel en el desarrollo y actividad inflamatoria de la AR²². En estudios *in vitro*, se ha evidenciado que la incubación de linfocitos T en presencia de niveles altos de Leptina induce la activación y diferenciación de los linfocitos hacia el subtipo Th1, generador de una respuesta inflamatoria²³⁻²⁵. La Adiponectina, por el contrario, parece tener un efecto anti-inflamatorio²⁶⁻²⁸, sin embargo, resultados obtenidos por otros grupos observaron efectos pro-inflamatorios mediados por esta adipocitocina en el contexto de la AR^{24,27}. Se ha reportado una relación entre el aumento en los niveles séricos de Leptina así como Resistina, asociado a manifestaciones inflamatorias, en ciertas enfermedades reumáticas^{24,29-31}. Una situación similar sucede con el efecto modulador de otra adipocitocina, la Ghrelina³². El conjunto de estas evidencias permite sugerir que el entorno inflamatorio de los pacientes con AR ocasionaría alteraciones en los niveles circulantes de adipocinas y que estas retroalimentarían al proceso inflamatorio, perpetuando la progresión de la enfermedad (cronicidad). Esta situación podría constituir un factor importante en el desencadenamiento, establecimiento y mantenimiento de la AR o en su respuesta al tratamiento modificador de la enfermedad.

Adicionalmente, entre las complicaciones más importantes de la AR se encuentra la aterosclerosis acelerada, un problema de prevalencia elevada³³⁻³⁵, derivada de las alteraciones en el metabolismo del colesterol y asociada a especies oxidadas de la lipoproteína de baja densidad, entre otros factores^{36,37}. Hay evidencia de que las células del sistema inmune y sus derivados favorecen el proceso de depósito de placa ateromatosa³⁸⁻⁴⁰. Asimismo, se ha evidenciado la participación de las adipocinas en el síndrome metabólico y en la inducción de placas de ateromas^{41,42}. Estas observaciones sugieren que una desregulación del sistema inmunológico y la consecuente alteración de los niveles circulantes de adipocinas podrían desempeñar un papel importante en el grado de inflamación y en las complicaciones clínicas de los pacientes con AR.

Sin embargo, hay otros factores medioambientales que participan en el desarrollo y actividad de la AR, tales como los factores hormonales. Se reconoce que las mujeres presentan una prevalencia de AR tres veces mayor que la de los hombres, por lo que se ha sugerido la participación de los estrógenos y otras hormonas sexuales en la patogénesis y actividad de la enfermedad, aunque los estudios al respecto tienden a ofrecer resultados contradictorios⁴³⁻⁴⁵. Un ejemplo de lo anterior es el hecho de que esta enfermedad puede desarrollarse en mujeres postmenopáusicas⁴⁶.

Genética

La influencia de la predisposición genética sobre la AR ha sido ampliamente descrita, aunque los estudios genéticos en pacientes han mostrado sólo correlaciones parciales con algunos marcadores moleculares tales como los alelos HLA-DRA1/4, PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22), PADI4(peptidyl arginine deiminase, type IV), CTLA4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), FcγRs (receptores para la fracción Fc de IgG) y varios loci de citocinas y receptores de citocinas como los que codifican para TNF, interleucina-1 (IL-1), IL-10, IL-18 y STAT4⁴⁷⁻⁴⁹. En general, se reconoce que uno de los principales factores genéticos asociados al comportamiento de la AR se localiza en el locus DRB1, perteneciente a la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que codifica para la cadena beta de la molécula del HLA-DR. Se ha descrito una mayor frecuencia en el desarrollo de AR en individuos con la secuencia de aminoácidos Gln-Lys-Arg-Ala-Ala (QKRAA) de los residuos 70-74 del HLA-DR1, así como una mayor severidad de la enfermedad. A esta secuencia en particular se le conoce como "epítipo compartido"^{48,50} y su presencia ha sido descrita⁵¹ en poblaciones caucásicas, aunque su importancia en otras poblaciones es menos clara⁵², situación observada en nuestros hallazgos al comparar a pacientes mexicanos con AR con pacientes Amerindios y

Caucásicos de Canadá⁶. Sin embargo, estos factores se asocian parcialmente a la incidencia de AR (se encuentran sólo en una tercera parte de los pacientes), lo cual sugiere una mayor participación de otros factores en el desarrollo de esta enfermedad, tales como los arriba mencionados. Ello ha derivado en que se considere que esta enfermedad presenta una etiología multifactorial^{50,53}.

La búsqueda de biomarcadores inmunológicos y celulares asociados con la actividad clínica de los pacientes permitirá diagnosticar tempranamente a la enfermedad y predecir la respuesta terapéutica de los pacientes con AR⁵⁴. En ese sentido; algunas citocinas pro-inflamatorias (MIF/IL-6), adipocinas (Adiponectina/Leptina), anticuerpos anti-Gal-1 y tabaquismo o niveles elevados de cotinina y galactosilación α 1-4 en glicoproteínas de la superficie de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, constituyen biomarcadores potencialmente útiles tanto para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad^{55,56}. Por ello, resulta relevante identificar las diferencias entre algunos de los factores arriba mencionados (genéticos, medioambientales e inmunológicos), para así poder personalizar la atención que se les brinda usando, entre otras cosas, biomarcadores efectivos que puedan ser medidos en poblaciones específicas de pacientes.

Las causas últimas de la AR se desconocen, pero son el resultado de múltiples interacciones entre genes predisponentes y factores medioambientales. Actualmente se cuenta con tratamientos altamente efectivos basados en el bloqueo de las citocinas y vías de señalización intracelulares que condicionan la inflamación articular. Dichos tratamientos, eficaces pero heterogéneos en cuanto al beneficio que representan para el paciente tienden a ser costosos, dificultando el acceso al tratamiento. El conocimiento de las características de los pacientes se vuelve indispensable para poder personalizar su tratamiento, logrando hacerlo más eficaz, seguro y costo-benéfico.

3. Antecedentes

3.1 Tratamiento de la AR

Los tratamientos para la AR que se usaban hace más de treinta años eran limitados y los resultados eran pobres. La inflamación persistente de las articulaciones y el consecuente incremento de la discapacidad condicionaban problemas importantes desde la perspectiva de salud pública. Hasta la fecha, los tratamientos a menudo también se asocian a una toxicidad significativa. Como consecuencia, la calidad de vida de los pacientes se reduce y su supervivencia a menudo se acorta. Dos acontecimientos interrelacionados cambiaron este escenario histórico. La primera mejora fue la identificación de nuevos fármacos y nuevas estrategias de tratamiento. El segundo cambio fue el desarrollo de nuevas y mejores maneras de evaluar la AR, que permitió definir los beneficios del tratamiento. Aunque las innovaciones terapéuticas son ampliamente reconocidas, la importancia de las evaluaciones ha recibido menos énfasis. Sin embargo, sin mejores métodos de evaluación, la capacidad de identificar nuevos fármacos se habría reducido considerablemente.

Hasta la década de 1980, el tratamiento de la AR implicaba el manejo de los síntomas con analgésicos y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), dando a los pacientes “no respondedores” dosis cada vez más elevadas de fármacos modificadores de la enfermedad potencialmente tóxicos (como las sales de oro) o relativamente ineficaces (como la D-Penicilamina), una vez que hubieran desarrollado complicaciones funcionales. Por su parte, el empleo de esteroides resultaba necesario para controlar la inflamación, sabiendo que su empleo a largo plazo podría generar toxicidad. Desde entonces, se han producido tres acontecimientos principales. En primer lugar, se hicieron disponibles fármacos modificadores de la enfermedad más eficaces y menos tóxicos, incluyendo metotrexate, sulfasalazina y leflunomida⁵⁷. En segundo lugar, a partir del advenimiento de los inhibidores del TNF, se desarrolló una gama de medicamentos biotecnológicos altamente eficaces y relativamente seguros⁵⁸. Finalmente, en la última década, se han desarrollado nuevos inhibidores orales de cinasa con demostrada eficacia, particularmente los inhibidores de JAK (Janus activated kinase)⁵⁹. Hay que hacer notar, además, que la mejora de los métodos de evaluación facilitó esta evolución en el tratamiento farmacológico del paciente reumático. Por su parte, los índices de respuesta como el Disease Activity Score (DAS28) y los desarrollados por el ACR (American College of Rheumatology) redujeron el tamaño de muestra necesario en ensayos y proporcionaron datos comparativos a través de diferentes

tratamientos⁵⁷. La evaluación de la progresión del daño radiológico mostró que los tratamientos eran genuinamente modificadores de la enfermedad⁵⁸. Así mismo, la medición de la discapacidad y la calidad de vida permitió el desarrollo de tratamientos costo-efectivos, lo cual es importante para justificar el uso de productos biológicos de alto costo⁵. Por último, la comprensión de los riesgos de la toxicidad de los medicamentos ha resultado vital para el seguimiento de los pacientes⁵⁷.

El tratamiento de la AR, en general, tiene como objetivo la reducción de la inflamación y el dolor articular, maximizar la función articular, prevenir la destrucción articular y evitar la deformidad, mejorando de esta manera la función física de los pacientes. Las estrategias terapéuticas actuales usadas en AR incluyen los cambios en el estilo de vida de los pacientes (un balance adecuado de la actividad y el reposo, el ingerir una dieta saludable, reducir la ansiedad, etc.)⁶⁰, medicamentos (corticoesteroides, anti/inflamatorios no esteroideos [AINEs], analgésicos y fármacos moduladores de la enfermedad [FARME]), así como cirugía y cuidados/monitoreo continuo⁶¹. Actualmente se considera a los FARME, como el estándar de oro del tratamiento farmacológico de la AR y estos se pueden clasificar en dos tipos: biológicos y no-biológicos (también conocidos como convencionales)⁶². Los FARME convencionales utilizados con mayor frecuencia son metotrexate, la sulfasalazina, leflunomida, ciclosporina A, cloroquina e hidroxiclороquina. Los FARME biológicos incluyen a los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. Adicionalmente a los inhibidores de TNF, algunos de los otros biológicos usados en el tratamiento de la AR son abatacept, anakinra, rituximab y tocilizumab. Contrario a lo que se acostumbraba hace ya varias décadas, en donde el tratamiento se basaba en la gravedad de los síntomas y signos de la enfermedad, la estrategia actual se fundamenta en un abordaje agresivo basado en el uso de FARME, lo cual ha permitido cambios significativos en el curso de la AR que incluyen una menor progresión radiológica, mejores desenlaces a largo plazo y una mayor calidad de vida^{62,63}.

3.1.1 Medición de la Actividad Clínica

Antes de 1990 había múltiples maneras de evaluar la AR. Los enfoques incluían registrar la duración de la rigidez matutina, medir el tamaño de los dedos utilizando anillos y registrar la fuerza de prensión usando esfigmomanómetros modificados. No existía una manera sensible o acordada para evaluar el impacto del daño articular erosivo, la función física o deterioro en la calidad de vida que ocurrían como consecuencia de la AR¹. Finalmente, el registro de los eventos adversos ha sido difícil y la toxicidad de muchos de

los fármacos inicialmente usados, incluyendo los esteroides, no se comprendieron completamente cuando se introdujeron al mercado. La situación cambió sustancialmente con el desarrollo de un conjunto de datos básicos acordados internacionalmente para evaluar la actividad de la enfermedad⁶⁴. Este cambio estuvo ligado a la introducción de medidas como la puntuación de la actividad de la enfermedad medida en 28 articulaciones, el índice de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score, DAS28)⁶¹ y los criterios de respuesta propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR)⁶⁵. También hubo avances sustanciales en la evaluación de la discapacidad usando medidas de resumen como el cuestionario de evaluación de la salud (Health Activity Questionnaire, HAQ). También ha resultado importante evaluar los cambios estructurales en las articulaciones haciendo un mejor uso de los rayos X convencionales y adoptando nuevas modalidades de imagen como la ecografía y la resonancia magnética⁶⁰. Por último, la comprensión de las complejidades relacionadas a la toxicidad de drogas llevó al establecimiento de grandes registros nacionales. Estos proporcionan información a largo plazo de mundo real sobre los potenciales eventos adversos asociados a los fármacos nuevos y existentes.

En los ensayos clínicos, la respuesta al tratamiento en pacientes con AR generalmente se evalúa usando los criterios ACR20/50/70 en los que un paciente se considera un respondedor si experimenta una mejora del 20%, 50% y 70%, respectivamente, en el número de articulaciones inflamadas y en al menos tres de las siguientes cinco medidas: la actividad global de la enfermedad de acuerdo al paciente (medido mediante una escala visual análoga), la actividad global de la enfermedad del médico (de igual forma), la evaluación del dolor por el paciente, los reactantes de fase aguda y la discapacidad, con respecto a la basal^{66,67}. De acuerdo con los criterios ACR, la remisión se alcanza cuando 5 de las siguientes medidas están presentes por lo menos durante 2 meses consecutivos: rigidez matutina menor a 15 minutos, ausencia de fatiga, ausencia de dolor en las articulaciones, ausencia de dolor o sensibilidad articular en el movimiento, ausencia de inflamación de los tejidos blandos en las articulaciones o vainas tendinosas, velocidad de sedimentación globular (VSG) menor a 30 mm/h en una mujer o menor a 20 mm/h en un hombre⁶⁷. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos utilizan los criterios ACR, varios ensayos también miden la respuesta al tratamiento basándose en DAS consistente en el índice articular de Ritchie, el recuento de 44 articulaciones inflamadas y dolorosas, la VSG y una evaluación general de salud en una escala analógica visual,

desarrollado por la Liga Europea en contra del Reumatismo (European League Against Rheumatism, EULAR)^{68,69}.

