

TESIS DOCTORAL

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cádiz (EDUCA)

Programa de Ciencias de la Salud

Medicina Clínica y Cirugía

Optimización del rango terapéutico de niveles de fármaco y anti-fármaco de terapia biológica anti-TNF- α en artritis reumatoide

JOSÉ MANUEL DODERO ANILLO

Director: Manuel Rosety Rodríguez

Co-directora: María José Pedrosa Martínez

Facultad de Medicina

Universidad de Cádiz

2025

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con alta prevalencia, caracterizada por daño articular progresivo y manifestaciones sistémicas. El tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF- α (infliximab, adalimumab y etanercept) ha mejorado el pronóstico, pero su eficacia puede verse afectada por la formación de anticuerpos antifármaco y estar condicionada por la variabilidad en niveles de fármaco.

Este estudio se centra en la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) para evaluar la relación entre los niveles plasmáticos y la respuesta clínica, buscando optimizar los rangos terapéuticos utilizados en la práctica clínica. Se plantea la hipótesis de que los intervalos actuales pueden no ser adecuados para la población del Hospital Universitario Puerto Real (HUPR) debido a diferencias genéticas y ambientales. Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, realizado en el HUPR con 224 pacientes tratados con anti-TNF- α , analizando la relación entre niveles plasmáticos y respuesta clínica. Se compararon los valores de DAS28 (índice de actividad de la enfermedad) con los niveles de fármaco y antifármaco para determinar la efectividad de los intervalos terapéuticos aplicados a la clínica.

Como resultados de nuestro estudio hemos podido observar que el fármaco prescrito con mayor frecuencia es etanercept, presentado además la mayor tasa de pacientes respondedores con un 72,85% de pacientes con buena respuesta clínica frente al 68,57% en el grupo de infliximab y un 63,26% en el grupo de adalimumab. La correlación que existe entre los niveles de fármaco y la actividad de la enfermedad medida mediante DAS28 fue moderadamente fuerte para infliximab y adalimumab, no existiendo esta correlación para el grupo de etanercept. La sensibilidad de los rangos actuales es baja y se realiza una propuesta que aumenta dicho valor para los tres grupos de fármacos: el rango propuesto de 1-8 $\mu\text{g/mL}$ para infliximab y de 2-10 $\mu\text{g/mL}$ para adalimumab aumenta la sensibilidad de 46% y 29% respectivamente a una de 61% para ambos fármacos. En el caso de etanercept, con un rango propuesto de 1-5 $\mu\text{g/mL}$ mejora la sensibilidad de un 25% a un 75%.

En conclusión, con el ajuste de los rangos terapéuticos en este estudio se ha podido realizar una mejor predicción de la respuesta clínica a los anti-TNF- α . Estos nuevos intervalos reflejan de manera más precisa la realidad clínica de los pacientes de la población estudiada y podrían ser de utilidad en futuras guías terapéuticas, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos que aporten más datos para poder afianzar y consolidar lo obtenido en nuestro estudio.

Palabras Clave: Artritis Reumatoide, Biológicos, TNF- α , Monitorización terapéutica, TDM, infliximab, adalimumab, etanercept, rango terapéutico.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease with high prevalence, characterized by progressive joint damage and systemic manifestations. Actual treatment with biological anti-TNF- α drugs (infliximab, adalimumab, and etanercept) has improved its prognosis, but its efficacy may be affected by the formation of anti-drug antibodies and be influenced by variability in drug levels.

This study focuses on therapeutic drug monitoring (TDM) to evaluate the relationship between plasma levels and clinical response, aiming to optimize the therapeutic ranges used in clinical practice. The hypothesis is that the current intervals may not be adequate for the population of the Hospital Universitario Puerto Real (HUPR) due to genetic and environmental variations. A retrospective study was conducted at HUPR with 224 patients treated with anti-TNF- α , analyzing the relationship between plasma levels and clinical response. DAS28 (Disease Activity Score 28) values were compared with drug and anti-drug levels to determine the effectiveness of the therapeutic intervals applied in clinical practice.

As results of our study, we observed that the most frequently prescribed drug was etanercept, also presenting the highest rate of clinical response, with 72.85% of patients showing a proper clinical response compared to 68.57% in the infliximab group and 63.26% in the adalimumab group. The correlation between drug levels and disease activity measured by DAS28 was moderately strong for infliximab and adalimumab, whereas this correlation did not exist for the etanercept branch. The sensitivity of the current ranges is low, and a new proposal is made to increase this value for the three drug groups: the proposed range of 1-8 $\mu\text{g/mL}$ for infliximab and 2-10 $\mu\text{g/mL}$ for adalimumab increases sensitivity from 46% and 29% respectively, to 61% for both drugs; in the etanercept branch, with a proposed range of 1-5 $\mu\text{g/mL}$, sensitivity improves from 25% to 75%.

In conclusion, optimizing the current therapeutic ranges in this study has allowed a proper prediction of clinical response to anti-TNF- α drugs. These new ranges reflect the clinical reality of the studied patient population and could be useful in future therapeutic guidelines. However, more prospective studies that provide more consolidated data are needed.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Biological drugs, TNF- α , Therapeutic Monitoring, TDM, Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Therapeutic Range.

AGRADECIMIENTOS

En este pequeño espacio quiero recoger a las personas que me han apoyado, ayudado y empujado a llegar a este punto, intentaré no dejarme a nadie en el tintero.

En primer lugar, agradecer tanto a la Universidad de Cádiz como al Hospital Universitario de Puerto Real el haberme permitido realizar esta investigación. Quiero hacer especial mención a las unidades de gestión que han formado parte en la optimización del tratamiento biológico en los pacientes del hospital: medicina interna, farmacia hospitalaria y por supuesto, a Farmacología Clínica, el servicio que me acogió y me hizo crecer como persona y como profesional.

A mi familia y amigos por su apoyo en todo este tiempo de agobios, estrés y tiempo dedicado al trabajo, gracias por acompañarme en todos los momentos, los buenos y los malos. Y que conste que mi familia también incluye a mi perro Tanjiro, no es una mascota, es uno más de la familia (yo tenía que plasmarlo aquí).

Sin dar menor importancia a todas las personas que han formado parte de mi camino, quiero mencionar a algunas personas que me han aportado de forma activa formación y ayuda durante la realización de este estudio. A Juan Jesús Cobacho, por guiarme siempre en la evaluación de estudios y cuestiones éticas desde el principio de mi residencia hasta hoy (y lo que me queda por aprender). Al Dr. José Carlos Armario, por incentivar mi interés por la investigación y apoyar mi camino hacia este primer paso en mi andadura en la carrera investigadora y docente. Al Dr. Adrián Llerena, el farmacólogo que me dio la visión de lo que hoy día considero mi camino, la farmacogenética. Muchas gracias por acogerme siempre que lo he necesitado y por tu guía y consejo siempre certeros y cercanos. A Dr. Romero Navarrete, por instruirme y guiarme en las bases de datos hospitalarias y por su ayuda y aportación a esta misma tesis, como mentor y como amigo.

Al servicio al completo de Farmacología Clínica (Esther, Juan, Laura...) por estar aguantándome principalmente durante todo el tiempo de ejecución de la tesis, pero también por ser mi familia dentro del hospital.

A la Dra. Camino Carrasco por sus consejos, correcciones y apoyo durante la elaboración del texto final, si merece la pena leerla, es gracias a ella.

A mi director, al Dr. Manuel Rosety, por guiarme, ayudarme y apoyarme durante todo el proceso, siempre disponible y tratándome como a un igual, te agradezco de corazón todo el apoyo que me brindas y por todos mis logros en la universidad siempre serás uno de los principales responsables.

Y por supuesto, como no iba a faltar la persona a la que más tengo que agradecer en esta andadura. A mi directora, mi jefa de departamento, mi tutora de residentes y mi jefa de servicio...A la Dr. María José Pedrosa, esta tesis existe gracias a ti sin duda, te tengo que agradecer el mero hecho de haberme encontrado contigo, ser como eres y ser mi luz en la oscuridad siempre que lo he necesitado. Este trabajo es lo que es, gracias a ti, soy el profesional que soy gracias a ti y soy farmacólogo clínico gracias a ti. Siempre estaré agradecido por lo que me has impulsado a conseguir.

Y por último a mi esposa, Marina, no concibo hacer nada de esto sin tu apoyo. Siempre has sido una fuente de inspiración para mí, estoy muy orgullos de todo lo que eres y representas: tu tenacidad, perseverancia, profesionalidad, responsabilidad... Si tuviera todas tus cualidades no me cabe duda que esta sería la primera tesis de otras doscientas. Eres mi compañera de vida, mi amiga y lo mejor que me ha pasado. Te amo mil millones.

ABREVIATURAS

AR	Artritis Reumatoide
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
HUPR	Hospital Universitario Puerto Real
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
SE	Epítipo Compartido
CCP	Péptidos Citrulinados Cíclicos
VEB	Virus de Epsteinbarr
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
TLR	Receptores tipo <i>Toll</i>
APC	Células Presentadoras de Antígenos
FR	Factor Reumatoide
IL	Interleucina
ACR	Colegio Americano de Reumatología
EULAR	Liga Europea Frente a la Reumatología
ACPA	Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
PCR	Proteína C Reactiva
DAS	Puntuación de Actividad de la Enfermedad
TC	Tomografía Computarizada
RM	Resonancia Magnética
AINE	Antiinflamatorios No esteroideos
FAME	Fármacos Modificadores de la Enfermedad

C _{max}	Concentración máxima
C _{min}	Concentración mínima
AUC	Área bajo la curva
V _d	Volumen de distribución
MMP	Metaloproteinasas de la matriz
FC	Fragmento Cristalizable
TDM	Monitorización Terapéutica de Fármacos
MI	Medicina Interna
ELISA	Enzimoimmunoanálisis de absorción
IMC	Índice de Masa Corporal
VPP	Valor Predictor Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VP	Verdaderos Positivos
FN	Falsos Negativos
VN	Verdaderos Negativos
FP	Falsos Positivos
IgG	Inmunoglobulina tipo G
CPIC	Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica
DPGW	Grupo de Trabajo Holandés sobre Farmacogenética
SNP	Polimorfismo de un Solo Nucleótido

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
2. MARCO TEÓRICO PARA EL ENTENDIMIENTO Y EL ABORDAJE DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	12
2.1. FISIOPATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA	12
2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	16
2.3. TRATAMIENTO	18
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
4. METODOLOGÍA	28
5. RESULTADOS.....	34
6. DISCUSIÓN	55
7. CONCLUSIONES	66
8. IMPLICACIONES ÉTICO-LEGALES.....	68
9. BIBLIOGRAFÍA	69
ANEXOS	76

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con una gran prevalencia en la población, cuyo pronóstico y abordaje han ido evolucionando en consonancia con los avances en la terapéutica de la misma. Estos avances terapéuticos se han producido en gran medida gracias a la investigación y producción de grandes macromoléculas, como los fármacos biológicos, que han conseguido permitir tratar a los pacientes de manera efectiva, mejorando su calidad de vida y reduciendo, en la medida de lo posible, la progresión de la enfermedad. No obstante, cabe destacar que estos tratamientos no están exentos de riesgo, es más, su perfil de efectos adversos es lo suficientemente significativo como para justificar un seguimiento estrecho y la implementación de diversas medidas de seguridad en los pacientes tratados. En el presente estudio se abordará el manejo terapéutico de la artritis reumatoide, focalizado en los fármacos biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), en particular serán infliximab, adalimumab y etanercept.

Mediante el empleo de la monitorización plasmática de dichos fármacos, se han establecido rangos o intervalos terapéuticos para cada uno de ellos, de tal manera que, si los niveles de dichos fármacos se encuentran dentro del rango objetivo, se espera una adecuada evolución clínica de los pacientes. Además, al ser fármacos biológicos presentan la posibilidad de que el paciente genere un rechazo frente al medicamento debido a la formación de anticuerpos frente al fármaco, haciendo que este no pueda ejercer función terapéutica. Para este supuesto, también se determinan los niveles de anticuerpos anti-fármaco para poder establecer si ha existido un fracaso terapéutico por generación de anticuerpos y, por tanto, se debe hacer un cambio de terapia.

En la comunidad científica actual existe un debate sobre la idoneidad de realizar monitorización de estas terapias en artritis reumatoide, pues se argumenta que hay ocasiones en las que el rango terapéutico establecido no se ajusta a la realidad clínica. Por ello, el objetivo principal de este estudio es optimizar estos rangos terapéuticos de tal manera que se permita demostrar la hipótesis de que la monitorización terapéutica de fármacos biológicos es efectiva, estableciendo nuevos rangos, dado que existe la posibilidad de que los rangos actualmente establecidos surjan de estudios en poblaciones de pacientes que entendemos como no representativas de nuestra población diana en la práctica clínica habitual. De este modo, se realiza una recogida de datos retrospectiva desde 2016 hasta 2023, obteniendo

datos clínicos y analíticos de pacientes para comprobar la proporción de respondedores frente a no respondedores. Se establece una relación entre la clínica de los pacientes y los intervalos terapéuticos estándar, esperando encontrar datos que respalden la necesidad de modificar dichos intervalos, aumentando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y/o valor predictivo negativo del grupo de pacientes tratados con cualquiera de los tres fármacos citados en artritis reumatoide en fase de mantenimiento. Cabe destacar que el presente trabajo se ha llevado a cabo en el área sanitaria del Hospital Universitario Puerto Real (HUPR), con la colaboración del servicio de Farmacología Clínica, donde tienen lugar las determinaciones analíticas de niveles de fármaco y antifármaco.