3.2 Estrategia Terapéutica

La estrategia terapéutica se refiere a la manera en la que el tratamiento individualizado de los pacientes permite alcanzar una respuesta medible mediante diferentes parámetros (dolor, funcionalidad, inflamación, marcadores bioquímicos, etc.). De acuerdo con los criterios de respuesta EULAR, se considera que un paciente que obtiene un DAS inferior a 2,4 tienen una buena respuesta, un paciente que alcanza un DAS mayor a 2.4 pero menor a 3.7 se considera que tiene una respuesta moderada, mientras que un paciente que alcanza un DAS mayor a 3.7 se considera que no tiene respuesta⁷⁰. El DAS28, una versión modificada del DAS, se desarrolló más tarde y se basa en el conteo de un menor número de articulaciones inflamadas/dolorosas, 28 en total. Dado que los valores DAS y DAS28 no son directamente comparables, los valores de DAS pueden convertirse a valores DAS28 utilizando una fórmula específica cuando sea necesario⁶⁸.

Se ha observado una respuesta diferencial al tratamiento, también conocida como heterogeneidad del efecto del tratamiento (Heterogeneous Treatment Effect, HTE), entre los pacientes con AR que participaron en ensayos clínicos^{58,59}. Una serie de factores, incluyendo fisiológicos, genéticos, conductuales, psicosociales y demográficos podrían contribuir a la heterogeneidad observada dentro de las poblaciones de pacientes y, a su vez, es probable que afecten de forma diferente los resultados obtenidos en los pacientes⁷¹. Identificar los factores asociados con la heterogeneidad clínica es importante en la comunidad de Reumatólogos, que está buscando la prestación de una mejor atención médica, a un nivel "personal" o "individual"⁷².

Esto ha llevado a tres retos actualmente en el manejo de la artritis inflamatoria. Todos ellos reflejan la forma en la que se desarrollaron las evaluaciones clínicas y los tratamientos farmacológicos en las últimas tres décadas; sin embargo, cada uno de ellos sigue sin resolverse. Estos desafíos se relacionan con la identificación del objetivo óptimo de tratamiento, la determinación de la mejor manera de alcanzar este objetivo mediante el uso de tratamientos intensivos y la necesidad de individualizar el tratamiento porque no todos los pacientes necesitan o responden a tratamientos idénticos.

3.2.1 Objetivos de la estrategia terapéutica

Los pacientes quieren que sus enfermedades sean curadas. En enfermedades crónicas como la AR, en las que una cura parece improbable, la alternativa que resulta igualmente aceptable es la remisión de la enfermedad. Cuando los pacientes con AR alcanzan la remisión tienen menos discapacidad y una mejor calidad de vida, lo que parece un objetivo de tratamiento apropiado. La búsqueda del tratamiento integral ha crecido a partir de este enfoque - "Treat to target" o "tratar hacia una meta" - en el que el tratamiento se ajusta hasta que los pacientes alcancen el objetivo definido, para lo cual se emplean los parámetros propuestos por el ACR, EULAR o ambos⁷³. El creciente enfoque en el tratamiento oportuno de la AR se ha asociado con mayor énfasis por parte de los pacientes sobre el hecho de poder volver a la normalidad tan pronto como sea posible⁶⁰. Una cuestión central, que sigue abierta al debate, es cuál debería ser el objetivo a considerar por parte del reumatólogo. La remisión parece ser el objetivo más racional. Sin embargo, existen múltiples formas de definir la remisión, y es incierto qué definición es óptima en la práctica clínica. Un tema asociado es si es preferible que los pacientes logren remisiones profundas y sostenidas o si es mejor tener niveles modestos de remisión por períodos cortos de tiempo, o incluso tener niveles sostenidos de baja actividad de la enfermedad.

Existen compensaciones entre lograr remisiones óptimas y maximizar el número de pacientes que pueden alcanzar el objetivo terapéutico. Cuanto más profunda y sostenida sea la remisión, menos pacientes serán capaces de alcanzarla. En contraste, el lograr niveles bajos de actividad de la enfermedad es menos beneficioso para los pacientes individuales, pero sustancialmente más pacientes pueden lograr este objetivo⁶². Con tratamientos modernos, particularmente en pacientes con AR de inicio reciente, hasta el 50% de los pacientes pueden lograr la remisión medida por DAS28. Una importante limitación teórica de la remisión por DAS28 es el mayor peso matemático que la VSG tiene en la fórmula. Cuando se tiene un índice DAS28 bajo, la VSG aporta el 70% o más de la puntuación. Esto significa que la probabilidad de obtener una remisión de DAS28 es particularmente dependiente del control de la VSG. Los criterios alternativos de remisión, como la remisión mediante el índice simple de actividad de la enfermedad (Simplified Disease Activity Index, SDAI), parecen más racionales⁶³. Esta medida es más fácil de calcular y no está sujeta al impacto de la VSG en la determinación del estado de remisión. Por otro lado, SDAI combina recuento de articulaciones, evaluaciones globales y niveles de proteína C reactiva en lugar de la VSG. Las remisiones definidas por SDAI son respaldadas por grupos de colaboración internacionales, que la consideran preferible a las remisiones

definidas por DAS28. En la actualidad, SDAI es menos utilizado en la práctica rutinaria que DAS28 y resulta aún incierto saber si esto cambiará con el tiempo.

Una variante interesante en el enfoque para evaluar la gravedad de la sinovitis es el índice de actividad clínica de la enfermedad (Clinical Disease Activity Index, CDAI), que combina el recuento de articulaciones con las evaluaciones globales y no involucra ninguna evaluación de laboratorio de la inflamación⁶³. Las remisiones de CDAI pueden ser particularmente útiles para evaluar la eficacia de los tratamientos que tienen menos impacto en las medidas de laboratorio. Existen otras definiciones de remisión, incluyendo la remisión Booleana, más robusta pero difícil de alcanzar⁶² y que rara vez se adopta en la práctica clínica.

La remisión sostenida y la remisión sin drogas son dos facetas adicionales de la remisión. No existen criterios ampliamente acordados sobre la duración de la remisión sostenida, pero algunos expertos han sugerido que 6 meses parece ser razonable. A mayor duración de la remisión, en particular si los pacientes han sido capaces de reducir las dosis o el número de fármacos involucrados en su tratamiento, mejor es el resultado para los pacientes.

Una limitación de la estrategia de “Treat to target” es que privilegia el conteo del número de articulaciones inflamadas por encima de los otros parámetros, como la discapacidad y el daño articular. La otra limitación es que no toma en cuenta otros resultados que pueden ser más importantes para los pacientes, por ejemplo, el dolor y la fatiga, y que pudieran ser igualmente beneficiosos. Por último, la remisión puede ser el mejor objetivo en la enfermedad temprana, pero en la AR establecida, cuando ya hay daño irreversible a las articulaciones, puede ser menos relevante y sus beneficios son menos evidentes.

3.2.2 Estrategias de tratamiento intensivo

Existen dos estrategias de tratamiento intensivo de la AR. En primer lugar, se pueden usar simultáneamente dos o más FARME convencionales, con o sin glucocorticoides. En segundo lugar, los productos biológicos pueden combinarse con metotrexate u otro FARME. Existe evidencia de que ambas estrategias son eficaces para reducir la sinovitis, limitar el daño erosivo y mejorar la calidad de vida. La combinación de FARME convencionales tiene un inconveniente importante: incrementan la toxicidad⁵⁸. Muchas de las combinaciones usadas en el pasado, particularmente aquellas que involucraban oro inyectable, resultaban demasiado tóxicas para hacerlas útiles en la

práctica clínica actual. Hasta años recientes, la terapia triple con metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina mostraba la mejor eficacia y la menor toxicidad, por lo que se convirtió en la combinación convencional más utilizada⁶⁷. Actualmente existen múltiples combinaciones de FARME (principalmente metotrexate) con biológicos que muestran una eficacia y seguridad similar⁵⁸. La eficacia de las combinaciones de FARME se puede mejorar mediante el tratamiento a corto plazo con esteroides, incluyendo inyecciones intramusculares de metilprednisolona⁵⁷. Los primeros medicamentos biológicos (biotecnológicos), en particular los inhibidores de TNF, tales como infliximab, se administraron en combinación con metotrexate, ya que este enfoque mejoró la eficacia sostenida y actualmente la mayoría de los productos biológicos se combinan con metotrexate. Hay evidencia limitada de que algunos productos biológicos, en particular el inhibidor de la interleucina-6 tocilizumab, podrían ser eficaces en monoterapia cuando el metotrexate está contraindicado. Sin embargo, cuando los inhibidores de TNF se combinan con terapia triple (metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina), más pacientes permanecen con tratamiento biológico⁶⁸. Los ensayos de estrategia muestran que las combinaciones intensivas que utilizan combinaciones de FARME convencionales tienen una eficacia similar a la combinación usando agentes biológicos, particularmente inhibidores de TNF con metotrexate. Los beneficios relativos de combinar metotrexate con otros FARME o con glucocorticoides a dosis alta a corto plazo en la enfermedad temprana son polémicos^{74,75}, y diferentes ensayos proporcionan perspectivas variables^{69,70}. El principal beneficio de las combinaciones de fármacos convencionales modificadores de la enfermedad es que proporcionan mejoras similares en la calidad de vida, pero cuestan considerablemente menos que sus contrapartes biotecnológicas. Como consecuencia, serían preferibles los fármacos convencionales si se consideraran desde una perspectiva de rentabilidad. Sin embargo, las combinaciones con biológicos son más rápidamente eficaces y tienen menos toxicidad. Por su parte, la reciente introducción de productos biológicos biosimilares puede cambiar el equilibrio del beneficio económico para la salud.

Los diversos ensayos de estrategia hasta ahora no han podido resolver una serie de incertidumbres críticas sobre la intensidad del tratamiento. En la AR establecida, cuando los pacientes no han respondido a al menos un FARME convencional, como el metotrexate, existe alguna duda sobre si es mejor probar una combinación de FARME convencionales o iniciar tratamientos biológicos. Desde la perspectiva de los financiadores de la salud, hay mucho que decir sobre el inicio de combinaciones de FARME convencionales seguidos de productos biológicos en pacientes que no responden. En estos pacientes, el comienzo más

lento de acción de los FARME convencionales tiene una consecuencia limitada. A medida que aumenta el uso de combinaciones de FARME convencionales, este problema se vuelve menos crucial, ya que la mayoría de los pacientes con enfermedad grave ya han recibido esta forma de terapia intensiva de menor costo.

El área principal en la que hay debate se refiere al tratamiento inicial de la AR. Muchos expertos creen que los pacientes con AR de inicio reciente necesitan ser tratados con metotrexate en monoterapia antes de recibir otros tratamientos. Esta perspectiva es parte de la orientación existente en Estados Unidos, Canadá y gran parte de Europa^{76,77}. Otras, particularmente el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) en Inglaterra, recomiendan combinaciones iniciales de FARME convencionales en todos los pacientes con enfermedad inicial cuando fueron vistos por especialistas⁷⁸. Además, existen pruebas considerables derivadas de los ensayos clínicos de que los pacientes con AR de inicio reciente se benefician considerablemente del tratamiento intensivo temprano con productos biológicos⁷⁹. La justificación para iniciar pacientes con monoterapia basada en metotrexate es que muchos pacientes responden bien a este tratamiento y que su uso inicialmente reduce los riesgos de eventos adversos y es menos costoso. El argumento a favor de comenzar con las estrategias de manejo intensivo es que existe una amplia base de evidencia derivada de los ensayos clínicos señalando que este enfoque es más eficaz y conduce a menor progresión del daño erosivo a largo plazo. Dada la perspectiva de que los pacientes con AR de inicio reciente necesitan una intervención rápida con tratamientos eficaces, parece ilógico comenzar con combinaciones de FARME convencionales cuando los fármacos biológicos actúan con mucha más rapidez. Sin embargo, el costo de los biológicos probablemente significa que no se utilizarán universalmente por algún tiempo todavía. Parece inevitable que su uso como primer tratamiento en la AR de inicio reciente aumentará gradualmente, pero los factores económicos y las preocupaciones sobre riesgos tales como más infecciones limitarán el alcance de cualquier cambio.

3.2.3 Personalización del tratamiento

La AR es una enfermedad variable. En algunos pacientes es leve y en otros es grave. No todos los pacientes necesitan tratamiento idéntico. Por lo tanto, parece evidente que se debe pasar de la atención estándar, dirigida a todos los pacientes, hacia la atención individualizada, es decir, de "un tamaño para todos" al ámbito del "cuidado a la medida"⁸⁰. Existen varios ejemplos de factores conocidos que predicen la necesidad de un manejo más intensivo. En primer lugar, casi todos los ensayos de fármacos incluyen pacientes con

AR activa que tienen altas puntuaciones DAS28 y muchas articulaciones dolorosas e inflamadas. La línea divisoria exacta entre RA activa e inactiva no está bien definida. Sin embargo, por lo general involucra a pacientes que tienen al menos tres articulaciones inflamadas y dolorosas y alguna evidencia de un nivel elevado de VSG o proteína C-reactiva. Los pacientes con enfermedad inactiva no suelen cambiar su tratamiento a menos que tengan eventos adversos con una droga y necesitan un agente alternativo. Hay algunas pruebas de que los pacientes que son seropositivos para anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (ACPA) son más propensos a beneficiarse de un tratamiento intensivo. El análisis secundario de los datos de los ensayos en pacientes con AR ha demostrado que el tratamiento intensivo sólo es beneficioso en los pacientes con ACPA positivos⁸¹. Es probable que otros marcadores de enfermedad grave también ayuden a identificar a los pacientes más propensos a beneficiarse de tratamiento más agresivo. Sin embargo, también hay pruebas de que los pacientes con AR de inicio reciente se benefician de la terapia de puente con glucocorticoides administrados junto con metotrexate⁸².