2. MARCO TEÓRICO PARA EL ENTENDIMIENTO Y EL ABORDAJE DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

2.1. Fisiopatología y epidemiología

La artritis reumatoide es considerada una de las enfermedades inflamatorias crónicas más prevalentes en el mundo(1). Es una entidad inflamatoria, eminentemente conocida por afectar a las articulaciones. Sin embargo, en realidad, se puede entender verdaderamente como un síndrome que incluye manifestaciones extraarticulares, como lo son los nódulos reumatoides; manifestaciones pulmonares como la pleuritis; manifestaciones cardíacas como la pericarditis; vasculitis; manifestaciones hematológicas, siendo la anemia la más frecuente; además de otras manifestaciones sistémicas que condicionan la calidad de vida y la morbimortalidad de los pacientes(2).

Con respecto a la epidemiología de la AR, se calcula que a escala mundial afecta a entre un 0.5% y un 1% de la población adulta, y los datos recientes parecen indicar una disminución de la incidencia global de AR, pero con una prevalencia que se mantiene estable, en gran medida, gracias al avance de terapias que aumentan la supervivencia de estos pacientes(1). Estos datos varían según la localización geográfica, así, en España los datos de prevalencia aseguran que afecta al 0.82% de la población española, prácticamente 1 de cada 100 personas. Las estimaciones actuales nos reportan que entre 220000 y 430000 personas en España mayores de 20 años podrían padecer AR(3).

En el presente estudio se abordará, principalmente, el aspecto farmacológico del tratamiento de la AR y, por este mismo motivo, se debe de ahondar en la etiopatogenia de la

enfermedad, la cual se encuentra afectada por diversos factores, tanto genéticos como ambientales.

Durante los últimos 30 años, se ha demostrado que los factores genéticos contribuyen a la aparición de AR, además de repercutir en la intensidad de presentación de la misma. Tanto es así que se estima que la probabilidad de que un pariente de primer grado de un paciente con AR también reciba el mismo diagnóstico es entre 2 y 10 veces mayor que en la población general.(4). Sin embargo, persiste la incertidumbre en cuanto al grado de implicación genética requerida que subyace bajo los mecanismos causales de la AR. Los estudios realizados en gemelos diagnosticados de esta patología señalan que los factores genéticos podrían explicar hasta el 60% de la frecuencia de AR, pero la estimación más frecuente la sitúan en límites de 10 a 25%(5). En cuanto al cálculo de la influencia genética, esta varía de un estudio a otro, como resultado de las interacciones de agentes externos sobre la expresión génica, fenómeno que conocemos como epigenética.

Dentro de la etiología genética conocida que causa la AR, se han descrito los alelos que confieren, de modo indudable, el máximo riesgo de expresión de la enfermedad, y se conoce que se sitúan dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). Se calcula que el 33% del riesgo genético de AR se encuentra en el interior de dicho *locus*, dependiendo gran parte del mismo de la variación alélica en el gen HLADRB1 que codifica la molécula en la cadena β de MHC tipo 2 (MHCII). Los alelos de HLADRB1, que se vinculan con la enfermedad, comparten una secuencia de aminoácidos en posiciones *7074 en las terceras regiones hipervariables de la cadena de HLADRB, llamados epítipo compartido (SE, *shared epitope*). La persona que porta los alelos SE genera anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (CCP) y mostrando un peor pronóstico. Algunos de estos alelos HLADRB1 conllevan un elevado riesgo de enfermedad (*0401), en tanto que en otros el riesgo es más moderado (*0101, *0404, *1001 y *0901)(6). En resumen, diversos polimorfismos genéticos están relacionados con la predisposición a la artritis reumatoide, especialmente en su forma seropositiva, pudiendo concluir que la influencia de ciertos alelos HLADRB1 es un factor significativo en el riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Pese a los datos presentados, aún se precisa de nuevo estudios que aporten evidencia científica suficiente para poder establecer una certeza absoluta, porque a pesar de algunos avances en la aplicación de estudios genéticos a funciones biológicas, muchas conexiones

todavía necesitan ser aclaradas y validadas. Un reto importante será integrar estos estudios con enfoques como el de la epigenética y la proteómica, lo que podría conducirnos a tratamientos más personalizados y a estrategias de prevención de la AR crónica incapacitante(7).

Continuando con el análisis de la etiología de la enfermedad, es crucial hacer mención a una serie de factores ambientales que, junto a la predisposición genética, influyen de manera inequívoca en la patogénesis y en la evolución misma de la enfermedad. Como factor principal encontramos el tabaquismo, con numerosos estudios que confieren al hábito tabáquico un riesgo de padecer AR de 1.5 a 3.5 frente a no fumadores, siendo más frecuente en mujeres(8). Sin embargo, una vez establecida la enfermedad, no se ha demostrado que el cese del hábito tabáquico mejore la actividad patológica de la AR. También se ha vinculado la patogenia de la AR con distintos tipos de virus, como el de EpsteinBarr (VEB). De hecho, se han encontrado títulos de anticuerpo contra la inmunoglobulina G (IgG) dirigidos contra antígenos de VEB en sangre periférica y saliva notablemente en más abundancia en pacientes con AR que en la población general. Además, se ha detectado ácido desoxirribonucleico (ADN) de VEB en líquido sinovial y en células sinoviales de pacientes con AR(9).

Llegados a este punto, debemos hablar de la influencia de la dieta y el clima sobre la AR. En recientes estudios, se ha relacionado la dieta y la composición de la microbiota con la génesis y el curso evolutivo de diversas enfermedades inflamatorias. En el caso de la AR, se demuestra que alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados presentan características antiinflamatorias y antioxidantes, jugando un rol protector en el desarrollo de AR, mientras que el consumo de carnes rojas, sal y alimentos ultraprocesados, desempeñarían un papel inflamatorio y dañino sobre la enfermedad. De ahí que la dieta mediterránea y el uso de probióticos, que contribuyen a la regulación de la microbiota, representen un valor añadido en el control de la enfermedad(10). Además de lo anteriormente mencionado, factores como el clima y la concentración de vitamina D influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, observándose un agravamiento en condiciones de deficiencia de dicha vitamina(11).

Profundizando en la etología, los estudios realizados en los últimos años aportan una serie de evidencias, como las exposiciones respiratorias tanto agudas como crónicas, la obesidad, la alimentación, la microbiota, la genética y sus interacciones, que han provocado una transformación en la comprensión de la etiología de la AR. Evidentemente es posible

que una combinación de estos factores de riesgo sea necesaria para que la AR se manifieste, como la predisposición genética, que se ve agravada por cambios en la inmunidad relacionados con la obesidad, y que finalmente se activa por un daño localizado en una mucosa, como una infección pulmonar o disbiosis intestinal. Factores de riesgo similares también elevan la probabilidad de desarrollar estadios incipientes de enfermedad caracterizados por un aumento en el repertorio de anticuerpos contra proteínas modificadas a nivel postraducciona, así como por una glicosilación anómala. Por último, los métodos de genómica funcional han mostrado que la alteración de los macrófagos sinoviales y la proliferación de fibroblastos en la subcapa sinovial actúan en la patogénesis de la AR(12).

El daño de la AR, visto desde el punto de vista histopatológico, afecta al tejido sinovial, el cartílago y el hueso subyacente. La membrana sinovial que cubre gran parte de las superficies articulares, vainas tendinosas y bolsas, normalmente consisten en una fina capa de tejido conjuntivo. En las articulaciones, esta queda sobre el hueso y el cartílago, uniendo las superficies óseas opuestas, y se inserta en las regiones periósticas cercanas al cartílago articular, compuesto por dos tipos celulares (sinoviocitos de tipo A, derivados de los macrófagos, y sinoviocitos tipo B, derivados de los fibroblastos). Los signos patológicos definitorios de la AR son la inflamación y la proliferación sinoviales, las erosiones focales de hueso y el adelgazamiento del cartílago articular. Esta inflamación de forma crónica causa hiperplasia de la membrana sinovial y la formación de lo que se conoce como *pannus* articular, una membrana celular engrosada que contiene sinoviocitos tipo B y tejido fibrovascular reactivo a la granulación que invade el cartílago y el hueso subyacente. El infiltrado inflamatorio está compuesto de varios tipos celulares: linfocitos T y B, plasmocitos, células dendríticas, mastocitos y, en menor proporción, granulocitos(13).

Considerando lo expuesto hasta ahora, podemos concluir que es de vital importancia ahondar en la patogenia de la enfermedad. Y es que solo al comprender los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y de destrucción articular, podremos dirigir nuestro estudio hacia los fármacos que actúen específicamente sobre dichos mecanismos. Las predisposiciones genéticas, junto con factores del entorno descritos anteriormente, inducirían la aparición de AR con activación ulterior de linfocitos T de la membrana sinovial. Los linfocitos T CD4⁺ se activan por intervención de células presentadoras de antígeno, gracias a interacciones entre el receptor de linfocitos T y el antígeno del péptido del MHCII con estimulación conjunta a través de la vía de CD28CD80/86, así como otras vías. Además, los ligandos que se unen a los receptores tipo *Toll* (TLR) pueden estimular todavía más la

activación de células presentadoras de antígenos (APC) dentro de la articulación. Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en linfocitos TH1 y TH17 y cada uno tiene características propias de citocinas. A su vez, los linfocitos TH CD4+ activan los linfocitos B y algunos de ellos se diferenciarán en plasmocitos productores de autoanticuerpos y complejos inmunitarios, posiblemente compuestos de factores reumatoides (FR) y CCP que pueden formarse dentro de la articulación y activar la vía del complemento y amplificar la inflamación. Los linfocitos efectores T estimulan a los macrófagos sinoviales y los fibroblastos para secretar mediadores proinflamatorios, entre los que está el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que incrementa el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales y, así, induce la penetración de leucocitos en la articulación(14,15).

El TNF- α , es el factor sobre el cuál abordaremos la terapia farmacológica posteriormente, por lo que profundizaremos más en su papel sobre la inflamación en la AR. El TNF- α es una de las muchas citocinas que se han identificado en la membrana sinovial de los pacientes con AR. Las células sinoviales de pacientes con AR producen esta citocina de forma espontánea en cultivo. El TNF- α produce daño en el cartílago y reabsorción ósea e induce liberación de prostaglandinas y colagenasa por las células sinoviales, desempeñando un papel importante en la fibrosis e induciendo la formación de otras interleucinas proinflamatorias. Todo esto indica que, añadido a su propia capacidad inflamatoria, también es capaz de regular la producción de otros mediadores proinflamatorios, tales como la interleucina (IL) IL-1, IL-6, IL-12 e IL 14. Estos datos revelan, claramente, que el TNF- α desempeña un papel destacado como regulador del proceso inflamatorio en la AR. De hecho, la mayoría de las acciones producidas por TNF son mediadas por uno de sus dos receptores, TNF-R1 y TNF-R2 que están ampliamente distribuidos en todos los tejidos. A través de esos dos receptores se generan dos vías diferentes de señalización: una que induce la transcripción de nuevos genes y otra que conduce a la muerte celular(14).

2.2. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La AR se caracteriza por presentar mejor pronóstico si es tratada en fases tempranas de la enfermedad, por lo que es esencial su diagnóstico precoz, pudiendo así detectar correctamente a los pacientes y sus consecuentes tratamientos. En este sentido el *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League against Rheumatism* (EULAR) establecieron por última vez en 2010 unos criterios de clasificación de la enfermedad, basados en una serie de variables clínico-analíticas(16), dividiendo la clasificación en 4 grupos(17):

Afectación articular

- 1 articulación grande afectada. 0 puntos.
- 2-10 Articulaciones grandes afectadas. 1 punto.
- 1-3 articulaciones pequeñas afectas. 2 puntos.
- 4-10 articulaciones pequeñas afectadas. 3 puntos.
- >10 articulaciones pequeñas afectadas. 5 puntos.

Serología

- FR y ACPA negativos. 0 puntos
- FR y/o ACPA positivos bajos (<3 veces los valores normales). 2 puntos.
- FR y/o ACPA positivos altos (>3 veces los valores normales). 3 puntos.

Reactantes de fase aguda

- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y Proteína C reactiva (PCR) normales. 0 puntos.
- VSG y/o PCR elevadas. 1 punto.

Duración del cuadro clínico

- <6 semanas. 0 puntos.
- >6 semanas. 1 punto.

Para el diagnóstico de AR se debe obtener una puntuación igual o superior a 6 en dicho sistema de puntuación.

En cuanto al seguimiento y evaluación clínica de la enfermedad, el método más usado es el de la valoración por la escala DAS28 (*Disease Activity Score 28*)(18). Para emplear dicha escala, se ha considerado la versión adaptada al español por Rafael Ariza Ariza en 2006(19). En dicha escala se tiene en cuenta, por un lado, la valoración del dolor y, por otro, la inflamación de 28 articulaciones del cuerpo (en su mayor medida las del metacarpofalángicas), la VSG y una valoración global del estado de salud del paciente puntuado del 0 al 100. Esta escala da un resultado numérico con la siguiente interpretación:

- <2.6: Remisión de la enfermedad.
- 2.6 hasta <3.2: Actividad baja de la enfermedad.
- 3.2 hasta 5.1: Actividad de la enfermedad moderada.
- >5.1: Actividad de la enfermedad alta.

Actualmente, las pruebas de imagen han cobrado especial relevancia en el diagnóstico de la AR en los últimos años, con el objetivo de realizar un diagnóstico preciso que implique la conexión entre la identificación y cuantificación de biomarcadores con herramientas de imagen. La clasificación ACR-EULAR 2010 incluye la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) como métodos de imagen para establecer un diagnóstico temprano, debido a su mayor precisión en comparación con las radiografías convencionales. Sin embargo, aún reconoce la utilidad de la radiología convencional para valorar alteraciones radiológicas en casos evolucionados y con daños permanentes. En el caso de la ecografía, se ha visto que puede identificar pequeñas erosiones en huesos y cartílago y examinar las estructuras con gran detalle, además con Doppler se llega a distinguir entre tejidos inflamatorios activos e inactivos(20). Por otra parte, la TC es una técnica de imagen menos empleada debido a su radiación, sin embargo, la RM es una herramienta de imagen más utilizada, por ser además más precisa para detectar la AR en sus primeras etapas. La RM con contraste puede ayudar a diferenciar entre el derrame articular y la sinovitis. Además, es capaz de identificar erosiones tempranas y engrosamientos, y se considera el *gold standard* para la detección de edema en la médula ósea(21).

2.3. Tratamiento

Ante un caso ya confirmado o sospechoso de AR, los estudios concluyen que, si fuera preciso un abordaje terapéutico inicial en atención primaria, debe ir encaminado al control de la sintomatología con analgésicos no esteroideos y/o AINE(22). Como primera opción, tras un caso confirmado el primer tratamiento puede ser útil el uso de glucocorticoides a dosis bajas (hasta 7,5 mg/día). Ahora bien, no debemos perder de vista que el tratamiento de la AR tiene como propósito final controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad incluyendo el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de la misma. Con el objetivo de culminar estos propósitos, el abordaje terapéutico ha sufrido una profunda transformación desde comienzos del siglo XXI. El enfoque tradicional se basaba en la introducción de los conocidos como fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales. La implementación de estos

FAMEs solía verse retrasada debido a un temor excesivo a sus efectos adversos. Sin embargo, este planteamiento ha cambiado de manera muy significativa, tanto en lo que se refiere al desarrollo de una nueva estrategia terapéutica como a la disponibilidad de nuevos fármacos más eficaces. Tal es así que se prefiere el empleo precoz de un FAME para evitar el desarrollo inflamatorio de la enfermedad y conseguir un control precoz y duradero de los síntomas(2).

Con respecto a estos FAME, es importante referirnos a ellos para poder enmarcar el grupo de tratamiento que tiene como objeto el presente estudio. Los FAME son un grupo heterogéneo de compuestos con diferentes mecanismos de acción y toxicidades que se utilizan en la AR para detener la inflamación y evitar los desenlaces de la enfermedad en todos los aspectos, siendo el metotrexato el empleado de forma más generalizada en el tratamiento de esta enfermedad. Clásicamente la utilización de los FAME en el control de los signos y síntomas de la AR se ha basado en el empirismo, sin que se tenga certeza sobre el mecanismo de acción de muchos de ellos. El desarrollo y aprobación de fármacos biológicos y de fármacos sintéticos dirigidos contra dianas específicas ha incrementado la familia de los FAME con compuestos que bloquean, selectivamente o con alta especificidad, dianas terapéuticas extra o intracelulares. Podemos clasificar los FAME de la siguiente forma:

- **FAME sintéticos:** Medicamentos que primero fueron sintetizados y posteriormente se descubrió su actividad antirreumática. Actualmente, se pueden diferenciar dos tipos de FAME sintéticos. Los convencionales que hacen referencia a los fármacos clásicos sintetizados hace tiempo, mientras que los FAME sintéticos dirigidos tienen la capacidad de actuar sobre dianas terapéuticas específicas y son útiles en múltiples enfermedades de base autoinmune. Algunos ejemplos de estos últimos son los inhibidores de la JAK quinasa (anti-JAK) que actúan reduciendo anticuerpos y marcadores inflamatorios.
- **FAME biológicos:** Fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular. Incluye todos los compuestos biológicos originales y a sus biosimilares.

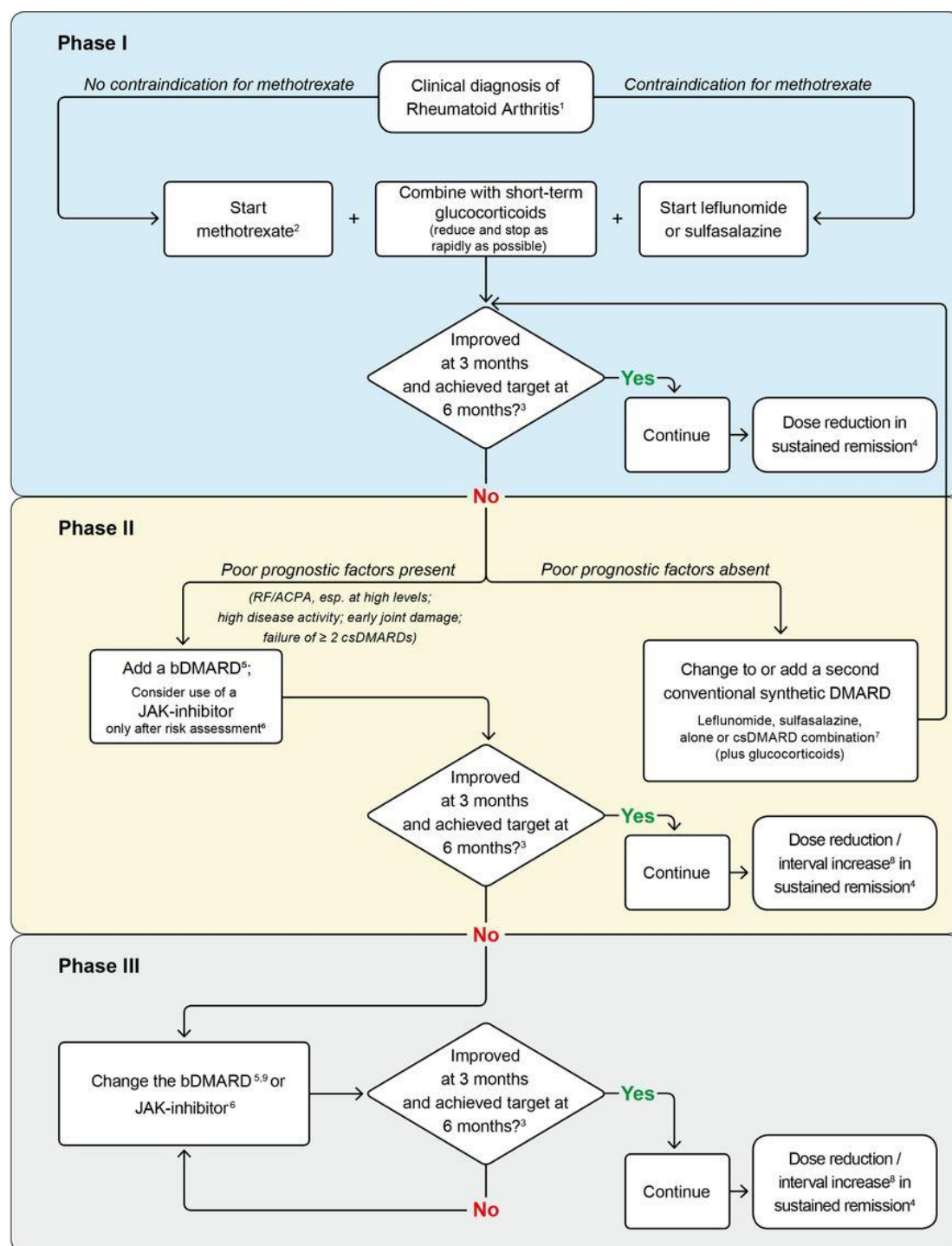
Si bien todos los FAME, por definición, modifican los procesos de enfermedades reumáticas, existe una diferencia fundamental en los modos de acción entre las dos formas. Todos los compuestos biológicos usados hoy en reumatología son proteínas de fusión de

receptores o anticuerpos monoclonales, diseñados para dirigirse contra una molécula específica extracelular que desempeña un papel en la actividad de la enfermedad.

Actualmente, el esquema de tratamiento a seguir con los FAME se rige por guías clínicas o consensos de expertos intrahospitalarios, los cuales suelen basarse en recomendaciones adaptadas a la situación clínico-analítica del paciente. Para poder ahondar en los pasos a seguir en el tratamiento de un paciente con AR debemos atender a las últimas recomendaciones de la EULAR, actualizadas en 2022 (23)

En primer lugar, se recomienda iniciar el tratamiento con FAME tan pronto como se haya confirmado el diagnóstico de AR. En el contexto de los debates recientes sobre las definiciones de situaciones clínicas de AR incipiente, se ha discutido en qué momento se debe asegurar el diagnóstico clínico, analítico y radiológico para comenzar el tratamiento, pero se concluyó que el manejo de la AR debe enfocarse en aquellos pacientes que cuenten con un diagnóstico clínico convincente de la enfermedad, incluso si no presentan el cuadro clásico completo, que actualmente es menos común(24–26).

En cuanto a los objetivos del tratamiento en los pacientes con AR, este debe centrarse en alcanzar una remisión sostenida o una baja actividad de la enfermedad en todos los pacientes. Las recomendaciones de EULAR siguen una secuencia lógica que comienza con pacientes nuevos (fase I del algoritmo en la figura 1), luego aquellos en los que ha fallado un FAME sintético convencional y, finalmente, aquellos en los que ha fallado un FAME biológico o un FAME sintético dirigido. Por ello, dado que la remisión es el objetivo principal en la enfermedad temprana, se le da prioridad sobre la baja actividad de la enfermedad. La remisión o baja actividad “sostenida” implica mantener este estado durante al menos 6 meses, favoreciendo los mejores resultados para los pacientes.



1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.

2. "Methotrexate should be part of the first treatment strategy". While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.

3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.

4. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.

5. Consider contraindications and risks. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages.

6. The following risk factors for cardiovascular events and malignancies must be considered when intending to prescribe a JAK-inhibitor: Age over 65 years, history of current or past smoking, other cardiovascular risk factors (such as diabetes, obesity, hypertension), other risk factors for malignancy (current or previous history of malignancy other than successfully treated NMSC), risk factors for thromboembolic events (history of MI or heart failure, cancer, inherited blood clotting disorders or a history of blood clots, as well as patients taking combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy, undergoing major surgery or immobile).

7. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.

8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD, but before all this glucocorticoids must have been discontinued.

9. From a different or the same class.

Figura 1. Esquema de tratamiento de las recomendaciones EULAR 2022. Fuente: Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2022;82(1).

La revisión de los pacientes debe realizarse con frecuencia en casos de enfermedad activa, con intervalos de entre uno y tres meses. Si no se observa mejoría dentro de un máximo de tres meses desde el inicio del tratamiento, o si no se alcanza el objetivo terapéutico en un plazo de seis meses, será necesario ajustar la terapia. La elección del FAME biológico o sintético dirigido dependerá de si el paciente es nuevo (o *naive*) o de si ya ha estado en tratamiento previo. Cuando el paciente requiere un cambio de tratamiento, existen dos opciones: sustituir el fármaco por otro con la misma diana terapéutica (*cycling*) o cambiar a un fármaco con un mecanismo de acción diferente (*switching*), ya sea entre FAME biológicos o sintéticos dirigidos.(27). Normalmente cuando el paciente ha respondido a un fármaco específico contra una diana, pero ha desarrollado anticuerpos contra esa molécula específica (en el caso de FAME biológicos) se prefiere realizar *cycling*, aunque no existe un criterio específico para desaconsejar en el mismo caso un *switching* a otra diana, por lo que suele depender del criterio y de la experiencia del clínico prescriptor.

Pese a que el arsenal terapéutico contra la AR es amplio y está en aumento, en el presente estudio nos centraremos en los FAME biológicos dirigidos contra TNF- α : infliximab, adalimumab y etanercept. Atendiendo a su estructura, infliximab y adalimumab son anticuerpos monoclonales contra TNF- α . Por un lado, infliximab es un anticuerpo quimérico (con un 25% de fracción murina). Por otra parte, adalimumab un anticuerpo humano. Y en el caso de etanercept, se trata de una proteína de fusión que contiene dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes del receptor humano p75 del TNF- α (28,29). Además, pese haber elegido estos fármacos bajo criterio de conveniencia, pues son los que se analizan en el Servicio de Farmacología Clínica de nuestro hospital, se ha tenido en cuenta que son los fármacos de elección para el comienzo de tratamiento en pacientes *naive*, puesto que son más seguros y tienen menor incidencia de efectos adversos graves en contraposición a otros biológicos y sintéticos dirigidos, como los anti-JAK, tal y como se ha demostrado en ensayos clínicos recientes realizados por agencias reguladoras(30).