Esto implica que las evaluaciones actuales del riesgo pronóstico son incompletas y, por el momento, cada paciente con AR de inicio reciente podría beneficiarse de alguna forma de tratamiento inicial agresivo. Hay más evidencia sobre biomarcadores pronósticos asociados a la progresión erosiva en la AR. Los pacientes con mayor riesgo de enfermedad erosiva posterior pueden identificarse prospectivamente utilizando matrices de diferentes biomarcadores y medidas clínicas^{83,84}. Es probable que la identificación de estos pacientes de mayor riesgo utilizando marcadores bioquímicos ayudará a guiar las decisiones de tratamiento en los próximos años. Algunos factores asociados al estilo de vida también han sido implicados. El tabaquismo es el más conocido de estos factores. Los datos de los estudios observacionales han sugerido que los fumadores son menos propensos a responder a tratamiento^{85,86}. Sin embargo, hasta el momento, no ha habido sugerencias de que los fumadores deben ser tratados de manera diferente a los no fumadores. Parece inevitable que eventualmente se conozca una gama de factores pronósticos para el tratamiento con fármacos. En la actualidad, no hay suficiente información para saber qué impacto tendrá sobre el tratamiento de la enfermedad. Es sin duda un área de intenso interés en investigación, pero hasta ahora sigue fuera de la práctica clínica rutinaria.

A pesar de la imposibilidad de predecir el futuro, sigue siendo tentador predecir el sentido en el que se desarrollará el tratamiento de la AR. En la actualidad, parece inevitable que el enfoque actual en el tratamiento intensivo temprano de la AR continúe y, de ser así, aumente. El foco principal de este desarrollo es probable que sea un mayor esfuerzo para

inducir la remisión en la enfermedad de inicio reciente mediante la optimización de los tratamientos iniciales utilizados. Una forma de lograr este objetivo es comenzar con tratamiento de alta intensidad y seguir esto con una terapia de mantenimiento de menor intensidad. Otro enfoque es la identificación de los pacientes con AR tan pronto como sea posible e incluso la detección de pacientes con "pre-AR". Actualmente existen grandes dificultades para identificarlos y clasificarlos. Sin embargo, este enfoque en la etapa previa al desarrollo de la enfermedad clínicamente detectable constituye un cambio de paradigmas importante.

4. Planteamiento del Problema:

La AR, como ya se mencionó es una enfermedad potencialmente discapacitante que depende de factores genéticos, medioambientales, autoinmunitarios y que derivan en un perfil clínico y bioquímico con variaciones biológicas entre pacientes. Pero diferentes tratamientos funcionan de diferentes maneras en diferentes pacientes y esto depende en gran medida de la interacción entre los factores arriba mencionados. El poder identificar las interacciones entre estos factores y la manera en la que influyen sobre el tratamiento farmacológico y la respuesta al mismo se convierte ahora en una prioridad para el clínico que atiende a los enfermos con AR.

La respuesta terapéutica es un componente esencial de la atención del paciente con AR. Los factores involucrados en la misma permiten, hasta cierto punto, personalizar el tratamiento de manera que alcance la remisión en el menor tiempo posible y así evite su progresión a la discapacidad. Idealmente esto debe lograrse haciendo un uso eficiente de los recursos disponibles en función de los diversos factores asociados y marcadores disponibles, ajustando las intervenciones farmacológicas, las cuales, en muchos sistemas de salud, son sub-óptimas o insuficientes.

5. Justificación

La “personalización” o individualización del tratamiento para el paciente con enfermedades crónicas basado en marcadores biológicos bien caracterizados constituye la piedra angular de la efectividad y seguridad del mismo. El identificar subgrupos de pacientes con AR permitirá generar modelos de atención más específicos y eficientes que conduzcan al mejor uso de los recursos disponibles para su atención. El presente proyecto no solo pretende consolidar la interacción entre expertos en las áreas de la investigación relacionadas a la reumatología e inmunología, sino además generar una visión integral de los factores asociados al desarrollo, progresión y respuesta a las intervenciones terapéuticas en los pacientes con AR, buscando la identificación de biomarcadores cada vez más eficaces para la predicción clínica. El uso adecuado de recursos para la atención de enfermedades que frecuentemente generan gastos catastróficos es de fundamental importancia para el funcionamiento sustentable de los sistemas de salud. Una manera de lograr esto es precisamente a través de la identificación de marcadores asociados a diferentes aspectos de la enfermedad, particularmente la respuesta a tratamiento y el desarrollo de complicaciones crónicas, para lo cual los resultados de este proyecto coadyuvarán.

La identificación de determinantes no farmacológicos asociados a la respuesta terapéutica en un momento dado en el tiempo permite hacer un uso más racional de los recursos con los que se dispone y elaborar estrategias que permitan que los pacientes alcancen la remisión y mantengan la misma, actuando de forma concertada con el médico en el control de su enfermedad desde la perspectiva del costo/efectividad. Al identificar estos determinantes mediante la comparación de pacientes con estrategias terapéuticas distintas basadas en el uso o no de agentes biológicos, se contará con información que permitirá identificar el perfil de los pacientes susceptibles a beneficiarse de intervenciones principalmente no farmacológicas en las que ellos mismos pueden participar de forma activa, contribuyendo a un mejor control de esta enfermedad crónica. Esta información será fundamental para ofrecerles una mejor atención.

6. Pregunta de Investigación:

¿Cuál es el papel que juegan las variables no farmacológicas en la respuesta terapéutica de pacientes con artritis reumatoide que reciben fármacos biológicos comparado con los que no los reciben?

7. Hipótesis:

H^A: La respuesta terapéutica de pacientes con artritis reumatoide depende de factores independientes al tratamiento farmacológico.

H⁰: La respuesta terapéutica de pacientes con artritis reumatoide depende únicamente del tratamiento farmacológico.

8. Objetivos

Objetivo general:

Identificar los determinantes asociados con la respuesta terapéutica y que puedan ser empleados como predictores de la actividad clínica en pacientes portadores de Artritis Reumatoide con y sin tratamiento biológico.

Objetivos específicos:

1. Identificar los factores clínicos que influyen sobre la respuesta a tratamiento con fármacos biológicos.
2. Evaluar los factores bioquímicos asociados a la respuesta terapéutica con fármacos biológicos.
3. Determinar, en una subpoblación de pacientes con AR sin tratamiento biológico, si Leptina y Adiponectina predicen la respuesta terapéutica a corto, mediano y largo plazo.

9. Pacientes y Métodos:

9.1 Diseño

El análisis de los determinantes no farmacológicos de la respuesta terapéutica se llevó a cabo mediante un estudio comparativo, transversal, analítico y multicéntrico de pacientes con AR de dos hospitales de referencia en dos diferentes áreas geográficas de México (Mérida Yucatán, y Cuernavaca, Morelos). El papel predictivo de las adipocinas se hizo mediante el análisis de una cohorte prospectiva, longitudinal y analítica de pacientes con AR de un centro hospitalario (Cuernavaca, Morelos).

9.2 Población y sede del estudio

Los pacientes con AR fueron clasificados de acuerdo a los criterios propuestos por ACR/EULAR en 2010⁸⁷. Todos los pacientes fueron reclutados durante la primera etapa del proyecto en 2 centros hospitalarios públicos: Hospital General de Cuernavaca “Dr. José G. Parres”, SSM, Cuernavaca, Morelos y el Hospital General Regional ISSSTE; Mérida, Yucatán. Estos centros colectaron las variables en una base de datos en línea de pacientes con AR. Todos los pacientes incluidos en el estudio debían contar con consentimiento informado firmado, evaluaciones clinicométricas y bioquímicas completas y una toma de muestra sanguínea periférica.

Los pacientes incluidos en el presente estudio se reclutaron de forma consecutiva y de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

1. Artritis Reumatoide clasificada de acuerdo a los criterios propuestos por ACR/EULAR en 2010 (Tabla 1).
2. 6 semanas o más de evolución de la AR.
3. Edad de 18 años o mayor.
4. Consentimiento informado firmado por los pacientes.
5. Tratamiento a base de fármacos modificadores de la enfermedad, convencionales y biológicos.
6. Datos y mediciones completos.

Los criterios de no inclusión al estudio fueron:

1. Pacientes con otras enfermedades crónicas inflamatorias que no fueran artritis reumatoide.
2. Pacientes sin apego a seguimiento o tratamiento.
3. Pacientes embarazadas al momento de inclusión.

4. Pacientes con información incompleta en la base de datos.

Tabla 1. Criterios de Clasificación propuestos por ACR/EULAR para AR. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y aCCP negativos	0
FR y/o aCCP positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o aCCP positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

aCCP: anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

9.3 Evaluación del paciente.

Se evaluó una muestra de pacientes con AR quienes presentaban distintos grados de actividad de la enfermedad y variables bioquímicas, buscándose la asociación con la respuesta al tratamiento en los días de la toma de muestra. Los pacientes se reclutaron durante su visita programada a la consulta externa de cada hospital en donde se les ofreció participar en el estudio. Tras firmar la hoja de consentimiento informado (Apéndice II), el reumatólogo responsable de la consulta de los hospitales participantes llevó a cabo el interrogatorio y exploración física del paciente, la cual incluyó: el conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas de rutina y mediciones de peso, talla, IMC y adiposidad, así como la revisión de exámenes de laboratorio, vaciando estas variables en la base de datos (Apéndice I). La actividad de la enfermedad de todos los pacientes se calculó mediante DAS28, usando la VSG como la variable bioquímica.

Mientras que la respuesta terapéutica se definió como una disminución del DAS28, la predicción a corto, mediano y largo plazo de la respuesta terapéutica en pacientes con AR sin tratamiento biológico se midió determinando los niveles de Leptina y Adiponectina

en una visita basal y siguiendo a los pacientes por dos años, midiendo la actividad de la enfermedad, mediante DAS28, a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento. La actividad de la enfermedad se midió basalmente y durante el seguimiento, utilizando DAS28 (ESR). La actividad basal de la enfermedad se dividió en baja ($<3,2$), moderada ($3,2- <5,1$) y alta ($> 5,1$). La respuesta al tratamiento fue definida por los criterios de respuesta EULAR (66). Este instrumento se basa tanto en la puntuación total del DAS como en los cambios en la puntuación a través del tiempo, clasificando la respuesta al tratamiento en 3 categorías: buena respuesta (mejoría de $DAS28 > 1,2$ unidades o puntuación $<2,4$), respuesta moderada (mejoría de $0,4-1,2$ o una puntuación de $2,4-3,7$) y falta de respuesta (menos de $0,4$ mejora o una puntuación superior a $3,7$), de acuerdo con el DAS y / o el cambio en el DAS (ΔDAS) a través del tiempo. DAS28 fue evaluado en las visitas posteriores, así como el seguimiento del tipo de tratamiento que recibió el paciente y los cambios que había sufrido. Las modificaciones del tratamiento se realizaron basándose en el criterio del médico tratante de una manera caso-específica.

El peso y porcentaje de grasa corporal y visceral se midió usando un impedanciómetro OMROM. El índice cintura/cadera se midió manualmente usando una cinta métrica por un solo evaluador previamente entrenado para ello. Brevemente, el índice cintura cadera se obtiene midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante (aproximadamente dos dedos por encima del ombligo), y el perímetro máximo de la cadera, a nivel de los glúteos y usando una cinta métrica convencional.

9.4 Evaluación Bioquímica

A todos los pacientes se les tomaron exámenes de laboratorio de rutina que incluyeron biometría hemática, química sanguínea de seis elementos, pruebas de función hepática, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, siendo estos analizados en el laboratorio del hospital en donde se atendían y de acuerdo a los estándares locales y apegados a la Norma Oficial Mexicana para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos (NOM-007-SSA3-2011).

Se tomó una muestra de sangre para los estudios de laboratorio especiales (Leptina, Adiponectina, Interleucina 6) en Vacutainer/EDTA estériles y el mismo día, se aislaron los plasmas de las células mononucleares. Para su separación en condiciones de esterilidad, la sangre se traspasó a tubos de 15 ml estériles, y se centrifugó durante 7 minutos a 1,500 revoluciones por minuto (RPM) a temperatura ambiente. En estas condiciones, se hicieron alícuotas del plasma, las cuales se almacenaron a -80°C hasta su análisis en el Laboratorio

de Citocinas y Autoinmunidad de la Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, permitiendo generar un banco de plasmas para el estudio de los marcadores de la enfermedad. Con el fin de evitar su contaminación, una vez descongeladas las muestras plasmáticas se suplementaron con 0.01% de NaN_3 previo a su almacenamiento a 4°C.

Determinación de Factor Reumatoide (FR) y anticuerpos anti-Péptido Citrulinado Cíclico (aCCP): La determinación del FR se llevó a cabo por nefelometría (U/ml) y los niveles de aCCP se realizaron mediante ELISA de segunda generación (Euroimmune). Todas las evaluaciones se llevaron a cabo por duplicado, con confirmaciones cuando los niveles rebasaron los de la curva de calibración.

Determinación de Leptina: La determinación de los niveles de adipocinas se realizó por la técnica de ELISA indirecta. Los niveles de Leptina se midieron empleando los anticuerpos anti-Leptina humana (Santa Cruz Biotech. Inc.), y usando Leptina recombinante humana (PeproTech Inc.) para la generación de una curva patrón. Para la determinación de los niveles de Leptina, se adicionó como primer anticuerpo ObA-20, IgG policlonal de conejo 200 $\mu\text{g/ml}$ (Santa Cruz Biotech) a una dilución de 1:800 en leche al 5% en PBS-Tween-20, y se incubó en cada pozo de la placa durante 1 hora. A continuación, tras los lavados en solución de PBS-Tween-20, se adicionó como anticuerpo secundario anti-IgG de conejo-HRP (Santa Cruz) a una dilución final de 1:500 en leche al 5% en PBS-Tween-20. Para la determinación de la concentración de Leptina, se estableció una curva patrón con Leptina recombinante humana (PeproTech Inc.) con concentraciones crecientes desde 0.1 hasta 10 ng. De esta curva se obtuvieron las siguientes constantes: $m= 0.001175$ y $b= 0.0218$, ($n= 3$). Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado y se reportaron como las medias y desviación estándar. Se empleó un volumen final para cada pozo de 100 μl .

Determinación de Adiponectina: Asimismo se llevó a cabo la cuantificación estandarizada de Adiponectina plasmática de los pacientes, mediante ELISA indirecto, empleando anticuerpos anti-Adiponectina (Santa Cruz Biotech. Inc.), así como Adiponectina recombinante humana (R&D Systems). Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado y se reportaron como las medias y desviación estándar. Se empleó un volumen final para cada pozo de 100 μl . Para este ensayo, el primer anticuerpo empleado fue IgG policlonal de cabra anti-Acrp30 200 $\mu\text{g/ml}$, clona G17 (Santa Cruz Biotech.). Este anticuerpo se empleó a una dilución de 1:1000 en leche al 5% en PBS-Tween-20, y se incubó durante 1 hora. Posteriormente, tras los lavados en solución de PBS-Tween-20, se adicionó el anticuerpo secundario correspondiente a anti-IgG de cabra-HRP (Santa Cruz Biotech) a

una dilución final de 1:1000 en leche al 5% en PBS-Tween-20. Para la determinación de la concentración de Adiponectina, se estableció una curva patrón con Adiponectina recombinante humana (R&D Systems) con concentraciones crecientes de 10 hasta 100 ng. De esta curva se obtuvieron las siguientes constantes: $m= 0.04542$ y $b= 0.0899$ ($n= 3$). Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado y se reportaron como las medias y desviación estándar. Se empleó un volumen final para cada pozo de 100 μ l.

9.5 Tratamiento

Durante la visita del paciente a la consulta de Reumatología de cada uno de los hospitales participantes, se documentó el tratamiento que el paciente usaba para la AR y enfermedades concomitantes, así mismo se confirmó el tiempo de evolución de la enfermedad y con el tratamiento. La decisión sobre la estrategia terapéutica a usarse se basó únicamente en el criterio del médico tratante.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos para su análisis, aquellos cuyos tratamientos incluían FARME biológico (fármaco biológico se definió como toda aquella proteína cuya síntesis depende de procesos biotecnológicos, casi siempre anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión, incluyendo infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, tocilizumab, rituximab o abatacept) y aquellos cuyos tratamientos no los incluían y se basaban exclusivamente en FARME convencionales (es decir, metotrexate, hidroxicloroquina, cloroquina, sulfasalazina, azatioprina o una combinación de estos). Todos los pacientes debían haber recibido tratamiento, independientemente de que este fuera o no con biológico, por al menos seis semanas previo a la inclusión en el estudio para fines de estandarización de la muestra. Los pacientes tratados con prednisona o su equivalente debían estar tomando una dosis de 10 mg diarios o menos. Todas las variables medidas fueron analizadas en relación con el grupo de tratamiento al que pertenecían los pacientes, comparándose el papel que cada una de las variables jugaba en relación al grado de actividad de la enfermedad del paciente, calculado mediante DAS28. Las variables colectadas se muestran en la tabla 2.

9.6 Análisis estadístico.

Se usó estadística descriptiva utilizando medias y desviaciones estándar ($X \pm DS$) o medianas y rangos intercuartilares dependiendo del comportamiento de los datos para las variables continuas. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y proporciones. La fuerza de asociación de los diferentes factores analizados se determinó

mediante el cálculo de correlación bivariada (Pearson en el caso de distribuciones normales, Spearman en los casos de distribuciones no paramétricas) con su respectivo intervalo de confianza (IC) de 95%. La significancia estadística se calculó en base a un valor de $p < 0.05$ (dos colas). Los análisis estadísticos fueron efectuados empleando el paquete computacional SPSS v.21.0 (IBM). Debido a que los sujetos provenían de una muestra de pacientes consecutiva, el tamaño de la muestra se determinó por conveniencia.

Para el subanálisis de predicción de respuesta a tratamiento, antes del análisis estadístico, se imputaron los valores faltantes de DAS28 con la media de DAS28 entre la visita anterior y la siguiente, de ser posible ($n = 3$). Se utilizó un enfoque similar para imputar fechas faltantes ($n = 2$). Se utilizó la regresión lineal múltiple para estimar el incremento medio (IC del 95%) en DAS28 y Δ DAS28 por 100 ng / ml de aumento en la Adiponectina y por 1 ng / ml de aumento en los niveles basales de Leptina, este último como un modelo polinomial de segundo orden. Junto con esos modelos crudos, probamos cuatro modelos de predicción definidos *a priori*: Básico, ajustado por edad (continuo); Metabólico, con ajuste adicional para el IMC (continuo); "Reumático", con dos versiones: 1) ajustado por edad (continuo), IMC (continuo), tratamiento con metotrexato a la inclusión (sí / no), FR (positivo / negativo) y el tiempo en años desde el inicio de la enfermedad.

Se ajustó para los títulos de aCCP en una escala logarítmica. El último modelo tenía un ajuste pobre y fue quitado eventualmente de los resultados. Se realizaron las estimaciones para cada punto de tiempo: basal, 6, 12 y 24 meses, y para todo el período de observación. Esto último se logró a través de medidas repetidas para modelos de regresión lineal múltiple con ajustes adicionales para la fecha exacta de la visita. Los datos faltantes se sustituyeron con las medianas de los grupos en cuestión.

Se evaluó el potencial efecto modificador del IMC estratificando el análisis para las categorías de peso normal (IMC < 25 kg / m²) y sobrepeso / obesidad (IMC ≥ 25 kg / m²). Además, también se estimaron la razón de momios (OR, IC del 95%) para la relación entre las adipocinas y dos criterios clínicos, es decir, la remisión (definida como DAS28 < 2.6) y la mala respuesta al tratamiento (según los criterios EULAR). El enfoque analítico fue el mismo que el mencionado, con la única diferencia siendo el uso de múltiples regresiones logísticas para las estimaciones. Los valores de p para los cambios en DAS28, Δ DAS28 y la remisión a lo largo del tiempo se obtuvieron a partir de mediciones repetidas de regresión lineal o logística, según correspondiera.

Tabla 2. Variables colectadas en base de datos

<i>Datos de Identificación del paciente</i>
Iniciales Fecha de nacimiento Género Fecha de inicio de síntomas
<i>Serología</i>
Velocidad de Sedimentación Globular Proteína C Reactiva de alta sensibilidad Factor Reumatoide Anticuerpo anti-péptido citrulinado cíclico
<i>Datos Clínicos</i>
Número de articulaciones dolorosas (de 28) Número de articulaciones inflamadas (de 28) Escala visual análoga dolor (Por parte del médico)
<i>Datos adicionales</i>
Tratamiento (droga, dosis, frecuencia, tiempo de uso) Peso, talla, tensión arterial, perímetro de cintura y cadera, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de grasa visceral Otras enfermedades
<i>Marcadores serológicos</i>
Colesterol Triglicéridos Lipoproteína de alta densidad (HDL) Lipoproteína de baja densidad (LDL) Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) Glucosa Plaquetas Leptina Adiponectina Interleucina-6

9.7 Consideraciones éticas.

Los investigadores se sometieron y cumplieron con las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki en todo momento. Los investigadores se comprometieron en todo momento a cumplir con los lineamientos éticos y las buenas prácticas clínicas concernientes a la investigación médica clínica (Ver Apéndice II). El proyecto fue revisado y avalado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Cuernavaca.

9.8 Uso de recursos, compensación, indemnizaciones y seguros.

Los pacientes no recibieron compensación alguna por su participación en el estudio. Debido a que el proyecto no contempló más que procedimientos rutinarios en la consulta externa, el pago de indemnizaciones o seguros no aplicó. El uso de recursos se detalla en el Apéndice III.

10. Resultados

10.1 Factores asociados a la respuesta terapéutica de dos poblaciones de pacientes.

Se analizaron los datos de 65 pacientes de Cuernavaca y 100 de Mérida. Un resumen de las variables demográficas se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas de la población.

N=165	
Género (n=165)	94.5% mujeres
Edad en años±DE (rango)	47.9±10.9 (20-75)
IMC±DE (Rango)	29.15±5 (19.2-43)
Años con AR±DE (Rango IQ)	11.5±8.5 (1.3Q1-6.5Q3)
Años con tratamiento±DE (Rango)	11.5±8.5 (0.2-31)
DAS28±DE (rango)	3.8±1.6 (0.9-8.3)

DE: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal;
AR: Artritis Reumatoide;
DAS28: Índice de Actividad de la Enfermedad medida en 28 articulaciones.

Los pacientes provenían de dos sistemas de salud con diferencias considerables. Mientras que todos los pacientes de Cuernavaca solo tenían cobertura de salud básica, la cual únicamente incluye Metotrexate, Prednisona y Cloroquina para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, todos los pacientes de Mérida tenían una cobertura de salud que les permitía acceder, en caso de que el paciente lo requiriera, a fármacos más complejos, incluyendo anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión, para el tratamiento de su enfermedad. Debido a ello, los pacientes fueron divididos en dos grupos, aquellos que recibían una estrategia terapéutica con FARME convencional y aquellos que eran tratados con FARME biológicos. De esta manera, 111 pacientes (67.2%) recibieron tratamiento con FARME convencional y 54 (32.8%) recibieron algún biológico.

En el grupo de pacientes que no eran tratados con biológico, pocos fueron los que únicamente recibían sintomáticos y esteroides (4.5% con sintomáticos, pero sin esteroide y 3.6% solo con esteroides). La mayoría, 66.1%, recibía una estrategia terapéutica basada en la monoterapia con metotrexate y prednisona a dosis bajas (≤ 10 mg/día) adicional. 11.6% recibía únicamente monoterapia con metotrexate (sin esteroide) y 11.6% recibía metotrexate en combinación con algún otro FARME (predominantemente cloroquina) además de prednisona. Solo 1.8% de los pacientes en este grupo únicamente recibían FARME en combinación, sin esteroide añadido (Figura 1).

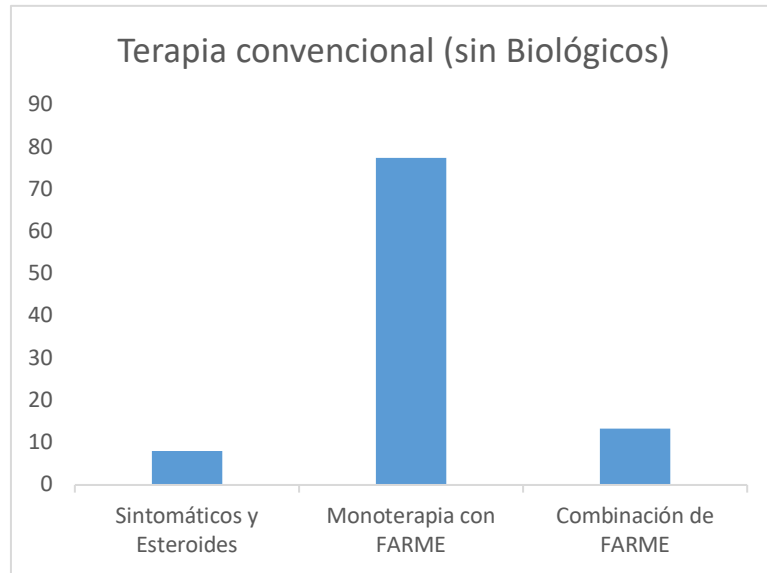


Figura 1. Frecuencia de tratamiento en pacientes que recibieron una estrategia terapéutica basada en FARME convencional (no Biológicos).

En el grupo de los pacientes que recibieron una estrategia terapéutica que incluía biológico, la mayoría (26.8%) recibía el fármaco biológico en combinación con un solo FARME (más comúnmente metotrexate) y esteroide a dosis bajas. Solo el 3.6% recibió monoterapia con biológico; 12.5% era tratado con biológico y dos FARME convencionales (mayoritariamente metotrexate y cloroquina) y solo 5.4% recibió biológico en monoterapia con la adición de esteroide (Figura 2).

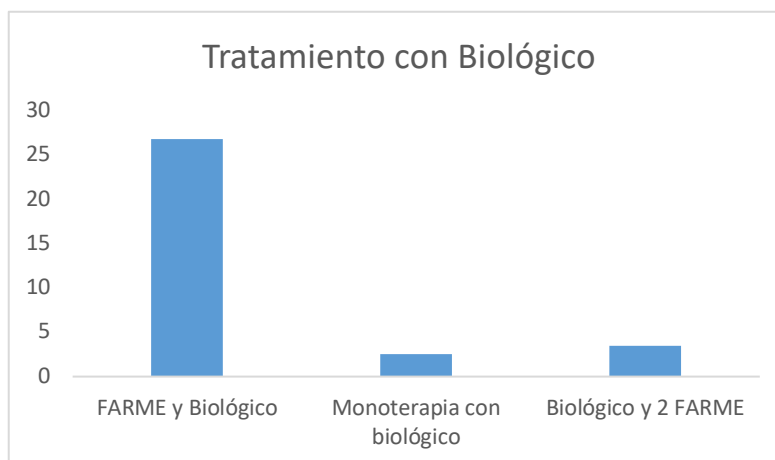


Figura 2. Frecuencia de tratamiento empleada en una estrategia terapéutica basada en Biológicos.

Los grupos de tratamiento mostraron algunas diferencias entre sí en la mayoría de las variables. Ambos grupos estaban constituidos mayoritariamente por mujeres, las edades entre los grupos no mostraban diferencias estadísticamente significativas (49.04 años en el grupo tratado con FARME convencional vs. 46.8 años en el grupo tratado con biológicos; p NS). El IMC de ambos grupos también fue muy similar (28.5 vs. 29.6 en el grupo que no fue tratado con biológicos y aquel en que lo fue, respectivamente; p NS).