El principal desafío en el tratamiento con estos fármacos biológicos es que suelen presentar cierta pérdida de eficacia con el tiempo, pudiendo incluso mostrar una funcionalidad nula desde el principio del tratamiento, lo que se conoce como fallo primario(31). Debido a la naturaleza de los mismos, se produce una respuesta de nuestro sistema inmune que genera reacción contra estos, pudiendo producir anticuerpos antifármaco que lo neutralizan, compitiendo con el fármaco e inutilizando su efecto. Es por este motivo que, en la práctica clínica habitual, con el objetivo de optimizar la terapia

biológica, se emplea la monitorización sérica de niveles de fármaco y de antifármaco, según recomendaciones internacionales(32).

Dada la naturaleza del estudio, se precisa realizar una profundización de conceptos sobre cada uno de los anti-TNF- α , donde se hable de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, interacciones, posología y posibles consecuencias a las alteraciones en la eficacia y los niveles plasmáticos.

- **Infliximab:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino que se une al TNF- α , inhibiendo su actividad tanto en forma soluble como transmembrana, pero no afecta a la linfotóxina (TNF- β). En cuanto a parámetros farmacocinéticos, las perfusiones intravenosas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de infliximab demostraron aumentar proporcionalmente la concentración sérica máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución (V_d) en estado estacionario es independiente de la dosis administrada indicando que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observa dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab están totalmente descritas, pero no se detecta infliximab inalterado en la orina. En pacientes con AR, no se observan diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o V_d. La vida media de eliminación de infliximab oscila entre los 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infliximab se pudo detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 3 mg/kg en los casos de AR en fase mantenimiento. En estudios *in vitro*, infliximab bloqueó la función del TNF- α y previno la enfermedad en modelos animales, curando incluso articulaciones erosionadas. En artritis reumatoide, se ha observado que infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las articulaciones, la expresión de moléculas de adhesión celular y la degradación tisular. También disminuye los niveles de interleucina 6 (IL-6) y la PCR, además de mejorar los niveles de hemoglobina en pacientes con artritis reumatoide. Los linfocitos no muestran cambios significativos en número o respuesta proliferativa(33). En cuanto a la posología, 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera (fase de inducción) y, posteriormente, una cada 8 semanas (fase de mantenimiento). En cuanto a las interacciones, no hay grandes estudios, pero se ha comprobado mediante evidencia en estudios que, en pacientes con AR, artritis psoriásica y enfermedad de

Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, se considera que los resultados no son robustos debido a la presencia de limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab(34).

- **Adalimumab:** Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al TNF y bloquea su interacción con los receptores p55 y p75 en las células, neutralizando su función biológica. Además, modula la respuesta biológica del TNF, afectando a las moléculas de adhesión involucradas en la migración de leucocitos. Tras su administración, se observó una disminución rápida de los marcadores de inflamación, como la PCR, la VSG y la IL-6, en pacientes con AR. También se redujeron los niveles de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3), relacionadas con la destrucción del cartílago. Los pacientes tratados mostraron mejorías en los signos de inflamación crónica. En cuanto al estudio farmacocinético de adalimumab, tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas en adultos AR, las concentraciones promedio en el estado estacionario alcanzaron aproximadamente 5 microgramos/ml en pacientes sin metotrexato y entre 8 y 9 microgramos/ml en aquellos que recibieron este fármaco de manera concomitante. Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis cuando se administraron 20, 40 y 80 mg de forma subcutánea, ya sea cada dos semanas o semanalmente. La modelización y simulación de la farmacocinética y farmacodinámica, así como el análisis poblacional de la farmacocinética indican que la exposición al fármaco y su eficacia eran comparables en pacientes que recibieron 80 mg cada dos semanas y aquellos tratados con 40 mg semanales. Los estudios poblacionales con datos de aproximadamente 1.300 pacientes con AR mostraron una relación directa entre el incremento del aclaramiento aparente de adalimumab y el peso corporal. Tras ajustar por diferencias en el peso, se determinó que el impacto del sexo y la edad en el aclaramiento del fármaco era mínimo(35). La posología de adalimumab en AR es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Si los pacientes sufren una disminución en su respuesta con esta pauta, puede realizarse una intensificación del tratamiento, aumentando la dosis a 40 mg de adalimumab semanal, o bien, 80 mg cada dos semanas. De forma similar que

con infliximab, cuando se administra adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia y además dar adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab en ensayos clínicos(36)

- **Etanercept:** Es una proteína de fusión humana (dímero inmunoglobulina-*like*) el cual está formado por dos receptores solubles TNF-p75 por cada molécula del fragmento cristizable (Fc) del anticuerpo. Se cree que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR (factores de necrosis tumoral de 55 kilodaltons (p55) y 75 kilodaltons (p75)) de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF. Con respecto a las interacciones medicamentosas, en contraposición a infliximab y adalimumab, en ensayos clínicos con etanercept, no se han observado interacciones cuando etanercept se administra con metotrexato en AR. En cuanto a las consideraciones farmacocinéticas sobre etanercept, se absorbe de manera gradual desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando su concentración máxima alrededor de 48 horas después de una dosis única. Su biodisponibilidad absoluta es del 76%. Cuando se administra dos veces por semana, se espera que las concentraciones en el estado estacionario sean aproximadamente el doble de las obtenidas tras una dosis única. Luego de una administración subcutánea única de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima promedio en voluntarios sanos fue de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, mientras que el AUC fue de $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. En el estado estacionario, los valores promedio de concentración sérica en pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept fueron: una Cmax de 2,4 mg/l en comparación con 2,6 mg/l, una Cmin de 1,2 mg/l frente a 1,4 mg/l, y un AUC parcial de 297 mg•h/l contra 316 mg•h/l para 50 mg administrados una vez por semana frente a 25 mg administrados dos veces por semana, respectivamente. En un estudio abierto, cruzado y con dos grupos de tratamiento en voluntarios sanos, se determinó que una única inyección de 50 mg/ml de etanercept era bioequivalente a la administración simultánea de dos inyecciones de 25 mg/ml. Este medicamento se elimina lentamente del organismo, con una semivida prolongada de aproximadamente 70

horas. En pacientes con artritis reumatoide, el aclaramiento es de aproximadamente 0,066 l/h, un valor ligeramente menor que el de 0,11 l/h registrado en voluntarios sanos (37)

Retomando el concepto mencionado anteriormente sobre la monitorización para supervisar los niveles de fármaco y los niveles de antifármaco, esta herramienta se conoce como monitorización terapéutica de fármacos. (TDM, *Therapeutic Drug Monitoring*). Esta TDM en biológicos ha sido ampliamente estudiada con el objetivo de relacionar cada fármaco y unas determinadas concentraciones plasmáticas con respuesta clínica a dicho tratamiento. En infliximab, los estudios han relacionado la formación de anticuerpos anti infliximab durante el tratamiento con una pérdida de la respuesta clínica de los pacientes, con reacciones infusionales y con la discontinuación al tratamiento(38), los estudios más recientes establecen un rango terapéutico, con una buena evolución clínica en fase de mantenimiento, en 3-8 µg/mL(39). En adalimumab, el desarrollo de anticuerpos anti adalimumab se ha relacionado con unas concentraciones bajas de fármaco en sangre y con una actividad clínica mayor de la enfermedad(40) el intervalo terapéutico que, en los últimos estudios, se relacionan con buena respuesta clínica en fase de mantenimiento es de 5-8 µg/mL(41). Para etanercept, el rango es 2-3µg/mL en fase de mantenimiento(38), asociándose etanercept a una baja respuesta clínica cuando los niveles de este están en rango infraterapéutico(42).

Pese a la evidencia mencionada previamente sobre los beneficios de la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) en fármacos biológicos anti TNF- α , sigue existiendo un debate en la comunidad científica sobre la utilidad de los rangos terapéuticos en la monitorización y la toma de decisiones basadas en estos en pacientes con AR. Algunos estudios presentan datos contradictorios a los mencionados anteriormente, destacando en gran medida las dificultades de acceso a los análisis, el alto tiempo de demora en la remisión de resultados y la baja seguridad para modificar tratamientos en función de los valores plasmáticos.(43). La controversia es tal que la EULAR ha realizado en 2022 una revisión de los puntos a considerar sobre la TDM en AR con fármacos biológicos, llegando a la conclusión de que hay evidencia suficiente para recomendar una TDM reactiva, es decir, en determinadas situaciones como cuando se presenta una ausencia inexplicable de mejoría clínica o reacciones infusionales. Por otro lado, establece que no hay evidencia suficiente para recomendar la TDM proactiva, que es la que se realiza de forma seriada para controlar al paciente para prever una respuesta determinada, en este sentido se necesitan estudios futuros que aporten más evidencia sobre este tema(44). A tenor de las observaciones que se han

realizado en el presente estudio, podemos establecer que actualmente realizar o no TDM de fármacos biológicos en AR es un asunto que genera controversia por una falta de datos sobre la utilidad y eficacia de los rangos terapéuticos como herramienta en la toma de decisiones.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La cuestión abordada en el apartado precedente sobre la TDM en pacientes con AR, podemos verla reflejada en la práctica clínica habitual, pues es cierto que existen grupos de pacientes fuera de rango terapéutico con buena evolución y a su vez, pacientes con mala evolución dentro del rango terapéutico preestablecido. Como motivo de esta discrepancia entre estudios y la disparidad de resultados, que no se relacionan con la evolución en algunos casos, consideramos importante realizar un estudio en nuestra área sanitaria, ya que como en este mismo texto se ha referenciado, son varias las condiciones que afectan a la enfermedad, tanto ambientales como genéticas, por lo que nuestra hipótesis principal se centra en un posible uso de intervalos terapéuticos no adaptados a nuestra población. Por dicho motivo no encontramos explicación a los intervalos terapéuticos en rango que corresponden a pacientes con buena evolución, generando desconfianza y escepticismo hacia los rangos por parte de gran parte de la comunidad reumatológica. Por ello, se pretende revisar a los pacientes para conseguir optimizar los intervalos y ver la relación entre buena evolución y rango terapéutico relacionando con la clínica de la enfermedad.

Por lo tanto, partimos de la hipótesis de que, en el área sanitaria del Hospital Universitario Puerto Real, existen condiciones ambientales y genéticas que difieren de la población estudiada en la mayoría de los ensayos clínicos y estudios de casos y controles. En consecuencia, los rangos terapéuticos establecidos pueden no ajustarse completamente a nuestra práctica clínica habitual.

El objetivo principal de nuestro estudio es diseñar, basándonos en los datos obtenidos, nuevos rangos terapéuticos mediante un análisis de sensibilidad con los pacientes que se encuentren en rango terapéutico, supraterapéutico e infraterapéutico. Esto se realiza con el fin de optimizar los rangos terapéuticos preestablecidos en la práctica clínica, ajustándolos a nuestra población de referencia. Dentro de los objetivos secundarios de nuestro trabajo se encuentran: conocer cuál es la relación entre los niveles plasmáticos de fármaco (infliximab, adalimumab y etanercept) y la respuesta clínica; dilucidar la proporción de tratamientos biológicos empleados en pacientes con AR; descubrir la distribución de

factores de riesgo como el hábito tabáquico y proporción por sexos y reconocer cuál de los tres anti-TNF- α se asocia con mayor respuesta clínica.

4. METODOLOGÍA

El presente estudio es observacional descriptivo, con un ámbito de actuación sobre los paciente tratados por el servicio de Medicina Interna (MI) del Hospital Universitario Puerto Real diagnosticados de AR, que ofrece asistencia sanitaria a una población de 326.674 habitantes censados, de los cuales el servicio de Medicina Interna, según el servicio de Documentación e Información del Hospital Universitario Puerto Real, asiste a un total de 385 pacientes con tratamiento biológico desde el año 2016(45).

Se recogerán todas las analíticas de TDM biológica del servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerto Real que corresponden al comité multidisciplinar de biológicos del hospital, que contienen los resultados de los análisis de todos los pacientes que han recibido biológicos (infiximab, adalimumab y etanercept), se realizará un análisis de los datos de los pacientes que hayan entrado en fase de mantenimiento con tratamiento biológico, es decir, que al menos hayan tomado ese fármaco biológico durante un periodo de seis meses. De los mismos se seleccionarán los correspondientes a Medicina Interna (no existe el servicio de Reumatología en nuestro hospital) y se introducirán a estudio, los diagnosticados de AR, recogiendo los datos de dichas analíticas impresas en el servicio de Farmacología Clínica y de las historias clínicas digitales *DIRAYA*[®] del Sistema Andaluz de Salud. Se hará una recogida de datos retrospectiva desde mayo de 2016 hasta mayo de 2023, una horquilla temporal de estudio de siete años, siendo así por la fecha en la que se comenzó el programa de monitorización farmacológica de biológicos en el Hospital Universitario Puerto Real. Los fármacos empleados en estos pacientes son *Remicade*[®] para infiximab, *Humira*[®] para adalimumab y *Enbrel*[®] para etanercept. Ningún paciente registrado en el estudio ha sido tratado con biosimilares para evitar discrepancias entre los resultados resultantes de las diferencias presentes entre los distintos biosimilares según la farmacéutica a cargo de su fabricación.