Los pacientes que recibieron biológico tenían más tiempo con la AR que los pacientes que solo recibían FARME, 8 años en promedio en el grupo que recibía FARME convencional vs. 9.5 años en el que recibía biológicos (p 0.03), aunque los pacientes con biológico iniciaron su tratamiento hacía significativamente menos tiempo que los que recibían FARME convencional (2 vs. 4 años, respectivamente; p 0.000). Otras variables que mostraron diferencias significativas entre grupos fueron la Tensión Arterial (TA) Diastólica (70 mm/Hg en el grupo que recibió FARME convencional vs. 76.5 mm/Hg en el grupo que recibió biológico; p 0.001) y los niveles séricos de colesterol y triglicéridos (mayores en el grupo que recibió biológicos; p 0.05 y 0.02, respectivamente). Los detalles se muestran en la tabla 4. Debido a que los pacientes provenían de dos áreas geográficas distintas en la república mexicana, regiones que en estudios de prevalencia de AR han mostrado diferencias significativas con respecto a la frecuencia de la enfermedad, también se analizaron las diferentes variables en función de la ciudad de la que provenían los pacientes.

Tabla 4. Comparación entre grupos de las variables del estudio

	Todos (n=165)	Sin terapia Biológica (n=111)	Con terapia Biológica (n=54)	p
Edad (años)	48 (±10.96)	49.04 (±10.99)	46.81 (±10.86)	0.221
Clínicas				
Tiempo en Tratamiento*	3 (1-7)	4(2-9)	2 (0.65-4)	0.000
Tiempo con AR	9 (5-15)	8 (5-13)	9.5 (6-18.5)	0.038
Tensión arterial sistólica	120 (110-122)	120 (110-120)	120 (110-130)	0.582
Tensión arterial diastólica	70 (70-80)	70 (60-80)	76.5 (70-81)	0.001
TAM	87.69 (10.46)	86.3 (10.10)	90.52(10.72)	0.687
Composición corporal				
Peso	67.29(12.5)	67.02 (11.54)	67.85 (14.3)	0.185
IMC	28.9(5.02)	28.55 (4.9)	29.65 (5.21)	0.015
% de masa grasa	42 (7.25)	41.91(6.5)	42.36(8.59)	0.711
% de grasa visceral	9 (7-11)	9 (7-10)	9 (7.75-11)	0.309
Circunferencia de cadera (cm)	90 (86-93)	91 (86-94)	90 (86-92)	0.574
Bioquímicos				
Plaquetas	276 (230-321.5)	287 (237-323)	247 (205-308)	0.049
PCR	7 (1.42-48.7)	4.4 (0.8-29)	42 (2.5 - 108)	0.001
VSG	28 (16.25-40)	28 (20-40)	22 (8-35.5)	0.023
Glucosa	89 (82-102)	90 (83-102)	88 (80.7-97.5)	0.321
Triglicéridos	121 (94.5-219)	115 (93-183)	158(101.5-325.7)	0.026
Colesterol	191 (164-221)	185 (163-217)	200.5 (163.7-235.5)	0.050
VLDL	24.2 (18.7-43)	23.6 (18.4-38.8)	26.1 (19.4-44.9)	0.204
HDL	53 (46-63)	53 (46-62.8)	54.9 (44.7-66.2)	0.73

*En el caso de pacientes con tratamiento biológico, el tiempo desde que iniciaron con el mismo.

DAS28: Índice de actividad de la enfermedad; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; AR: Artritis Reumatoide; TA: Tensión Arterial, LDL: Lipoproteína de baja densidad; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad; HDL: Lipoproteína de Alta Densidad; Diferencias significativas en negritas.

En la tabla 5 se puede observar que los pacientes de Cuernavaca y Mérida presentaron diferencias estadísticamente significativas en algunas variables que también habían mostrado diferencias cuando se estratificaron por tratamiento, específicamente se observaron diferencias en relación con la PCR, la TA diastólica, la TA media, colesterol y triglicéridos ($p \leq 0.01$, en los 4 casos). Los pacientes también presentaron diferencias significativas en la actividad de la enfermedad, siendo mayor en los pacientes de Cuernavaca ($p 0.03$), mientras que el porcentaje de grasa corporal fue significativamente mayor en los pacientes de Cuernavaca (0.0005) pero esto no se observó entre los grupos de tratamiento.

Tabla 5. Comparación entre ciudades de origen de los pacientes

	Cuernavaca	Mérida	p
Edad media (DE)	48.27 (10.2)	48.98 (12)	NS
DAS28 media (DE)	4.16 (1.3)	3.62 (1.6)	0.03
PCR media (DE)	16 (42.4)	115.9 (215.6)	<0.001
VSG media (DE)	28.5 (14.5)	27.8 (17.1)	NS
Plaquetas media (DE)	294.4 (85.8)	267.7 (71.8)	NS
Tiempo con AR media (DE)	10.2 (8)	11.4 (8.8)	NS
TA Sistólica (mm/Hg) media (DE)	115.4 (14.9)	117.3 (14.5)	NS
TA Diastólica (mm/Hg) media (DE)	68.6 (9)	74.8 (10.3)	0.001
TA media (mm/Hg) media (DE)	55.3 (40.9)	89.8 (10.4)	<0.001
IMC media (DE)	28 (4.7)	29.2 (5.3)	NS
Peso (kg) media (DE)	66.3 (11.1)	66.3 (14.1)	NS
% grasa corporal media (DE)	52.4 (15.9)	41.6 (7.7)	<0.001
% grasa visceral media (DE)	8.6 (2.3)	9.2 (2.9)	NS
Cintura/Cadera media (DE)	1.03 (1)	0.89 (0.8)	NS
Colesterol mg/dL media (DE)	181.9 (31)	382.4 (590.3)	<0.001
Triglicéridos mg/dL media (DE)	135.8 (106.8)	251 (289.5)	<0.001
LDL mg/dL media (DE)	108.8 (32.6)	115 (39.7)	NS
VLDL mg/dL media (DE)	31.1 (30.4)	38.1 (20.8)	NS
HDL mg/dl media (DE)	55.7 (12.9)	53.3 (11.8)	NS
Glucosa mg/dl media (DE)	95.6 (18.4)	125.6 (161)	NS

DAS28: Índice de actividad de la enfermedad; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; AR: Artritis Reumatoide; TA: Tensión Arterial, LDL: Lipoproteína de baja densidad; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad; HDL: Lipoproteína de Alta Densidad; NS: No Significativo. Negritas indican $p < 0.05$.

La actividad de la enfermedad, medida por DAS28, mostró un mayor número de correlaciones significativas con variables no farmacológicas en pacientes que recibían biológicos que en los que únicamente recibían FARME. Mientras que, en el caso de los primeros, la actividad de la enfermedad correlacionó de forma significativa con la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el porcentaje de grasa visceral, el recuento

plaquetario, la VSG y los niveles séricos de HDL, en el caso de los segundos únicamente correlacionó con la VSG (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación entre variables no farmacológicas y actividad de la enfermedad (DAS28) según grupo de tratamiento*

	Sin terapia Biológica	P	Con terapia biológica	P
Edad	0.152	0.111	0.420	0.002
Tiempo en tx	0.096	0.314	0.259	0.05
Tiempo con AR	0.102	0.285	0.287	0.035
TA sistólica	0.04	0.678	0.093	0.505
TA diastólica	0.053	0.58	-0.157	0.258
TAM	0.053	0.579	-0.061	0.663
Peso	0.006	0.95	0.035	0.802
IMC	0.049	0.611	0.108	0.437
% de masa grasa	0.116	0.226	0.116	0.403
% de grasa visceral	0.154	0.107	0.285	0.037
Índice Cadera/Cintura	0.065	0.498	0.22	0.109
Plaquetas	0.043	0.651	0.471	0.01
PCR	0.174	0.067	0.182	0.192
VSG	0.359	0.01	0.638	0.01
Colesterol	0.047	0.624	-0.086	0.538
Triglicéridos	-0.009	0.925	-0.097	0.501
VLDL	-0.029	0.766	-0.147	0.307
HDL	-0.011	0.908	-0.331	0.014
Glucosa	-0.046	0.631	0.136	0.327

*Spearman. Negritas indican $p < 0.05$.

10.2 Niveles de Leptina y Adiponectina como predictores de la actividad clínica

Para el análisis del papel predictivo de Leptina y Adiponectina a corto y mediano plazo se seleccionaron a 213 pacientes de una cohorte prospectiva de más de 600 pacientes con AR, todos de Cuernavaca (la misma cohorte prospectiva de la que derivaron los datos de todos los pacientes provenientes de Cuernavaca en este estudio), encontrándose a 127 con datos completos. Todos fueron mujeres, edad promedio 45 años; ($DE \pm 10.7$ años) con sobrepeso ($IMC 27 \pm 4.5$ kg^2/cm). Los pacientes tenían una media de evolución de la enfermedad de 7.5 años, 88.2% y 72.8% eran positivos para FR y aCCP respectivamente, aunque los aCCP solo se determinaron en 81 mujeres. La media de los títulos de FR fue de 574.1 UI y de 134.8 UI para el caso de los aCCP. La media del DAS28

mostró actividad moderada (4.5, SD 1.4). Los niveles medios de Leptina basal eran 0.55 ng/ml y para Adiponectina fueron de 142.54 ng/ml. Otras variables demográficas se muestran en la tabla 7.

Todos los pacientes recibieron una estrategia terapéutica similar que incluía prednisona a dosis de 10 mg diarios o menos y tratamiento con uno o más de los siguientes FARME no biológico: azatioprina (aza), cloroquina (clq), leflunomida (lfn), metotrexate (mtx), sulfasalazine (ssz). 85.8% de los pacientes recibían terapia combinada en la medición basal. 11.8% no recibía FARME y solo 2.4% recibía monoterapia con metotrexate. No hubo variaciones significativas en la estrategia terapéutica a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

Tabla 7. Características basales de los pacientes incluidos en el análisis de predicción de la respuesta a tratamiento

	Media (DE)
Edad, a	45.0 (10.7)
IMC, kg/m ²	26.9 (4.5)
Normal, n (%)	42 (33.1)
Sobrepeso, n (%)	61 (48.0)
Obesidad, n (%)	24 (18.9)
Tiempo desde el inicio de la AR, a	7.5 (8.0)
DAS28	4.5 (1.4)
Actividad de la Enfermedad	
Baja, DAS28 ≤ 3.2, n (%)	29 (22.8)
Moderada, 3.2 < DAS28 ≤ 5.1, n (%)	55 (43.3)
Alta, DAS28 > 5.1, n (%)	43 (33.9)
Leptina, ng/ml	0.55 (0.56)
Adiponectina, ng/ml	142.54 (93.22)
Anticuerpos anti-CCP*, UI	134.8 (106.6)
Anticuerpos anti-CCP positivos*, n (%)	59 (72.8)
FR*, UI	574.1 (789.2)
FR positivo, n (%)	112 (88.2)
MTX a la inclusión, n (%)	110 (86.6)
Uso de esteroide a la inclusión, n (%)	119 (93.7)
Tipo de Tratamiento	
Sin FARME, n (%)	15 (11.8)
Monoterapia con MTX, n (%)	3 (2.4)
Combinación, n (%)	109 (85.8)

*Datos disponibles en 81 pacientes

Como se observa en la tabla 8, 127 pacientes fueron seguidos por 6 meses, 91 por 12 meses y 52 por 24 meses. La media de DAS28 mejoró con el tiempo, 3.8 a los 6 meses y 3.7 a los 12 y 24 meses de seguimiento. El cambio global en el DAS28 (Δ DAS28) fue de 0.8. A los 6 meses, 18.1% habían alcanzado la remisión, 20.9% la alcanzaron a los 12 meses y 13.5% a los 24 meses. La mayoría de los pacientes (51.2%) no mostró respuesta terapéutica a los 6 meses, pero esto mejoró a los 12 y 24 meses (49.5% fueron no respondedores a los 12 meses y 40.4% no respondieron al tratamiento en el seguimiento a 24 meses). En general, los pacientes mostraron respuesta de buena a moderada al tratamiento (51.5%).

Los niveles basales altos de Adiponectina se asociaron a una mayor actividad de la enfermedad solamente en el tiempo basal, sin importar el modelo estadístico aplicado, sin que se asociara a la respuesta terapéutica a lo largo del tiempo. Observamos una relación en forma de U entre la Leptina basal y el DAS28 a los 6 meses en cada uno de los 4 modelos, sin embargo, esta asociación desapareció en el seguimiento a 12 y 24 meses. Similar a lo que se observó con Adiponectina, la Leptina basal no fue capaz de predecir la respuesta terapéutica en ningún momento en el tiempo (Table 9). Los pacientes con niveles elevados de Leptina basal, seguidos a lo largo del tiempo, mejoraron con mayor frecuencia. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos, con una pendiente mínima a los 6, 12 y 24 meses. Los niveles basales de Leptina no se asociaron a respuesta terapéutica tras estos periodos de tiempo.

Tabla 8. Actividad de la enfermedad y respuesta a tratamiento a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento

	6 meses n=127	12 meses n=91	24 meses n=52	Cualquier momento n=270
Tiempo desde la última visita, meses	6.0 (1.9)	6.6 (3.0)	13.0 (2.9)	7.5 (3.7)
DAS28*	3.8 (1.3)	3.7 (1.3)	3.7 (1.1)	3.7 (1.2)
DDAS28*	0.7 (1.6)	0.7 (1.9)	1.1 (1.8)	0.8 (1.7)
Remisión*, n (%)	23 (18.1)	22 (24.2)	7 (13.5)	52 (19.3)
Respuesta a tratamiento				
Buena, n (%)	22 (17.3)	19 (20.9)	13 (25.0)	54 (20.0)
Moderada, n (%)	40 (31.5)	27 (29.7)	18 (34.6)	85 (31.5)
Ninguna, n (%)	65 (51.2)	45 (49.5)	21 (40.4)	131 (48.5)

* p<0.001 para cambios en el tiempo

La Tabla 10 muestra un análisis estratificado de la relación entre Leptina, actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento, por categorías del IMC, tras ajustar para múltiples variables. En mujeres con peso normal, se observó una relación en forma de U entre los niveles de Leptina basal y la actividad de la enfermedad a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento, así como respuesta terapéutica a los 6 y 12 meses. Los pacientes en el grupo de sobrepeso u obesidad no mostraron esta asociación, ni se observó una relación entre los niveles basales de adipocinas, la remisión o la pobre respuesta a tratamiento.