La técnica del analizador que se empleará corresponde a un ELISA tipo “sándwich” en el cual el antígeno queda inmovilizado entre dos anticuerpos, uno de captura y otro de detección, también conocidos como pares de anticuerpos, que se unirán a dos epítomos distintos de un mismo antígeno. El procedimiento simplificado sería el siguiente: primero el

anticuerpo de captura se inmoviliza sobre la placa, después se añade la muestra que contiene el antígeno de interés que se unirá al anticuerpo de captura, tras ello el anticuerpo de detección que se unirá al antígeno unido a su vez al anticuerpo de captura, en un paso posterior el sustrato con el que reaccionará la enzima proporcionará señal de luz visible que será cuantificada para la detección(46).

Con respecto a dicha selección de pacientes, los criterios de selección (inclusión/exclusión) son los siguientes:

- **Criterios de inclusión:**

- a) Edad igual o mayor de 18 años.
- b) Paciente diagnosticado de AR por el servicio de MI.
- c) Paciente en tratamiento con un fármaco biológico en fase de mantenimiento (infliximab, adalimumab o etanercept).

- **Criterios de exclusión:**

- a) Edad menor de 18 años.
- b) Pacientes sin tratamiento biológico o en fase de inducción.
- c) Pacientes con ausencia o falta de datos clínicos para poder realizar los análisis del estudio.

Con respecto a las variables y recogida de datos se han tenido en cuenta que puedan cumplir con el objetivo principal y los específicos del estudio, siendo la variable principal la respuesta a tratamiento biológico en base a las categorías establecidas para ello (pacientes respondedores o no respondedores). Las variables son las siguientes:

- **Variables cuantitativas:**

- a) Edad (en años).
- b) Nivel plasmático de fármaco ($\mu\text{g/mL}$).
- c) Nivel plasmático de antifármaco (uA/mL).
- d) DAS28
- e) Índice de Masa Corporal (IMC).

- **Variables cualitativas:**

- a) Sexo (categorizado como 0: mujer y 1: hombre).
- b) Hábito tabáquico (si/no).
- c) Antecedentes familiares de AR (si/no).
- d) Pacientes respondedores al tratamiento (si/no).
- e) Pacientes no respondedores al tratamiento (si/no).
- f) Fármaco prescrito (categorizado como 0: infliximab, 1: adalimumab y 2: etanercept).
- g) Fármaco biológico previo (categorizado como 0: *naive*/no y 1: sí)
- h) Niveles plasmáticos de fármacos (categorizado como 0: bajos, 1: normales y 2: altos).
- i) Niveles plasmáticos de anti-fármaco (categorizado como 0: negativo y 1: positivo).
- j) Tratamiento con metotrexato concomitante (categorizado como 0: no y 1: Sí).

La interpretación del DAS28 es la siguiente: valores menores de 2.6 indican remisión de la AR; entre 2.6 y 3.2 corresponde a una actividad baja de la enfermedad; valores entre 3.2 y 5.1, con una enfermedad moderada y pacientes con más de 5.1 tendrían una actividad alta de la enfermedad. Se recomienda cambiar la terapia por encima de 3.2, siempre valorando el estado clínico previo del paciente. Una mala respuesta clínica correspondería a un DAS28 elevado-moderado y una buena respuesta a un DAS28 bajo o indetectable. En nuestro caso los pacientes respondedores son los que han mostrado mejoría clínica tras la administración del fármaco, siendo los no respondedores los que han permanecido estables o bien, que hayan presentado un empeoramiento clínico.

Los niveles plasmáticos de fármaco se considerarán bajos cuando el nivel de cada uno esté por debajo del rango terapéutico establecido para cada fármaco; normales cuando se encuentren dentro de dicho rango; y altos cuando el nivel plasmático sea superior al mismo. Para el nivel de antifármaco, negativo corresponderá cuando el analizador aporte un resultado negativo según el siguiente rango: para infliximab <2 uA/mL; para adalimumab <3.12 uA/mL y para etanercept cuando los valores sean <5.00 uA/mL.

Los pacientes serán analizados al inicio de la fase de mantenimiento y se entenderá a pacientes respondedores como aquellos con buena evolución clínica, que no hayan precisado cambios de tratamiento y los pacientes no respondedores como aquellos con mala evolución clínica que hayan precisado de aumento de dosis o cambio de fármaco. Cuando exista un cambio de fármaco en el mismo paciente a lo largo de su seguimiento, este se incluirá en el análisis del grupo de tratamiento al que haya cambiado, así un mismo paciente puede formar parte de varios grupos de tratamiento como objeto de estudio independiente en cada caso, teniendo en cuenta que no será tratado como paciente *naïve*. Este hecho será considerado durante el análisis estadístico de los datos.

Para la obtención y posterior el análisis de los datos, se tabularán en una hoja de cálculo de *Microsoft Excel 2010*® empleando la licencia de *Microsoft Office 365*® proporcionada por la Universidad de Cádiz, la base de datos se recibirá por parte del Dr. Ángel Francisco Romero Navarrete, médico de admisión y documentación clínica del Hospital Universitario Puerto Real, que aportará una base de datos seudonimizada, llevando a cabo las medidas de seguridad pertinentes para evitar la reidentificación de pacientes, con código numérico asignado a los pacientes por orden de inclusión (001-999). Se recogerán las variables y valores obtenidos y, posteriormente, se realizará el cálculo de los datos con el programa estadístico *IBM SPSS Statistics 23*®, nuevamente con licencia aportada por la propia Universidad de Cádiz. Todo este proceso se realizará desde un ordenador ubicado en el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerto Real, con clave que solo conocerá el doctorando, la codirectora y el director de tesis. Las hojas de trabajo con los datos seudononimizados de pacientes estarán bajo contraseña dentro del propio ordenador, al cual solo tendrá acceso el equipo investigador y no será usado por otros usuarios.

- **Tamaño muestral**

Para dicho cálculo se ha utilizado el programa *GPower*® versión 3.1.9.7, descargado y accesible de forma gratuita a través de la página web de la Universidad de Düsseldorf. Se calculará teniendo en cuenta la población de pacientes con AR en nuestra área sanitaria (385 pacientes atendidos desde el 2016 hasta el 2023), una potencia estadística de 0.95, un error α de 0.05 y una potencia estadística del 80%.

- **Análisis descriptivo**

Para describir las variables cualitativas, se usarán frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se seguirán valores medios y desviaciones típicas. Se usarán procedimientos descriptivos: para las variables categóricas emplearemos tablas de frecuencia y gráficos; para las variables cuantitativas, se usarán tablas de frecuencia, gráficos y parámetros como la media y desviación típica.

- **Análisis bivariante**

Se comprobará que las variables se ajusten a una distribución normal utilizando la prueba de Kolmogórov-Smirnov y el test de W de Shapiro-Wilk. La hipótesis nula será que la variable sigue una distribución normal o paramétrica. Por lo tanto, si el resultado es $p < 0,05$, se rechazará la hipótesis nula y se aceptará la hipótesis alternativa, es decir, que la variable no sigue una distribución normal. En cambio, para que la variable sea considerada normal, el resultado deberá ser $p > 0,05$. Si alguno de los dos estadísticos muestra un valor de $p < 0,05$, se considerará que la variable sigue una distribución no paramétrica. Para las variables cualitativas, se empleará el test de chi-cuadrado.

- **Análisis de variables y realización de contrastes de hipótesis**

Para comprobar la veracidad de nuestra hipótesis, realizaremos contrastes de los resultados con el fin de observar si las muestras coinciden dentro del margen de error de 0,05, que es el límite estándar admisible para asociar los cambios al azar. Emplearemos contrastes de independencia, de manera que la hipótesis nula será que los datos de las muestras no presentan correlación entre sí, y la hipótesis alternativa será rechazar la hipótesis nula, lo que implicaría que sí existe una correlación entre las muestras. Se llevarán a cabo los contrastes de hipótesis para la variable principal entre los dos posibles grupos de respuesta terapéutica (respondedores o no respondedores) y se observará si existe o no diferencias respecto a las tres posibilidades de intervalo terapéutico (infraterapéutico, terapéutico y supraterapéutico). Para ello se realizará un test de contraste de hipótesis para variables cualitativas en más de dos grupos con un análisis de Chi-Cuadrado. Se podrán realizar más análisis de variables con distintos contrastes de hipótesis si se considera conveniente en función de los resultados que se vayan produciendo durante la fase de obtención de resultados.

- **Análisis de correlación**

Se realizará un análisis entre las variables cuantitativas de niveles de fármacos y DAS28 para comprobar si existe una correlación entre ambas, utilizando diagramas de dispersión. Si ambas variables siguen una distribución normal, se calculará el coeficiente de correlación de Pearson. En caso contrario, si alguna de las variables no sigue una distribución normal, se procederá al cálculo mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

- **Estudio de sensibilidad**

También consideramos conveniente añadir un estudio de sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN), tanto de los actuales rangos terapéuticos como de los nuevos propuestos en función de nuestros resultados.

En este sentido, la sensibilidad la calculamos con la siguiente fórmula: $S = VP / VP + FN$. En este sentido, los verdaderos positivos (VP) son los respondedores al tratamiento biológico con niveles de fármaco en sangre dentro de los rangos establecidos y los falsos negativos (FN) son aquellos respondedores al tratamiento con niveles plasmáticos de fármaco fuera de rango. De esta forma, calcularemos la probabilidad de que un sujeto que responda al tratamiento biológico presente niveles plasmáticos de fármaco dentro de los rangos establecidos. También se comprobará si los rangos terapéuticos actuales se ajustan a la respuesta clínica, comparándolos con nuestros nuevos rangos establecidos a partir de los resultados obtenidos. La especificidad la hemos calculado mediante la fórmula $E = VN / VN + FP$. Por lo tanto, los verdaderos negativos (VN) son los no respondedores al tratamiento biológico y con niveles plasmáticos de fármaco fuera del rango establecido y los falsos positivos (FP) son los no respondedores al tratamiento, pero con niveles plasmáticos del biológico dentro del rango establecido. Con estos cálculos determinamos la probabilidad de que un no respondedor tenga niveles plasmáticos de fármaco fuera de los rangos terapéuticos. El Valor Predictivo Positivo lo hemos calculado: $VPP = VP / VP + FP$. De esta manera, estimamos la probabilidad de una respuesta adecuada al tratamiento cuando los niveles plasmáticos del fármaco se encuentran dentro del rango establecido. Y, por último, el Valor Predictivo Negativo lo hemos calculado: $VPN = VN / VN + FN$, calculando así la probabilidad de no responder al tratamiento biológico teniendo niveles plasmáticos de fármaco fuera del rango escogido.

5. RESULTADOS

- **Tamaño muestral**

Se ha obtenido un tamaño muestral de 213 sujetos, considerando un porcentaje de pérdidas del 10%. En el estudio se recogen finalmente un total de 224 pacientes, superando así el tamaño muestral y asegurando una potencia estadística suficiente (anexo 2. Base de datos del estudio).

- **Análisis descriptivo**

Se ha realizado un análisis de frecuencias y estadísticos descriptivos para las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente, encontrando los siguientes resultados:

Tabla 1. Estadísticos descriptivos variables cuantitativas							
	N	Mínimo	Máximo	Media		Desviación estándar	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Estadístico
Edad	224	36	87	57,71	,652	9,754	95,147
IMC	224	21,30	41,30	28,4955	,25977	3,88789	15,116
DAS28	224	,49	6,21	3,3345	,08261	1,23633	1,529

Como se puede observar en la tabla 1, la edad media fue de 57,71 años con una edad mínima de 36 años y una máxima de 87 años; el IMC medio fue de 28,5, siendo por tanto una media de sobrepeso; con respecto al DAS28 el valor medio ha sido de 3.33 puntos lo que supone un valor de actividad de la enfermedad moderada, encontrando valores comprendidos entre 0,49 y 6,21 puntos.

Tabla 2. Tabla de Frecuencia por sexos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hombre	85	37,9	37,9	37,9
	Mujer	139	62,1	62,1	100,0

	Total	224	100,0	100,0	
--	-------	-----	-------	-------	--

Tabla 3. Tabla de Frecuencia por hábito tabáquico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	141	62,9	62,9	62,9
	Sí	83	37,1	37,1	100,0
	Total	224	100,0	100,0	

Tabla 4. Tabla de Frecuencia por antecedentes familiares de AR					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	156	69,6	69,6	69,6
	Sí	68	30,4	30,4	100,0
	Total	224	100,0	100,0	

Tabla 5. Tabla de Frecuencia de pacientes <i>naïve</i>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	68	30,4	30,4	30,4
	Sí	156	69,6	69,6	100,0
	Total	224	100,0	100,0	

Tabla 6. Tabla de Frecuencia por fármacos prescritos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	infiximab	35	15,6	15,6	15,6
	adalimumab	49	21,9	21,9	37,5
	etanercept	140	62,5	62,5	100,0
	Total	224	100,0	100,0	

En las tablas de la 2 a la 5 podemos observar que, en nuestra muestra, lo más frecuente es el sexo mujer, con un total de 139 pacientes (62,1%). Además, un 37,1% de los

pacientes de la muestra presentan hábito tabáquico, y un 30,4% tiene antecedentes familiares de AR. En cuanto al tratamiento, tenemos un total de 156 pacientes *naive*, es decir, sin tratamiento biológico previo, frente a 68 pacientes que provenían de un fracaso terapéutico anterior (69,6% vs. 30,4%, respectivamente).