Tabla 9. Asociación entre adipocinas, actividad de la enfermedad y respuesta a tratamiento a los 6, 12 y 24 meses

	Crudo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Adiponectina, por 100 ng/ml				
Actividad de la enfermedad				
DAS28 basal	0.27 (0.01, 0.54)	0.27 (0.00, 0.54)	0.29 (0.02, 0.56)	0.29 (0.01, 0.56)
DAS28 6m	0.10 (-0.14, 0.33)	0.09 (-0.14, 0.33)	0.13 (-0.11, 0.37)	0.13 (-0.11, 0.37)
DAS28 12 m	-0.04 (-0.32, 0.23)	-0.05 (-0.32, 0.23)	-0.03 (-0.31, 0.25)	-0.02 (-0.30, 0.26)
DAS28 24 m	0.05 (-0.28, 0.38)	0.07 (-0.26, 0.40)	0.08 (-0.25, 0.42)	0.06 (-0.29, 0.40)
DAS28 cualquier tiempo*	0.13 (-0.04, 0.30)	0.12 (-0.04, 0.29)	0.15 (-0.02, 0.32)	0.14 (-0.03, 0.31)
Respuesta a tratamiento				
DDAS 6m	0.18 (-0.12, 0.48)	0.18 (-0.13, 0.48)	0.16 (-0.15, 0.47)	0.16 (-0.15, 0.47)
DDAS 12 m	0.24 (-0.16, 0.64)	0.23 (-0.17, 0.63)	0.24 (-0.16, 0.65)	0.21 (-0.20, 0.63)
DDAS 24 m	-0.14 (-0.68, 0.39)	-0.13 (-0.67, 0.41)	-0.14 (-0.69, 0.41)	-0.16 (-0.72, 0.39)
DDAS28 cualquier tiempo*	0.19 (-0.10, 0.49)	0.19 (-0.10, 0.49)	0.18 (-0.12, 0.48)	0.17 (-0.13, 0.47)
Leptina, por 1 ng/ml (cuadrático)				
Actividad de la enfermedad				
DAS28 basal	0.23 (-0.11, 0.57)	0.24 (-0.10, 0.58)	0.24 (-0.10, 0.58)	0.23 (-0.11, 0.57)
DAS28 6m	0.44 (0.16, 0.73)	0.45 (0.16, 0.74)	0.45 (0.17, 0.74)	0.47 (0.19, 0.76)
DAS28 12m	0.35 (-0.21, 0.91)	0.37 (-0.20, 0.93)	0.44 (-0.14, 1.02)	0.51 (-0.08, 1.09)
DAS28 24m	0.70 (-1.19, 2.60)	0.65 (-1.21, 2.51)	0.64 (-1.22, 2.50)	0.32 (-1.65, 2.30)
DAS28 cualquier tiempo*	0.32 (0.10, 0.55)	0.33 (0.11, 0.56)	0.34 (0.12, 0.56)	0.35 (0.13, 0.57)
Respuesta a tratamiento				
DDAS 6m	-0.22 (-0.59, 0.16)	-0.21 (-0.59, 0.17)	-0.21 (-0.59, 0.17)	-0.24 (-0.63, 0.15)
DDAS 12m	-0.32 (-1.15, 0.50)	-0.28 (-1.11, 0.55)	-0.26 (-1.12, 0.59)	-0.36 (-1.24, 0.51)
DDAS 24m	-0.06 (-3.12, 3.01)	-0.08 (-3.17, 3.02)	-0.07 (-3.20, 3.05)	0.07 (-3.19, 3.32)
DDAS28 Cualquier momento *	-0.16 (-0.55, 0.23)	-0.15 (-0.55, 0.24)	-0.16 (-0.55, 0.24)	-0.19 (-0.58, 0.21)

DDAS: Delta DAS; Datos expresada como coeficientes (IC95%) de regresión lineal múltiple, Negritas indican $p < 0.05$, Modelo 1. Básico. Ajustado por edad, Modelo 2. Metabólico. Modelo 1 + IMC, Modelo 3. AR. Modelo 2 + MTX a la inclusión, Factor Reumatoide y tiempo desde el inicio de la AR, *Datos expresados como coeficientes (IC95%) de mediciones repetidas de regresión lineal múltiple con ajuste adicional para la fecha exacta de la visita.

Tabla 10. Asociación entre Leptina (término cuadrático) y actividad de la enfermedad y respuesta a tratamiento basal, a los 6, 12 y 24 meses por categorías de IMC

	Crudo	Modelo 1	Modelo 2
Peso normal, n=42			
Actividad de la Enfermedad			
DAS28 basal	-0.46 (-1.24, 0.32)	-0.51 (-1.31, 0.29)	-0.48 (-1.33, 0.38)
DAS28 6m	0.43 (-0.26, 1.12)	0.48 (-0.23, 1.19)	0.69 (0.02, 1.37)
DAS28 12m	1.10 (0.07, 2.13)	1.24 (0.18, 2.29)	1.76 (0.54, 2.98)
DAS28 24m	3.45 (1.18, 5.72)	3.58 (1.31, 5.84)	3.40 (0.32, 6.48)
DAS28 en cualquier momento*	0.18 (-0.35, 0.71)	0.18 (-0.37, 0.74)	0.31 (-0.27, 0.88)
Respuesta a tratamiento			
DDAS 6m	-0.89 (-1.69, -0.10)	-0.99 (-1.79, -0.18)	-1.17 (-2.00, -0.35)
DDAS 12m	-1.40 (-2.90, 0.11)	-1.49 (-3.07, 0.09)	-2.02 (-3.78, -0.25)
DDAS 24m	-3.39 (-10.03, 3.25)	-3.72 (-10.39, 2.95)	-5.13 (-13.77, 3.51)
DDAS28 cualquier momento*	-0.93 (-1.78, -0.09)	-1.04 (-1.90, -0.19)	-1.18 (-2.09, -0.27)
Sobrepeso u obesidad, n=85			
Actividad de la enfermedad			
DAS28 basal	0.41 (0.04, 0.79)	0.41 (0.05, 0.78)	0.39 (0.01, 0.77)
DAS28 6m	0.46 (0.14, 0.78)	0.46 (0.14, 0.78)	0.43 (0.10, 0.76)
DAS28 12m	0.11 (-1.46, 1.69)	0.09 (-1.52, 1.70)	0.10 (-1.63, 1.84)
DAS28 24m	0.20 (-2.48, 2.88)	0.15 (-2.36, 2.65)	0.33 (-2.41, 3.08)
DAS28 en cualquier momento*	0.36 (0.12, 0.61)	0.36 (0.12, 0.61)	0.35 (0.11, 0.60)
Respuesta a tratamiento			
DDAS 6m	-0.05 (-0.49, 0.39)	-0.05 (-0.49, 0.39)	-0.04 (-0.49, 0.41)
DDAS 12m	1.81 (-0.47, 4.09)	1.58 (-0.73, 3.89)	1.62 (-0.89, 4.14)
DDAS 24m	0.79 (-3.07, 4.64)	0.79 (-3.13, 4.72)	0.55 (-3.66, 4.77)
DDAS28 en cualquier momento*	0.06 (-0.38, 0.50)	0.06 (-0.38, 0.50)	0.04 (-0.42, 0.49)

DDAS: Delta DAS; Datos expresada como coeficientes (IC95%) de regresión lineal múltiple, Negritas indican p<0.05, Modelo 1. Básico. Ajustado por edad, Modelo 2. Metabólico. Modelo 1 + IMC

11. Discusión

Divididos por grupo de tratamiento (Tabla 4), las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes estudiados fueron el tiempo desde el inicio de la enfermedad (mayor en los pacientes que recibieron biológico), en el tiempo desde el inicio del FARME o el biológico (siendo mayor en pacientes que recibían FARME). Esta última diferencia puede explicarse debido al hecho de que los pacientes con tratamiento biológico tenían un mejor acceso al tratamiento especializado ya que pertenecían a un sistema de salud que incluía dichos fármacos en su cuadro básico (ISSSTE).

El IMC fue mayor en los pacientes con terapia biológica, pudiendo esto ser explicable por el hecho de que la totalidad de los pacientes con este tratamiento provenían de Mérida que coincidentemente tuvieron un promedio de IMC mayor que los pacientes de Cuernavaca. Este mismo hecho explica porque el grupo de pacientes con biológico presentaba niveles séricos de colesterol y triglicéridos más elevados que el grupo que solo recibió FARME (ver abajo). Los grupos de tratamiento también mostraron diferencias significativas en marcadores bioquímicos de inflamación (PCR, VSG, recuento plaquetario). La VSG y las plaquetas fueron mayores en los pacientes que no recibieron tratamiento con biológico, lo cual es explicable debido al hecho de que presentaban mayor actividad inflamatoria medible por DAS28. Aunque este hallazgo resulta difícil de explicar, una posible respuesta es que el tratamiento biológico ocasionalmente se administra en base a protocolos que, entre sus criterios de inclusión, requieren cifras especialmente altas de PCR para que el paciente sea elegible a recibir el agente terapéutico, aunque otros investigadores han encontrado una asociación independiente entre la adiposidad y los niveles de PCR en mujeres con AR, con cada kilogramo de incremento asociado a un incremento correspondiente de 0.101 U en la transformación logarítmica de la cifra de PCR, lo cual puede confundir la estimación de la actividad de la AR¹¹³. La obesidad también puede influenciar negativamente la respuesta terapéutica en pacientes con AR, siendo los pacientes con IMC más bajos los que responden de forma más efectiva a tratamiento con Infliximab¹¹⁴.

El hecho de que los pacientes de Mérida tenían un DAS28 menor que los de Cuernavaca (Tabla 5) es explicable desde la perspectiva que todos los pacientes que recibieron tratamiento con biológicos provenían de Yucatán. Por otro lado, la diferencia en el porcentaje de grasa corporal fue mayor en los pacientes de Cuernavaca. Los pacientes

con AR presentan un fenómeno conocido como “caquexia reumatoide”⁸⁸, en donde aquellos quienes tienen una mayor actividad de la enfermedad (como en el caso de los originarios de Cuernavaca) tienden a presentar una menor masa muscular, con el consecuente incremento en grasa corporal.

Tanto el colesterol como los triglicéridos mostraron niveles significativamente mayores en los pobladores de Yucatán. Esto se asocia al hecho de que el 32.1% de los yucatecos mayores de 18 años son obesos, la proporción más alta de México. El porcentaje de hombres obesos en el resto de la República es de 23.7⁸⁹.

Al realizar el análisis de correlación se observó una mayor cantidad de determinantes no farmacológicos de la respuesta terapéutica en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con biológicos. En el grupo que recibió solo FARME, únicamente la VSG correlacionó de forma directamente proporcional con la respuesta a tratamiento. Las variables no farmacológicas que se correlacionaron de forma positiva con la respuesta terapéutica en pacientes que si recibieron biológico fueron la edad, el tiempo desde el diagnóstico de la AR, el tiempo desde el inicio del agente biológico, el porcentaje de grasa corporal, el recuento plaquetario y, al igual que en el grupo contrario, la VSG. Se observó una correlación inversamente proporcional entre los niveles de HDL y la respuesta a tratamiento en pacientes tratados con biológico (Tabla 6).

En relación al análisis que se realizó en una cohorte prospectiva de pacientes con AR y en el cual se midieron niveles basales de Leptina y Adiponectina con la intención de predecir la respuesta terapéutica a corto (6 meses), mediano (12 meses) y largo (24 meses) plazo, se observó, de manera inicial, que el DAS28 basal en los pacientes reflejó actividad moderada a severa^{90,91} y esto cambió, de forma moderada, a lo largo del tiempo, llegando a un nivel moderado de actividad tras dos años de seguimiento (Tabla 8). Un fenómeno similar se ha observado en otros estudios en donde el efecto clínico más importante se alcanzó durante los primeros seis meses de tratamiento, pero fue muy limitado después de eso⁹².

Asimismo, se analizaron las asociaciones entre la actividad clínica y la respuesta terapéutica con los niveles de Leptina y Adiponectina utilizando 4 modelos de regresión lineal múltiple, ajustándose cada uno para diferentes variables, evaluando la capacidad de estas hormonas para predecir la respuesta al tratamiento a los 6, 12 y 24 meses. Se observó que ni la Leptina ni la Adiponectina predijeron significativamente la respuesta terapéutica y sólo los niveles basales altos y bajos de Leptina se asociaron con DAS28 a los 6 y 24 meses, mediante el análisis cuadrático (Tabla 9). Estos resultados confirman observaciones

previas que sugieren una relación entre los niveles de Leptina y la actividad de la enfermedad inflamatoria^{93,94,95}. Sin embargo, estudios recientes también sugieren que otros parámetros como edad, raza, geografía, IMC y duración de la enfermedad podrían modificar los niveles de Leptina^{96,97}, limitando su uso como biomarcador en AR. La Leptina recombinante *in vitro* es capaz de inducir una mayor proliferación celular, activación y secreción de citocinas pro-inflamatorias en células T CD4 + de pacientes con AR comparadas con células sanas de donantes (datos de nuestro grupo, no publicados), confirmando observaciones de otros grupos en fibroblastos sinoviales de los pacientes con AR⁹⁸. Por el contrario, observamos que la Adiponectina basal no estuvo asociada con la actividad clínica en ningún momento durante el seguimiento (Tabla 9), en concordancia con otros estudios en los que el tratamiento con Infliximab a los 6 meses no mostró ningún efecto sobre esta adipocina⁹⁹. La composición corporal fue más relevante que la actividad clínica de la AR para explicar los cambios en la Adiponectina¹⁰⁰. Sin embargo, se deben realizar más estudios para explicar sus efectos biológicos^{101,102}.

La obesidad se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad, así como con una mayor frecuencia de comorbilidades en la AR, lo que sugiere su participación en la respuesta del tratamiento de la AR^{92,103}. Dado que los pacientes de este estudio tenían, en promedio, sobrepeso (Tabla 1), el análisis primario tuvo que ser reformulado en grupos separados: normal y con sobrepeso / obesidad. Curiosamente, cuando se agrupó a los pacientes de acuerdo con el IMC (Tabla 10), se observó que la leptina fue capaz de predecir significativamente la respuesta al tratamiento a corto y mediano plazo (a los 6 y 12 meses) sólo en pacientes sin sobrepeso / no obesos (n = 42). En el modelo ajustado para el tratamiento con MTX, FR y tiempo desde el inicio de la enfermedad, se predijo la respuesta al tratamiento al año. Al mismo tiempo, en el grupo sin sobrepeso / no obeso de pacientes con AR, los niveles basales de Leptina se asociaron con la actividad clínica a los 6, 12 y 24 meses. En comparación, los pacientes con AR con sobrepeso / obesidad no mostraron ninguna asociación con la actividad clínica o la respuesta al tratamiento, lo que sugiere que el efecto de la Leptina está enmascarado por la influencia de la masa corporal, como se informó recientemente^{92,103}.

La adiposidad puede influir en la activación Leptina-endotelio, favoreciendo aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en AR^{104,105}, lo cual explica la falta de asociación entre la Leptina y los efectos clínicos observados en los pacientes. Además, aunque no se encontró asociación entre la edad y los niveles de Leptina (datos no mostrados), la mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en un grupo de edad

potencialmente influenciado por la adiposidad¹⁰⁵. Hasta donde sabemos, no existen estudios previos que hayan evaluado si las adipocinas funcionan como factores pronósticos para la respuesta al tratamiento, si bien los análisis preliminares realizados en este grupo de pacientes y los estudios publicados por otros grupos han observado que niveles altos de leptina se asocian con mayor actividad de la enfermedad^{93,94,106}; La Leptina aumenta a la par con la actividad de la enfermedad cuando se sigue a través del tiempo⁹⁴ y sus cambios están asociados con niveles de otras citocinas⁹⁵ o marcadores inflamatorios (VSG, proteína C reactiva)^{93,107}. Además de secretar adipocinas, el tejido adiposo es la fuente de otras moléculas como TNF e IL-6, las cuales juegan un papel importante en la inflamación^{108,109,110}. Varios estudios han sugerido que las adipocinas, incluida la Leptina, están relacionadas con la actividad clínica de la AR^{111,102,112,106}; Los hallazgos de este estudio sugieren que el efecto inflamatorio de la Leptina es significativo sólo en pacientes que no tienen sobrepeso u obesidad y que otros factores influyen en el papel biológico de la Leptina sobre las células endoteliales o inflamatorias en respuesta al tratamiento de la AR.

Vale la pena señalar que, en este subanálisis, no todos los pacientes comenzaron el tratamiento en el momento del muestreo basal. Este estudio no sólo fue útil para determinar si las adipocinas predicen o no la eficacia del tratamiento, sino también si el paciente respondió a un tratamiento nuevo o previamente establecido en relación con los niveles séricos de adipocinas. Existen algunos estudios que han intentado dilucidar el papel que ciertos tratamientos desempeñan en los niveles séricos de adipocinas, con resultados no concluyentes¹⁰¹, pero que generalmente apuntan a la falta de efecto del tratamiento sobre los niveles de adipocinas. En este caso y con base en el análisis, los pacientes con niveles más altos de Leptina y Adiponectina en su visita inicial podrían tener más actividad de la enfermedad, pero esto no es un factor pronóstico determinante en cuanto a la respuesta al tratamiento, a diferencia de lo que ocurre con los reactantes de fase aguda.

El estudio tiene varias limitaciones. Una fue el hecho de que la comparación entre grupos no partía de un punto en donde los pacientes eran vírgenes a tratamiento y, por ende, no permitió medir adecuadamente el impacto de cualquier grupo de tratamiento sobre la respuesta clínicamente medible. Esto constituye un aliciente para que en un futuro se pueda diseñar una cohorte prospectiva en la que, al incluir pacientes que nunca han recibido FARME o biológico, se determine con mayor precisión los factores farmacológicos y no farmacológicos asociados a la falla terapéutica. Los grupos de tratamiento también estaban definidos por su sitio de origen y esto pudiera ser otro factor asociado a la respuesta

terapéutica. Se sabe que la península de Yucatán tiene una mayor prevalencia de AR que el resto de la República Mexicana⁴, lo que se desconoce es si esto está asociado a factores genéticos o idiosincráticos que influyan sobre el comportamiento de la enfermedad. Por otro lado, el hecho de que los pacientes en el grupo que recibió biológico tengan más determinantes asociadas a la respuesta conduce a especular que es el tratamiento el que definitivamente influye de forma más importante sobre el desenlace clínico que los otros factores, aunque esto se puede argumentar en el sentido contrario también. Adicionalmente, se debió emplear dos diseños diferentes, uno para comparar los grupos de tratamiento y otro para elaborar el análisis relativo a la capacidad predictiva de los valores basales de adipocinas. Los pacientes del grupo que no recibió biológico, analizados transversalmente para medir las determinantes de respuesta a tratamiento, fueron los mismos a los que se les analizó de forma prospectiva en relación con el valor pronóstico de las variables bioquímicas.

Otra limitación importante de este estudio es el hecho de que la Leptina y la Adiponectina se midieron en un solo momento en el tiempo, que difería entre individuos. Al evitar mediciones a lo largo del tiempo, asumimos que las variaciones temporales (1, 2 años, etc.) no eran relevantes para la respuesta terapéutica. Del mismo modo, la respuesta terapéutica se midió en varios puntos en el tiempo, que también difirió entre los individuos. El cambio en la actividad de la enfermedad, presentado como Δ DAS, es probablemente más complejo de lo inicialmente considerado, cambiando con el tiempo y en relación con circunstancias que también varían con el tiempo. Otra limitación importante del estudio fue la sustancial tasa de abandono a lo largo del tiempo, limitando la significancia estadística del seguimiento a largo plazo. Este es un punto en donde la gestión del Farmaceuta es de particular importancia. El apego a tratamiento de los pacientes puede derivar de toxicidad, pero también se debe a la información (o falta de la misma) que se le da al paciente. Instrucciones claras y concisas sobre los efectos adversos esperables, el modo en que se debe usar el fármaco y el tiempo que hay que tomarlo, así como sus potenciales beneficios, todo esto es parte del papel que la Farmacia juega en el tratamiento del paciente.

Tomando en cuenta una estrategia de tratamiento basada en objetivos (treat-to-target), el éxito del tratamiento se traduce en mantener puntuaciones de DAS bajas. Por lo tanto, el tiempo que los pacientes habían sido tratados (la medición de las terapias individuales es inexacto ya que no todos los pacientes fueron tratados por igual durante toda su enfermedad) sería una variable importante. En los pacientes tratados por menos tiempo se esperaría un mayor cambio en el DAS a los 6 meses, pero en las siguientes

mediciones, el cambio se reduciría considerablemente. En los pacientes con períodos de tratamiento más largos se supone que los cambios en el DAS serían muy bajos, ya que el tratamiento es apropiado y el cambio estaría prácticamente ausente. Dado que algunos de los pacientes de la población estudiada habían sido tratados durante períodos de tiempo significativos (más de un año), esto puede explicar por qué no hay cambios importantes en el DAS.

12. Conclusiones

En pacientes tratados con agentes biológicos, la edad, el tiempo desde el inicio de los síntomas de la enfermedad, el tiempo desde el inicio del tratamiento con el biológico, el porcentaje de grasa corporal y el recuento plaquetario también correlacionaron de forma directa con la respuesta terapéutica, mientras que los niveles séricos de HDL correlacionaron de forma inversa con la respuesta a dicho tratamiento.

La VSG es la única variable no farmacológica que correlaciona de forma positiva con la respuesta terapéutica en todos los pacientes, independientemente del tipo de fármaco que reciben.

Asimismo, se puede concluir que sólo los niveles basales de Leptina fueron capaces de predecir la actividad clínica y la respuesta al tratamiento a los 6 o 12 meses en el grupo de pacientes con peso normal, sugiriendo que la masa corporal puede modificar la relación entre Leptina e inflamación en pacientes con AR.

13. Referencias

1. Morales-Romero, J. et al. Factors associated with permanent work disability in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A case-control study. *J Rheumatol* 33, 1247-9 (2006).
2. Alvarez Nemegyei, J., Nuno Gutierrez, B. L. & Alcocer Sanchez, J. A. Rheumatic diseases and labor disability in adult rural population. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 43, 287-92 (2005).
3. Vastag, B. Arthritis puzzle: two pieces snap into place. *Jama* 288, 1457-8 (2002).
4. Peláez Ballestas, I, Sanin L, Moreno J, et al, Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology, *J Rheumatol*, 86; 3-8 (2011).
5. Cardiel, M. H. and J. Rojas-Serrano, Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study, *Clin Exp Rheumatol* 20(5): 617-624, (2002).
6. Hitchon, C, Peschken, C, Montiel-Hernández, J, Xibillé-Friedmann, D, Differences in inflammatory Arthritis activity across Mexican Mestizos, Canadian Native American Indians and Canadian caucasians: HLA associations, *J Rheum*, 75;5, Suppl (2010).
7. Ramos-Remus, C, Castillo-Ortíz, J, Aguilar-Lozano, L, Padilla-Ibarra, J, et al, Autoantibodies in prediction of the development of Rheumatoid Arthritis among healthy relatives of patients with the disease, *Arthritis Rheum*, 67;11:2837-44 (2015).
8. Prujin, G, Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of Rheumatoid Arthritis, *Front Immunology*, 6;192:1-5 (2015).
9. Deane, K, Can Rheumatoid Arthritis be prevented?, *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 27;4:467-85 (2013).
10. Chang, K, Yang, S, Kim, S, Han, K, et al, Smoking and Rheumatoid Arthritis, *Int J Mol Sci*, 15:22279-22295 (2014).
11. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, et al, Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*;233(1):34–54 (2010).
12. McInnes, I, Schett, G, The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med*, 365;23:2205-19 (2011)
13. Panayi GS. Even though T-cell-directed trials have been of limited success, is there reason for optimism? *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2:58-9 (2006).
14. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Inter- leukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*;361:888-98 (2009).
15. Furst, D, Emery, P, Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets, *Rheumatology*, 53:1560-69 (2014).
16. Rivera, J. A. et al. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr* 5, 113-22 (2002).
17. Perichart-Perera, O., Balas-Nakash, M., Schiffman-Selechnik, E., Barbato-Dosal, A. & Vadillo-Ortega, F. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico city. *J Am Diet Assoc* 107, 81-91 (2007).
18. Ferrante, A. W., Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 262, 408-14 (2007).
19. Mehta, S. & Farmer, J. A. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 9, 134-8 (2007).
20. Shore, S. A. & Johnston, R. A. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 110, 83-102 (2006).
21. Yildiz, B. O., Suchard, M. A., Wong, M. L., McCann, S. M. & Licinio, J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 10434-9 (2004).
22. Moschen, A. R. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 178, 1748-58 (2007).
23. Xu, W., Yu, L., Zhou, W. & Luo, M. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 351, 376-82 (2006).
24. Bahena, CB; Xibille-Friedmann, D; Sandoval-Rios, M; Montiel-Hernandez, JL.. Effects of leptin and adiponectin on proliferation, activation and Th17 differentiation were significantly increased in CD4+ T cells from rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic*

- diseases 72:371-372 (2013)
25. Lord, G. M. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 394, 897-901 (1998).
 26. Matarese, G. et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 5150-5 (2005).
 27. Otero, M. et al. Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine. *Drug News Perspect* 19, 21-6 (2006).
 28. Tilg, H. & Wolf, A. M. Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets* 9, 245-51 (2005).
 29. Ehling, A. et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 176, 4468-78 (2006).
 30. Ouchi, N. & Walsh, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 380, 24-30 (2007).
 31. Karmiris, K., Koutroubakis, I. E., Xidakis, C., Polychronaki, M. & Kouroumalis, E. A. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19, 789-94 (2007).
 32. Dixit, V. D. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 114, 57-66 (2004).
 33. Han, C. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33, 2167-72 (2006).
 34. Chung, C. P., Avalos, I., Raggi, P. & Stein, C. M. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 26, 1228-33 (2007).
 35. Szekanecz, Z. et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1108, 349-58 (2007).
 36. McMahon, M. et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54, 2541-9 (2006).
 37. White, D., Fayez, S. & Doube, A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 119, U2125 (2006).
 38. Pahor, A. et al. Antiphospholipid antibodies as a possible risk factor for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Immunobiology* 211, 689-94 (2006).
 39. Kim, W. J., Kim, H., Suk, K. & Lee, W. H. Macrophages express granzyme B in the lesion areas of atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Immunol Lett* 111, 57-65 (2007).
 40. Lutzky, V., Hannawi, S. & Thomas, R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Dendritic cells. *Arthritis Res Ther* 9, 219 (2007).
 41. Lau, D. C., Dhillon, B., Yan, H., Szmilko, P. E. & Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288, H2031-41 (2005).
 42. Oh, D. K., Ciaraldi, T. & Henry, R. R. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 9, 282-9 (2007).
 43. Van der Helm-van Mil, A. H., J. Z. Wesoly, et al. (2005). "Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis." *Curr Opin Rheumatol* 17(3): 299-304.
 44. Cardiel, M. H. and J. Rojas-Serrano (2002). "Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study." *Clin Exp Rheumatol* 20(5): 617-624.
 45. Ruiz Benito, A. P. S. (2001). "¿Por qué un tratamiento precoz en la artritis reumatoide?" *MEDIFAM* 11: 335-341.
 46. Zauli, D., S. Zucchini, et al. (2003). "Prevalence of rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* 42(5): 696-697
 47. Cha S, C. C., Han TU, Kang CP, Kang C, Bae SC. (2007). "Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels with PADI4 haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis " *Arthritis Rheum* 56: 1454-1463.
 48. Gourraud, P. A., P. Dieude, et al. (2007). "A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis." *Arthritis Res Ther* 9 (2): R27.
 49. Michou, L., S. Lasbleiz, et al. (2007). "Linkage proof for PTPN22, a rheumatoid arthritis susceptibility gene and a human autoimmunity gene." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(5): 1649-