Entre los fármacos prescritos (tabla 6), el más frecuente es el etanercept, con 140 pacientes (62,5%); seguido de adalimumab, con 49 pacientes (21,9%) y por último infliximab, con 35 pacientes (15,6%). Además, el 100% de los datos recogidos han sido válidos, por lo que no ha habido pérdidas de datos y se han obtenido datos de la N total de la muestra (224).

Se ha considerado oportuno realizar gráficos adicionales para mostrar de forma representativa las características de la muestra. Se ha generado un primer gráfico (gráfico 1) para observar si existía una distribución manifiestamente diferente entre la edad por sexos. Como se puede apreciar en este gráfico, el mínimo y máximo de edad entre hombres y mujeres difieren en un año: en el caso de los hombres, el máximo es 87 años, mientras que en las mujeres es 86 años. En ambos sexos, la media de edad es de 57 años, variando ligeramente en la numeración decimal. En los futuros contrastes de hipótesis, se valorará la significación estadística entre estos grupos, para lo cual será necesario evaluar si la variable edad sigue una distribución normal o no.

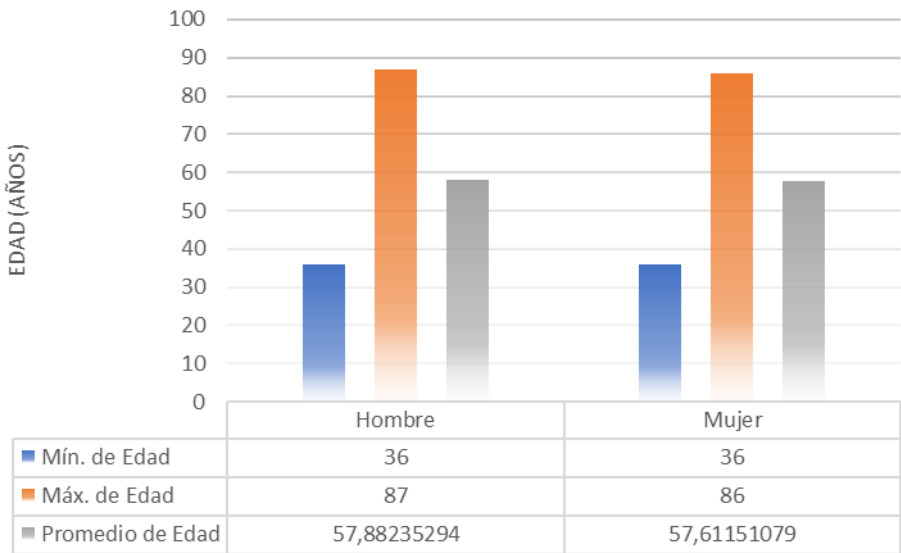


Gráfico 1. Distribución de la edad en ambos sexos

Entre los distintos fármacos prescritos, en etanercept encontramos que 133 (95%) pacientes son *naive*, siendo por tanto mayoritariamente paciente que comienzan con ese

fármaco como primer FAME biológico. Encontramos una situación opuesta tanto en adalimumab (32.65%) como en infliximab (20%), donde lo más frecuente es hallar pacientes que ya se encontraban en tratamiento previo con otro anti-TNF- α , como se puede observar en el gráfico 2.

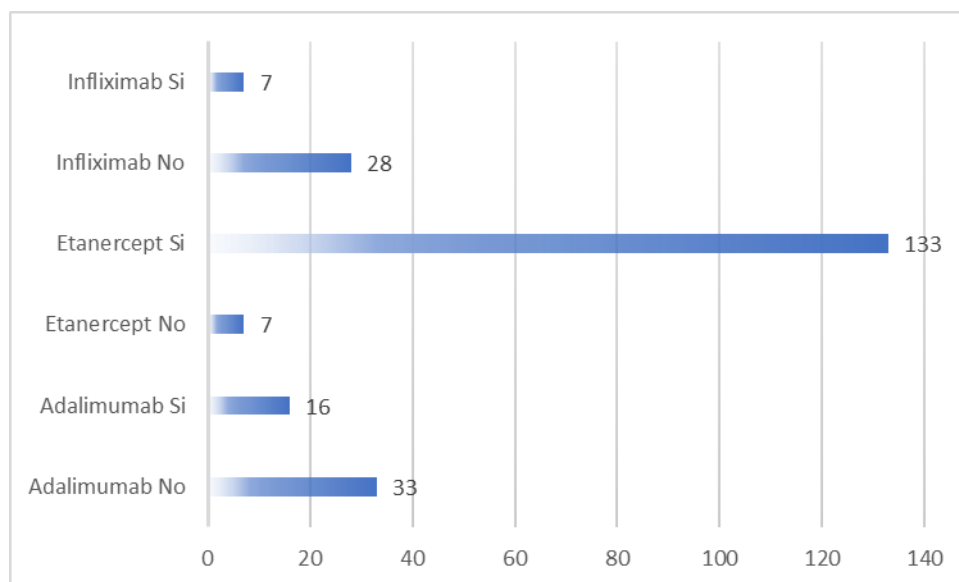


Gráfico 2. Distribución de los pacientes *naive* entre los distintos fármacos prescritos.

- **Análisis bivariante**

Se ha calculado la distribución de las variables cuantitativas continuas, con el objetivo de determinar si siguen una distribución normal o no. Para conseguir la mayor certeza posible en estos cálculos se han empleado los estadísticos de Kolmogórov-Smirnov y el test de W de Saphiro-Wilk, obteniendo los siguientes resultados para la variable edad, IMC, nivel del fármaco, nivel del anti-fármaco y el DAS28:

Tabla 7. Pruebas de normalidad.						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	,042	224	,200	,993	224	,394
IMC	,086	224	,000	,967	224	,000
Nivel fármaco	,163	224	,000	,812	224	,000
Nivel antifármaco	,463	224	,000	,094	224	,000

DAS28	,135	224	,000	,951	224	,000
a. Corrección de significación de Lilliefors						

En la tabla 7 , donde se han realizado las pruebas de normalidad, se presenta la significación estadística de cada variable junto con su estadístico correspondiente. En el caso de las variables IMC, nivel de fármaco, nivel de antifármaco y DAS28, se obtuvo una significación estadística de $p < 0,05$, lo que indica que estas variables siguen una distribución no paramétrica, por lo que se rechaza la hipótesis de normalidad en su distribución. En el caso de la variable edad, la significación en ambos estadísticos arroja un resultado de $p > 0,05$ (0,2 en el caso de Kolmogórov-Smirnov y 0,394 en el caso de Saphiro-Wilk), por lo que rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alternativa, estableciéndose que la variable edad sigue una distribución normal.

- **Análisis de variables y realización de contrastes de hipótesis**

Como se observó en el análisis descriptivo, no parece haber diferencias significativas entre el sexo y la edad. Para comprobarlo, se realizó un contraste de hipótesis adecuado para evaluar el valor de p. Dado que la variable edad sigue una distribución normal en nuestra muestra y la variable sexo es dicotómica, se aplicó la prueba T de Student, obteniendo un estadístico T de 0,203 y un valor de $p = 0,840$, con un intervalo de confianza al 95% (-2,36 a 2,90). Estos resultados indican que no se puede rechazar la hipótesis nula, lo que sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables o que la relación observada es muy probablemente producto del azar. En el anexo 1 se encuentran disponibles todos los cálculos realizados mediante el programa estadístico.

Para evaluar la relación estadística entre la respuesta al tratamiento (sí/no) y el nivel del fármaco categorizado (bajo/normal/alto), se realizó una tabla cruzada y se aplicó la prueba de chi-cuadrado, dado que ambas variables son cualitativas. Como resultado, se obtuvo un estadístico de 20,301 y un valor de $p < 0,000$, lo que permite rechazar la hipótesis nula y concluir que existe una relación significativa entre ambas variables, indicando que las diferencias observadas no se deben al azar. (tablas 8 y 9).

Tabla 8. Tabla cruzada Nivel fármaco categórico y respuesta al tratamiento					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	48	61	109
		% dentro de Respuesta_tratamiento	71,6%	38,9%	48,7%
	Normal	Recuento	10	46	56
		% dentro de Respuesta_tratamiento	14,9%	29,3%	25,0%
	Alto	Recuento	9	50	59
		% dentro de Respuesta_tratamiento	13,4%	31,8%	26,3%
Total		Recuento	67	157	224
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 9. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de fármaco categórico y respuesta al tratamiento			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,301 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	20,826	2	,000
Asociación lineal por lineal	17,505	1	,000
N de casos válidos	224		
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,75.			

Asimismo, consideramos relevante evaluar si existen diferencias entre los distintos grupos de fármacos prescritos. Por ello, se han repetido los análisis para los subgrupos de infliximab (tablas 10 y 11), adalimumab (tablas 12 y 13) y etanercept (tablas 14 y 15), permitiendo así un análisis más detallado de la relación entre la respuesta al tratamiento y el nivel del fármaco en cada uno de ellos.

Tabla 10. Tabla cruzada Nivel fármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con infliximab					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	9	8	17
		% dentro de Respuesta_tratamiento	81,8%	33,3%	48,6%
	Normal	Recuento	2	11	13
		% dentro de Respuesta_tratamiento	18,2%	45,8%	37,1%
	Alto	Recuento	0	5	5
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	20,8%	14,3%
Total		Recuento	11	24	35
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 11. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de fármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con infliximab			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,495 ^a	2	,024
Razón de verosimilitud	8,904	2	,012
Asociación lineal por lineal	6,890	1	,009
N de casos válidos	35		
a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,57.			

En el caso del grupo de pacientes tratados con infliximab (tablas 10 y 11), el estadístico de chi-cuadrado obtenido fue 7,495, con un valor de $p = 0,024$. Sin embargo, dado que más del 20% de las casillas presentan un recuento esperado menor que 5, es necesario considerar el resultado de la razón de verosimilitud, cuyo valor fue 8,904, con un $p = 0,012$. Dado que este valor es menor que 0,05, podemos concluir que existen diferencias estadísticamente significativas en este grupo de pacientes.

Tabla 12. Tabla cruzada Nivel fármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con adalimumab					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	16	13	29
		% dentro de Respuesta_tratamiento	88,9%	41,9%	59,2%
	Normal	Recuento	2	9	11
		% dentro de Respuesta_tratamiento	11,1%	29,0%	22,4%
	Alto	Recuento	0	9	9
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	29,0%	18,4%
Total		Recuento	18	31	49
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 13. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de fármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con adalimumab			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,097 ^a	2	,004
Razón de verosimilitud	14,115	2	,001
Asociación lineal por lineal	10,578	1	,001
N de casos válidos	49		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,31.

En el caso del grupo de pacientes tratados con adalimumab (tablas 12 y 13), se observa que el valor de la prueba Chi-cuadrado es de 11,097 con un valor de $p = 0,04$. Sin embargo, dado que más del 20% de las celdas presentan un recuento esperado inferior a 5, debemos centrarnos en el resultado de la prueba de razón de verosimilitud, cuyo valor es de 14,115 con un valor de $p = 0,001$. Dado que este valor es menor a 0,05, podemos concluir que en este grupo de pacientes existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 14. Tabla cruzada Nivel fármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con etanercept					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	23	40	63

		% dentro de Respuesta_tratamiento	60,5%	39,2%	45,0%
	Normal	Recuento	6	26	32
		% dentro de Respuesta_tratamiento	15,8%	25,5%	22,9%
	Alto	Recuento	9	36	45
		% dentro de Respuesta_tratamiento	23,7%	35,3%	32,1%
Total		Recuento	38	102	140
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 15. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de fármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con etanercept			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,095 ^a	2	,078
Razón de verosimilitud	5,096	2	,078
Asociación lineal por lineal	3,946	1	,047
N de casos válidos	140		
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,69.			

En contraposición a los otros dos grupos de tratamiento, el grupo de etanercept ha obtenido un estadístico de Chi-cuadrado con una significación estadística mayor que 0,05, por lo que no podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas (tablas 14 y 15).

De igual forma que la comparativa con niveles de fármaco, se ha procedido a realizar, de forma análoga, un estudio estadístico de Chi-cuadrado para los niveles de anticuerpos antifármaco, en el grupo general (tablas 16 y 17) y por grupos de tratamiento farmacológico: infliximab (tablas 18 y 19), adalimumab (tablas 20 y 21) y etanercept (tablas 22 y 23).

Tabla 16. Tabla cruzada Nivel antifármaco categórico y respuesta al tratamiento					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Negativo	Recuento	51	156	207
		% dentro de Respuesta_tratamiento	76,1%	99,4%	92,4%
	Positivo	Recuento	16	1	17
		% dentro de Respuesta_tratamiento	23,9%	0,6%	7,6%
Total		Recuento	67	157	224
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 17. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de antifármaco categórico y respuesta al tratamiento					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,175 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	32,937	1	,000		
Razón de verosimilitud	34,577	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	36,014	1	,000		
N de casos válidos	224				
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,08.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Vemos que, para el conjunto global de datos (tablas 16 y 17), existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la respuesta al tratamiento y tener anticuerpos positivos o negativos. Existe una mayor proporción (99,4%) de pacientes que sí responden entre el grupo de pacientes con anticuerpos negativos y también del total de pacientes con anticuerpos positivos, un 94% de los pacientes no responden (aunque corresponde a todos los casos salvo uno).