- 1654.
50. Del Rincon, I. and A. Escalante (1999). "HLA-DRB1 alleles associated with susceptibility or resistance to rheumatoid arthritis, articular deformities, and disability in Mexican Americans." *Arthritis Rheum* 42(7): 1329-1338.
 51. Klareskog, L., P. Stolt, et al. (2006). "A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination." *Arthritis Rheum* 54(1): 38-46.
 52. Lee H, I. P., Kern M, Lee A, Batliwalla F, Khalili H, et al. (2007). "Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts." *Arthritis Rheum* 56: 1745–1753.
 53. Choy, E. H. and G. S. Panayi (2001). "Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* 344(12): 907-916.
 54. Xibillé-Friedmann, D., González-Rivera, J., Alvarez, M. & Montiel, J., Relationship between leptin and other proinflammatory cytokines on the course and disease activity of Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis*, 66 (Suppl II): 342 (2007).
 55. Xibillé-Friedmann D, Bustos-Bahena C, Hernández-Góngora S, et al, Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 69: 930-931 (2010)
 56. MontielJL, Gonzalez-ChristenJ, Dominguez-HernandezL, et al, Comparison between the serum cytokine profile of responding vs. non-responding patients with early Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis*; 69(Suppl3): 323 (2010)
 57. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al.: Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008; 148(2): 124–34.
 58. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al.: A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ*. 2009; 181(11): 787–96.
 59. Yamaoka K: Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol*. 2016; 32: 29–33.
 60. Van der Elst K, Meyfroidt S, De Cock D, et al.: Unraveling Patient-Preferred Health and Treatment Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Qualitative Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015.
 61. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1): 44–8.
 62. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL: Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(10): 1252–5.
 63. Smolen JS, Aletaha D: Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32(5 Suppl 85): S-75–9.
 64. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al.: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(6): 729–40.
 65. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al.: American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(6): 727–35.
 66. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.: American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(3): 573–86.
 67. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al.: Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016; 353: i1777.
 68. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al.: Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(4): 583–9.

69. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al.: Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1): 72–8.
70. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al.: Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1): 27–34.
71. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al.: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146(6): 406–15.
72. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al.: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(9): 2824–35.
73. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1): 3–15.
74. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al.: Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 307–18.
75. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al.: Tumour necrosis factor inhibitors versus recommended combination intensive therapy with conventional disease modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ.* 2015; 350: h1046.
76. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al.: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(1): 1–26.
77. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3): 492–509.
78. Rheumatoid arthritis in adults: management. 2009. NICE guidelines (updated 2015) CG79.
79. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, et al.: Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(7): 1298–304.
80. Miossec P, Verweij CL, Klareskog L, et al.: Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(10): 1713–8.
81. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, et al.: ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(1): R13.
82. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al.: Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17(1): 97
83. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, et al.: Pretreatment multibiomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6): 1102–9.
84. Granger B, Combe B, Le Loet X, et al.: Performance of matrices developed to identify patients with early rheumatoid arthritis with rapid radiographic progression despite methotrexate therapy: an external validation study based on the ESPOIR cohort data. *RMD Open.* 2016; 2(1): e000245.
85. Khan A, Scott DL, Batley M: Smoking, rheumatoid factor status and responses to rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9): 1587–8.
86. Mian AN, Ibrahim F, Scott IC, et al.: Changing clinical patterns in rheumatoid arthritis management over two decades: sequential observational studies. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 44.
87. Aletaha, D, Neogi, T, Silman, A, Funovits, J, et al, 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

- Collaborative Initiative, *Arthritis Rheum*, 62(9):2569-81 (2010)
88. Summers, G. D., Metsios, G.S., Stavropoulos-Kalinoglou, A, et al. *Nat. Rev. Rheumatol* 2010;6:445-451
 89. Encuesta Nacional de Salud 2012, Instituto nacional de Salud Pública, <http://ensanut.insp.mx>.
 90. Bartfai T, Waalen J, Buxbaum JN. Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):488-92.
 91. Derdemezis CS, Voulgari PV, Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):712-27.
 92. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;65(1):78-87.
 93. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int*. 2008 Apr;28(6):585-91.
 94. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Apr;27(6):537-40.
 95. Xibille-Friedmann D, Bustos-Bahena C, Hernandez-Gongora S, Burgos-Vargas R, Montiel-Hernandez JL. Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):930-1.
 96. Tian G, Liang JN, Pan HF, Zhou D. Increased leptin levels in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2014 Feb 9.
 97. Dessein PH, Norton GR, Badenhorst M, Woodiwiss AJ, Solomon A. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators Inflamm*. 2013;461849.
 98. Muraoka S, Kusunoki N, Takahashi H, Tsuchiya K, Kawai S. Leptin stimulates interleukin-6 production via janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug;31(4):589-95.
 99. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Oct;23(5):595-600.
 100. Oranskiy SP, Yeliseyeva LN, Tsanaeva AV, Zaytseva NV. Body composition and serum levels of adiponectin, vascular endothelial growth factor, and interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis. *Croat Med J*. 2012 Aug;53(4):350-6.
 101. Muller-Ladner U, Neumann E. Rheumatoid arthritis: the multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Dec;5(12):659-60.
 102. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM, Schroder D, Heil M, Schaffler A, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):2886-99.
 103. Sparks C, Moots R, Goodson N, editors. Obesity and disease activity in a large international rheumatoid arthritis cohort; 2014 June 2014; Paris, France. Eular-BMJ.
 104. Dessein PH, Tsang L, Woodiwiss AJ, Solomon A. Effect of traditional cardiovascular risk factors on the independent relationship of leptin with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. Oct;41(10):2087-9.
 105. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Tsang L, Solomon A. Age impacts on the independent relationships of leptin with cardiometabolic risk and surrogate markers of enhanced early atherogenesis in black and white patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. Mar;34(3):329-39.

106. Xibillé-Friedmann D, González-Rivera J, Alvarez M, Montiel JL. Relationship between leptin and other proinflammatory cytokines on the course and disease activity of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl II):342.
107. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2011;50(4):269-75.
108. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct;6(10):772-83.
109. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Jan 15;314(1):1-16.
110. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol*. 2012 Jan;216(1):T1-T15.
111. Wislowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Aug;27(10):947-54.
112. Giles JT, Allison M, Bingham CO, 3rd, Scott WM, Jr., Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1248-56.
113. Ottaviani S, Gardette, A, Turbach, F, et al, Body mass index and response to infliximab in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4):478-83.
114. Giles, J, Bartlett, S, Andersen, R, et al, Association of body fat with C-reactive protein in Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheum* 2010;58(9):2632-2641.

14.2 Apéndice II. Procedimiento para la obtención del consentimiento informado.

Al inicio de la visita de selección se le explicó al paciente en lo que consistía el estudio, informándole de manera detallada los fines del investigador, los riesgos y beneficios inherentes a la obtención de la muestra de sangre, antes de proponerle firmar la hoja de consentimiento informado (Figura). Si el paciente se mostró de acuerdo, se procedió a la firma de la hoja de consentimiento informado por parte de él o ella y de dos testigos, además del investigador. Los pacientes debían comprender los procedimientos del estudio y estar de acuerdo en participar, dando su consentimiento por escrito (véase Apéndice II), con la respectiva aprobación por el comité de ética institucional de investigación en humanos.

Hospital General de Cuernavaca "Dr. José G. Parres", Cuernavaca, Morelos
HOJA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto: "**DETERMINANTES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**" que se lleva a cabo en este hospital a cargo del Dr. Daniel Xibille Friedmann, médico especialista en reumatología, sabiendo que dicho proyecto está registrado ante el comité de ética en investigación de este hospital.

Se me ha explicado que mi participación consiste en donar muestras sanguíneas para estudiarlas en laboratorio y adicionalmente con las muestras sanguíneas será registrada la información sobre mi enfermedad y toda la información obtenida se manejará en forma confidencial.

El objetivo del estudio es evaluar la posible asociación entre varias proteínas en la sangre con el nivel de la actividad de la enfermedad y la respuesta que los pacientes con artritis reumatoide tienen a su tratamiento.

He sido informado de que en lo que requiera, y de acuerdo a mi necesidad, seré orientado/a sobre la relación entre estos factores y su repercusión en la artritis reumatoide.

Por otro lado, declaro que se me ha informado que conservo todos y cada uno de mis derechos personales e institucionales, sin que lo anterior afecte de ninguna manera mi atención médica en el Hospital General de Cuernavaca "Dr. José "G" Parres", además de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

También se me ha informado que mi participación no incluye ningún tipo de retribución ni de indemnización y que el riesgo que se presenta es mínimo y resolutorio a corto plazo e incluso en ese momento en el hospital.

Cuernavaca Morelos a _____ de _____ del 20 ____.

Nombre y firma de paciente

Nombre y firma del Investigador

Testigo

Testigo

Figura: Hoja de Consentimiento Informado

14.3 Apéndice III. Utilización de recursos

Los recursos humanos, materiales y tecnológicos necesarios para llevar a cabo este proyecto fueron proporcionados por las siguientes instancias:

Personal Médico: Dr. Daniel Xavier Xibillé Friedman, Médico Especialista A adscrito la Jefatura de Investigación y Capacitación, Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación, Servicios de Salud de Morelos.

Personal de Apoyo: Dr. José Luis Montiel Hernández, Investigador de Tiempo Completo, Laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad (13), Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca.

El material especial de laboratorio (Leptina, Adiponectina y haplotipos) fue proporcionado por: Laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad (13), Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca.

Los estudios de laboratorio de rutina se llevaron a cabo por el laboratorio central del Hospital General de Cuernavaca, "Dr. José G. Parres" SSM, como parte del protocolo de atención habitual a los pacientes con Artritis Reumatoide y financiado por Servicios de Salud de Morelos. Las muestras procedentes de Mérida, Yucatán, fueron procesadas y almacenadas en el Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi" de la Universidad Autónoma de Yucatán, enviándose a Cuernavaca para su posterior análisis. Los exámenes de laboratorios de rutina de los pacientes de Mérida se procesaron localmente en el hospital de su adscripción.

El proyecto además contó con fondos asignados por CONACYT.

14.4 Artículo publicado

Xibillé-Friedmann, D.X. et al. 2015. Leptin and adiponectin as predictors of disease activity in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 33:471-77 (ISBN: 1593-098X).

Leptin and adiponectin as predictors of disease activity in rheumatoid arthritis

D.-X. Xibillé-Friedmann¹, E. Ortiz-Panozo², C. Bustos Rivera-Bahena³,
M. Sandoval-Ríos^{3,4}, S.-E. Hernández-Góngora⁵, L. Dominguez-Hernández⁵,
J.-L. Montiel-Hernández³

¹Hospital General de Cuernavaca, SSM/Facultad de Farmacia, UAEM, Morelos, Cuernavaca, Mexico;

²Center for Population Health Research, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mexico;

³Facultad de Farmacia, UAEM /Facultad de Ciencias, UAEM, Morelos, Cuernavaca, Mexico;

⁴Depto. de Ciencias y Matemáticas, Centro Regional de Formación Docente e Investigación Educativa del Estado de Sonora, Mexico;

⁵Universidad Latinoamericana, School of Medicine, Morelos, Cuernavaca, Mexico.

Abstract

Objective

To assess whether baseline levels of leptin and adiponectin predict disease activity or response to treatment in patients with RA at 6 months, 1 and 2 years of follow-up.

Methods

A consecutive cohort of patients, classified according to the 2010 ACR/EULAR RA criteria, was evaluated at baseline, 6 months, 1 and 2 years. All were treated with steroids and/or DMARDs. None received biologics. Blood was taken at a baseline to determine plasma anti-CCP, leptin and adiponectin. The relationship between leptin, adiponectin, DAS28 and changes in DAS28 was assessed by multivariable linear and logistic regression from baseline to follow-up.

Results

127 patients completed 6 months, 91 one year and 52 two years of follow-up. All were female, mean age 45 years (18–70), time since onset of disease 7.5 years (0–36). A U-shaped relationship between DAS28 and leptin baseline levels was seen. Adjusting for different factors, leptin levels at baseline predicted higher DAS28 at 6 months and, in patients who were not overweight or obese, predicted disease activity at 6 months, 1 and 2 years. In patients who were not overweight or obese, baseline leptin was able to predict response to treatment at 6 and 12 months.

Conclusion

In the short term, baseline leptin levels predict disease activity in all RA patients and response to treatment in RA patients with normal weight.

Key words

rheumatoid arthritis, adiponectin, leptin, response to treatment, prognosis.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

- Maestría en farmacia
- Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Leonor Adriana Barile Fabris

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
- Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

17-01-19

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

Maestría en farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Jesús Martínez Barnetche

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Jesús Martínez B

Firma del miembro del jurado

8-enero-2019

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA



VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

Maestría en farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Jesús Santa Olalla Tapia

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____



Firma del miembro del jurado

10 - I - 2019

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

- Maestría en farmacia
- Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Jorge Alberto Reyes Esparza

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
- se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Jorge Alberto Reyes Esparza

Firma del miembro del jurado

20 Dic 2018

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

- Maestría en farmacia
- Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Judith González Christen

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
- Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

10-DIC-2018

Firma del miembro del jurado

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

- Maestría en farmacia
- Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Cairo David Toledano Jaimes

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
- Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

18/12/18

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



Facultad de Farmacia
Compromiso al servicio de la salud

FACULTAD DE FARMACIA

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Título de la tesis: "Determinantes asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide"

Grado a obtener:

- Maestría en farmacia
- Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decision es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
- Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): _____

Firma del miembro del jurado

18- Diciembre - 18

Fecha