Tabla 18. Tabla cruzada Nivel antifármaco categórico y respuesta al tratamiento en grupo de tratamiento con infliximab					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Negativo	Recuento	3	23	26
		% dentro de Respuesta_tratamiento	27,3%	95,8%	74,3%
	Positivo	Recuento	8	1	9
		% dentro de Respuesta_tratamiento	72,7%	4,2%	25,7%
Total		Recuento	11	24	35
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 19. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de antifármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de tratamiento con infliximab					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,561 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	15,146	1	,000		
Razón de verosimilitud	18,698	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	18,031	1	,000		
N de casos válidos	35				
a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,83.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Tabla 20. Tabla cruzada Nivel antifármaco categórico y respuesta al tratamiento en grupo de tratamiento con adalimumab					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Negativo	Recuento	10	31	41
		% dentro de Respuesta_tratamiento	55,6%	100,0%	83,7%
	Positivo	Recuento	8	0	8
		% dentro de Respuesta_tratamiento	44,4%	0,0%	16,3%
Total		Recuento	18	31	49
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 21. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de antifármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de tratamiento con adalimumab					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,466 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	13,373	1	,000		
Razón de verosimilitud	18,884	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	16,130	1	,000		
N de casos válidos	49				
a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,94.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Tabla 22. Tabla cruzada Nivel antifármaco categórico y respuesta al tratamiento en grupo de tratamiento con etanercept					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Si	
Nivel_antifármaco_cat	Negativo	Recuento	38	102	140
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	38	102	140
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 23. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Nivel de antifármaco categórico y respuesta al tratamiento en el grupo de tratamiento con etanercept	
	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	140
a. No se han calculado estadísticos porque Nivel_antifármaco_cat es una constante.	

En las anteriores tablas (18-23) podemos ver que tanto el grupo de infliximab como el grupo de adalimumab han demostrado tener diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para el conjunto de las variables estudiadas, con mayor proporción de pacientes en ambos casos (95,8% para infliximab y 100% para adalimumab) que son respondedores al tratamiento cuando los anticuerpos son negativos. En el caso de etanercept no ha podido calcularse la significación estadística mediante una Chi-cuadrado debido a que todos los pacientes han tenido un resultado categórico de antifármaco negativo, por lo tanto, se entiende como una constante. Para poder ver las diferencias hemos de recurrir a calcular un estadístico con los niveles de antifármaco cuantitativamente (no paramétrica), por lo que

usaremos el estadístico U de Mann-Whitney, obteniendo como resultado un valor de $p=0.542$. Por lo tanto, las diferencias observadas en el grupo de tratamiento de etanercept no son estadísticamente significativas para las variables estudiadas en este caso.

Al realizar los distintos análisis de contrastes de hipótesis, han surgido diversas dudas sobre la existencia de diferencias entre otras variables. Un ejemplo de ello es si el tratamiento concomitante con metotrexato incrementa o no los niveles de fármaco en sangre y si reduce la incidencia de anticuerpos antifármaco. Existen evidencias que sugieren que tanto infliximab como adalimumab tienen este efecto, mientras que no se cuenta con suficiente evidencia para el etanercept en este aspecto. Además, la bibliografía al respecto con infliximab es incierta pues hay variabilidad con las mediciones de fármaco y antifármaco, problemática que no se presenta en nuestro estudio, puesto que se ha empleado siempre el mismo analizador y fabricante de reactivos para todas las muestras. Por ello, hemos realizado un contraste de hipótesis tipo U de Mann-Whitney para ver si hay diferencias entre el grupo de nivel de fármaco y antifármaco, ambos cuantitativos no paramétricos, y la presencia de metotrexato concomitante (variable dicotómica). Se ha preferido elegir la variable de nivel de fármaco cuantitativa y no cualitativa, debido a que queremos comprobar el aumento o no de niveles, más que comprobar si se encuentran en rango terapéutico.

Tabla 24. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables Nivel de fármaco y presencia de metotrexato concomitante en el grupo de tratamiento con infliximab	
	Nivel_fármaco
U de Mann-Whitney	141,500
W de Wilcoxon	232,500
Z	-,051
Sig. asintótica (bilateral)	,959
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,960 ^b
a. Variable de agrupación: MTX_concomitante	
b. No corregido para empates.	

Tabla 25. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables Nivel de antifármaco y presencia de metotrexato concomitante en el grupo de tratamiento con infliximab	
	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	98,000

W de Wilcoxon	189,000
Z	-1,999
Sig. asintótica (bilateral)	,046
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,130 ^b
a. Variable de agrupación: MTX_concomitante	
b. No corregido para empates.	

Tabla 26. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables Nivel de fármaco y presencia de metotrexato concomitante en el grupo de tratamiento con adalimumab	
	Nivel_fármaco
U de Mann-Whitney	175,000
W de Wilcoxon	610,000
Z	-2,340
Sig. asintótica (bilateral)	,019
a. Variable de agrupación: MTX_concomitante	

Tabla 27. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables Nivel de antifármaco y presencia de metotrexato concomitante en el grupo de tratamiento con adalimumab	
	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	245,000
W de Wilcoxon	455,000
Z	-1,355
Sig. asintótica (bilateral)	,175
a. Variable de agrupación: MTX_concomitante	

Tabla 28. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables Nivel de fármaco y presencia de metotrexato concomitante en el grupo de tratamiento con etanercept	
	Nivel_fármaco
U de Mann-Whitney	2088,000
W de Wilcoxon	5248,000
Z	-1,351
Sig. asintótica (bilateral)	,177

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

Tabla 29. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables Nivel de antifármaco y presencia de metotrexato concomitante en el grupo de tratamiento con etanercept	
	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	2379,000
W de Wilcoxon	4270,000
Z	-,879
Sig. asintótica (bilateral)	,380
a. Variable de agrupación: MTX_concomitante	

En las tablas 24 y 25 observamos que la diferencias entre las variables no alcanza significación estadística para el grupo de pacientes tratados con infliximab ($p=0.960$ y $p=0.130$, para niveles de fármaco y antifármaco respectivamente). En el caso del grupo de adalimumab (tablas 26 y 27), sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de fármaco en sangre y la presencia de metotrexato ($p=0.019$) y se observa que en aproximadamente el 53% de los pacientes con niveles superiores de $5 \mu\text{g/mL}$ (niveles óptimos) se está tomando de forma concomitante metotrexato. Sin embargo, en el estadístico calculado para ver diferencias entre la generación de anticuerpos y el uso de metotrexato, se ha encontrado que la diferencia no tiene significación estadística ($p=0,175$). En el grupo de tratamiento de etanercept, de los pacientes con niveles superiores a $3 \mu\text{g/mL}$ (niveles óptimos), aproximadamente el 50% de los pacientes tomaba además metotrexato, pero estas diferencias no se han encontrado estadísticamente significativas (tabla 28) ($p=0.177$). De igual forma que en la asociación entre niveles de fármaco y metotrexato (tabla 29) concomitante en el grupo de pacientes en tratamiento con etanercept, no se pudo demostrar que hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.380$).

Con el objetivo de comprobar diferencias de respuesta en los pacientes con AR en función de otros factores modificables (hábito tabáquico e IMC) como no modificables (antecedentes familiares de AR), se ha procedido al cálculo del estadístico de Chi-cuadrado para realizar la comparativa entre dichas variables y la respuesta al tratamiento para el caso de hábito tabáquico (tabla 30 y 31) y antecedentes familiares (tabla 32 y 33) y U de Mann-Whitney para el IMC (tabla 34).

Tabla 30. Tabla cruzada Hábito tabáquico y respuesta al tratamiento					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Hábito Tabáquico	No	Recuento	31	110	141
		% dentro de Respuesta_tratamiento	46,3%	70,1%	62,9%
	Sí	Recuento	36	47	83
		% dentro de Respuesta_tratamiento	53,7%	29,9%	37,1%
Total		Recuento	67	157	224
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 31. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Hábito tabáquico y respuesta al tratamiento					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,400 ^a	1	,001		
Corrección de continuidad ^b	10,402	1	,001		
Razón de verosimilitud	11,190	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	11,349	1	,001		
N de casos válidos	224				
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 24,83.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Para el caso del hábito tabáquico encontramos que, del total de pacientes respondedores, el 70,1% son pacientes no fumadores, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Tabla 32. Tabla cruzada Antecedentes familiares de AR y respuesta al tratamiento					
			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Antecedentes_familiares	No	Recuento	49	107	156
		% dentro de Respuesta_tratamiento	73,1%	68,2%	69,6%
	Sí	Recuento	18	50	68
		% dentro de Respuesta_tratamiento	26,9%	31,8%	30,4%
Total		Recuento	67	157	224
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 33. Pruebas de Chi-Cuadrado para las variables Antecedentes familiares de AR y respuesta al tratamiento					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,551 ^a	1	,458		
Corrección de continuidad ^b	,341	1	,559		
Razón de verosimilitud	,559	1	,455		
Prueba exacta de Fisher				,527	,282
Asociación lineal por lineal	,549	1	,459		
N de casos válidos	224				
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 20,34.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Para el supuesto de presentar antecedentes familiares de AR y presentar una buena o mala respuesta al tratamiento, no se ha podido comprobar que existan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,458$).

Tabla 34. Pruebas de U de Mann-Whitney para las variables IMC y respuesta al tratamiento	
	IMC
U de Mann-Whitney	4013,000
W de Wilcoxon	16416,000
Z	-2,807
Sig. asintótica (bilateral)	,005
a. Variable de agrupación: Respuesta_tratamiento	

El 33,9% de los pacientes con un IMC de sobrepeso (>25) presentan una mala respuesta al tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$).

- **Análisis de correlación**

Para demostrar si existe correlación entre las variables DAS28 (actividad de la AR) y los niveles de fármaco, usaremos el estadístico del coeficiente de correlación de Spearman, dado que se ha demostrado que ambas variables siguen una distribución no paramétrica. Para el conjunto global de datos la Rho de Spearman es de -0.421 con una $p < 0,000$, mostrando que existe una correlación débilmente positiva (Anexo 1). Debido a esto hemos creído oportuno valorar por separado cada uno de los grupos de tratamiento. En el grupo de pacientes tratados con infliximab la Rho de Spearman es de -0.615 con una $p < 0,000$, mostrando una correlación negativa de tal forma que, a mayor nivel de fármaco en sangre, menor puntuación de DAS28 y, por tanto, actividad de la AR (gráfico 3). Con adalimumab encontramos un resultado similar, una Rho de Spearman de -0,680 con una $p < 0,000$ (Gráfico 4). Sin embargo, en el caso de la muestra con los pacientes tratados con etanercept, la Rho de Spearman es de -0.261, mostrando la ausencia de correlación entre los niveles de etanercept y la actividad de la AR.

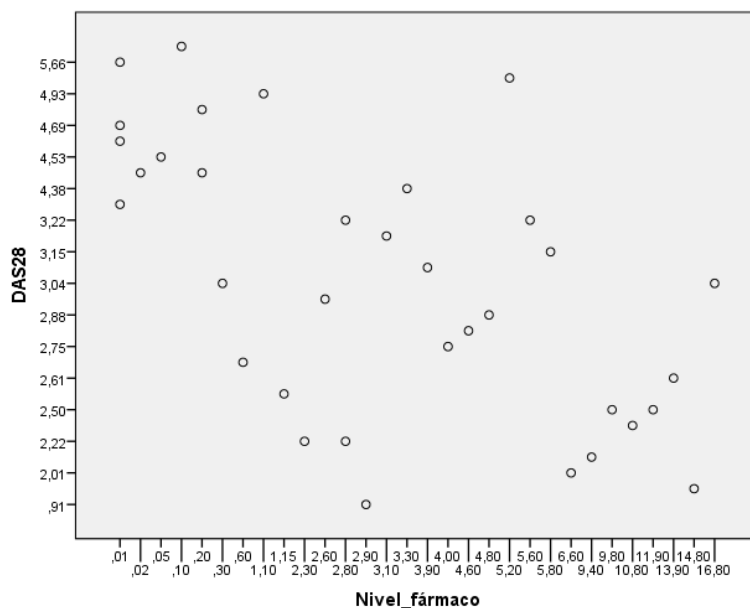


Gráfico 3. Diagrama de dispersión entre las variables nivel de fármaco y DAS28 en el grupo de pacientes en tratamiento con infliximab.

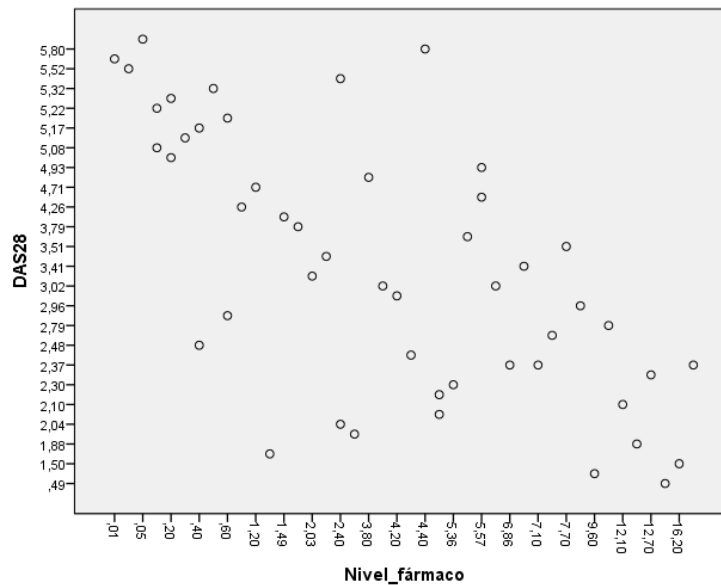


Gráfico 4. Diagrama de dispersión entre las variables nivel de fármaco y DAS28 en el grupo de pacientes en tratamiento con adalimumab.

- **Estudio de sensibilidad**

Para llevar a cabo un estudio de sensibilidad y especificidad sobre los rangos terapéuticos establecidos para los distintos fármacos estudiados, se han realizado los distintos cálculos en cada uno de los grupos separando a los respondedores y no respondedores frente a tener niveles fuera de rango (nivel infraterapéutico + nivel supraterapéutico) o niveles dentro de rango o terapéuticos.

- Infliximab

Tabla 35. Tabla cruzada entre variable respondedores y niveles categóricos agrupados en el grupo de pacientes tratados con infliximab (intervalo vigente).

	Respondedores	No Respondedores
En rango	11	2
Fuera de rango	13	9

Para estos datos calculamos:

- Sensibilidad: 0,46 (0.26-0.66).

- Especificidad: 0,82 (0,59-1,05).
- Valor predictivo positivo: 0,85 (0,65-1,04).
- Valor predictivo negativo: 0,41 (0,20-0,61).

Estos datos han sido obtenidos teniendo en cuenta un intervalo terapéutico para infliximab de 3-8 $\mu\text{g/mL}$ (39). Atendiendo a los datos y proponiendo un nuevo intervalo terapéutico de 1-8 $\mu\text{g/mL}$ obtendríamos:

Tabla 36. Tabla cruzada entre variable respondedores y niveles categóricos agrupados en el grupo de pacientes tratados con infliximab (intervalo propuesto).

	Respondedores	No Respondedores
En rango	14	3
Fuera de rango	9	9

Para estos datos calculamos:

- Sensibilidad: 0,61 (0,41-0,81).
- Especificidad: 0,75 (0,51-1).
- Valor predictivo positivo: 0,82 (0,64-1).
- Valor predictivo negativo: 0,50 (0,27-0,73).

Para el nuevo rango propuesto, la sensibilidad ha mejorado significativamente ($p=0.024$).

— Adalimumab

Tabla 37. Tabla cruzada entre variable respondedores y niveles categóricos agrupados en el grupo de pacientes tratados con adalimumab (intervalo vigente).

	Respondedores	No Respondedores
En rango	9	2
Fuera de rango	22	16

Para estos datos calculamos:

- Sensibilidad: 0,29 (0,13-0,45).
- Especificidad: 0,89 (0,74-1,03).
- Valor predictivo positivo: 0,82 (0,59-1,05).

- Valor predictivo negativo: 0,42 (0,26-0,58).

Estos datos han sido obtenidos teniendo en cuenta un intervalo terapéutico para adalimumab de 5-8 µg/mL(41). Atendiendo a los datos y proponiendo un nuevo intervalo terapéutico de 2-10 µg/mL obtendríamos:

Tabla 38. Tabla cruzada entre variable respondedores y niveles categóricos agrupados en el grupo de pacientes tratados con adalimumab (intervalo propuesto).

	Respondedores	No Respondedores
En rango	19	5
Fuera de rango	12	13

Para estos datos calculamos:

- Sensibilidad: 0,61 (0,44-0,78).
- Especificidad: 0,72 (0,52-0,93).
- Valor predictivo positivo: 0,79 (0,63-0,95).
- Valor predictivo negativo: 0,52 (0,32-0,72).

El aumento de la sensibilidad existe y es significativo para el intervalo terapéutico propuesto (p=0.004).

— Etanercept

Tabla 39. Tabla cruzada entre variable respondedores y niveles categóricos agrupados en el grupo de pacientes tratados con etanercept (intervalo vigente).

	Respondedores	No Respondedores
En rango	26	6
Fuera de rango	76	32

Para estos datos calculamos:

- Sensibilidad: 0,25 (0,17-0,34).
- Especificidad: 0,84 (0,73-0,96).
- Valor predictivo positivo: 0,81 (0,68-0,95).
- Valor predictivo negativo: 0,30 (0,21-0,38).

Estos datos han sido obtenidos teniendo en cuenta un intervalo terapéutico para etanercept de 2-3 µg/mL(38). Atendiendo a los datos y proponiendo un nuevo intervalo terapéutico de 1-5 µg/mL obtendríamos:

Tabla 40. Tabla cruzada entre variable respondedores y niveles categóricos agrupados en el grupo de pacientes tratados con etanercept (intervalo propuesto).

	Respondedores	No Respondedores
En rango	76	19
Fuera de rango	26	19

Para estos datos calculamos:

- Sensibilidad: 0,75 (0,66-0,83).
- Especificidad: 0,50 (0,34-0,66).
- Valor predictivo positivo: 0,80 (0,72-0,88).
- Valor predictivo negativo: 0,42 (0,28-0,57).

Se ha producido un aumento de la sensibilidad estadísticamente significativo para el intervalo terapéutico propuesto ($p=0.047$).

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio, la población estudiada ha mostrado una distribución dispar entre los sexos, con un 37,9% de hombres y un 62,1% de mujeres. Este dato coincide con las estadísticas nacionales actuales, que indican que la prevalencia de la artritis reumatoide (AR) es mayor en mujeres, siendo tres veces más frecuente en estas que en hombres(47). Esta diferencia podría estar relacionada, en parte, con el efecto estimulador de los estrógenos en el sistema inmune. Por lo tanto, situaciones que inducen desbalances hormonales, como la menopausia precoz(48), la presencia de Síndrome de Ovario Poliquístico(49) y el postparto, pueden considerarse factores de riesgo para desarrollar AR(50,51). Estas evidencias sugieren de manera clara que, tanto lo reportado en la bibliografía como los datos observados con nuestro estudio, la AR es más frecuente en mujeres que en hombres. Siguiendo con la evaluación descriptiva de nuestra muestra (tablas 1-4) encontramos que la edad media de los pacientes es de 57,71 años (57,88 años en hombres y 57,61 años en mujeres), siendo esta una distribución similar a la de la población nacional (edad media de 51 años $\pm$ 11 años(47)).

Con respecto a las características de nuestra muestra, el hábito tabáquico está presente en el 37,1% de los pacientes de la muestra, el 30,4% tiene antecedentes familiares de AR y el IMC medio de la muestra es de 28,49 (sobrepeso) teniendo datos incluso en el límite superior de obesidad extrema (IMC=41,30) y estando el 77,67% de los pacientes (174/224) en rango de sobrepeso. En este sentido, y para estudiar los posibles factores que condicionan la respuesta a tratamiento en AR, en nuestro estudio hemos querido ver si estas condiciones, ya descritas como factores que condicionan la evolución de la enfermedad, son además factores determinantes en la respuesta a la terapia farmacológica, condicionando así la evolución clínica de nuestros pacientes.

En los resultados (tabla 30-34), podemos observar que tanto el hábito tabáquico como el IMC son factores que hacen diferir la respuesta al tratamiento de una forma significativa ($p < 0.05$), no pudiendo concluir que los antecedentes familiares de AR supongan responder al tratamiento de diferente, pudiendo únicamente determinar que uno de cada tres pacientes con AR presenta antecedentes familiares.

Hemos hallado que el IMC y la respuesta al tratamiento están relacionadas. Esto podría explicarse por el hecho de que el sobrepeso favorece una mayor actividad inflamatoria sistémica, haciendo que existan mayor número de articulaciones inflamadas en la AR, lo que da lugar a una correlación positiva significativa entre el número de articulaciones inflamadas y los indicadores de masa corporal según recientes estudios(52). En nuestro estudio vemos que más de un tercio de los pacientes (33,9%) presentan mala respuesta al tener un IMC de sobrepeso (IMC>25), por lo que se refuerza la visión de que la evaluación y optimización de los hábitos higiénico-dietéticos para reducir el IMC podría llegar a ser una parte importante para el abordaje clínico de pacientes con AR y poder manejar de forma más eficiente el abordaje farmacoterapéutico.

La presencia de hábito tabáquico en nuestra muestra es mayor al tercio de pacientes y, además, hemos podido comprobar que existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.001$) entre responder o no al tratamiento con un hábito tabáquico activo, pues entre los no respondedores al tratamiento un 53,73% son fumadores, y de entre los respondedores al tratamiento un 70,1% son no fumadores. Con estos datos podemos concluir que más de la mitad de los que responden pobremente al tratamiento biológico pautado son pacientes que fuman. Además, se puede apreciar que entre los respondedores la gran mayoría no presenta este hábito, por lo que fumar condiciona una peor respuesta al tratamiento. Este fenómeno

ha sido abordado en diversos estudios que han evaluado el tabaquismo como factor condicionante de la respuesta a fármacos (tanto con FAME convencionales como con anti-TNF- α) en pacientes con AR. Se ha observado que los fumadores requieren mayores dosis y un mayor número de FAME en comparación con los no fumadores(53). Además, varios estudios indican que el tabaquismo reduce la efectividad del metotrexato en monoterapia(54,55). Se ha confirmado mediante un estudio que, tras tres meses de tratamiento, los no fumadores presentaban una mejor respuesta clínica y una mayor probabilidad de remisión en comparación con los fumadores activos(56). Asimismo, los pacientes fumadores mostraron una menor eficacia del tratamiento anti-TNF- α como primera opción biológica después del fracaso de FAME(57–59), tal y como hemos podido confirmar con nuestros datos. En casos concretos se identificó el tabaquismo como un factor de riesgo en la reactivación de la artritis tras la suspensión del infliximab(58), en nuestra muestra aproximadamente el 42% de los pacientes con infliximab que no responden a tratamiento son fumadores. En base a los hallazgos encontrados en nuestro estudio y la presencia de correlación con la bibliografía actual, podemos concluir que el tabaco es un factor predictor en la respuesta al tratamiento. Este hecho puede deberse al papel del tabaco como modulador de la respuesta inflamatoria, mediante citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6(60), además de que el humo del tabaco presenta propiedades citotóxicas sobre el ADN, causando mutaciones que lo relacionan no solo como factor predictor de la respuesta sino como un agente etiológico en el desarrollo de la AR(61,62).

Para conocer mejor en qué situación de tratamiento se encontraban nuestros pacientes, hemos realizado un análisis descriptivo atendiendo a si el paciente comenzaba un tratamiento biológico por primera vez (*naïve*) o si por el contrario había realizado tratamiento previo y había sido incluido en este estudio al encontrarse en fase de mantenimiento tras un *cycling*. Lo que hemos encontrado es que el 62,5% de los pacientes estaban tratados con etanercept, de estos, el 95% son *naïve*, mientras que en el grupo de pacientes de infliximab y adalimumab el porcentaje de paciente *naïve* es de 20% y del 32,65% respectivamente. Con esto vemos que la tendencia de nuestra área sanitaria durante el tiempo de estudio fue prescribir como primera opción etanercept y luego hacer *cycling* ante falta de respuesta a adalimumab o infliximab, siendo más frecuente adalimumab (21,9%) que infliximab (15,6%).

Reorientando nuestra atención hacia el objetivo principal de nuestro estudio, queremos establecer, en base a los datos obtenidos, una propuesta de nuevos rangos

terapéuticos para infliximab, adalimumab y etanercept en artritis reumatoide que sean más próximos a la realidad de los pacientes de nuestra área sanitaria.

En primer lugar, hemos realizado un análisis de sensibilidad (calculando tanto la sensibilidad como especificidad, valor predictivo positivo y negativo) con los datos que tenemos de los pacientes, en función de si responden o no al tratamiento y si los valores de niveles de fármaco están dentro o fuera de rango. Para ello, se han creado tablas de contingencia (tablas 35, 37 y 39) que han dado como cálculo una sensibilidad para infliximab de 0,46 para un rango terapéutico establecido de 3-8 $\mu\text{g/mL}$; para adalimumab 0,29 en un rango terapéutico vigente de 5-8 $\mu\text{g/mL}$ y una sensibilidad para el rango actual de etanercept (2-3 $\mu\text{g/mL}$) de 0,25. Como se puede observar, la capacidad actual para detectar pacientes respondedores en rango con los rangos actuales es baja, menor del 50% para todos los casos, llegando incluso a ser del 25% para fármacos como etanercept. En nuestra hipótesis se establecía que este hecho no estaba suficientemente estudiado y que era una percepción en nuestra área sanitaria, con estos datos podemos demostrar con potencia estadística (en base al tamaño muestral calculado) que para el total de pacientes abarcables en un nuestro ámbito, los rangos terapéuticos vigentes no son útiles para conseguir detectar correctamente a pacientes respondedores, siendo frecuente encontrar pacientes respondedores en rangos infraterapéuticos, lo cual podría conducir a error, pensando que habría que intensificar la terapia en base a la determinación analítica.

Para poder evaluar si esta situación es mejorable hemos realizado un análisis ulterior de la sensibilidad atendiendo a la distribución de nuestra muestra (anexo 2. Base de datos del estudio) con los siguientes resultados: para infliximab, un rango propuesto que abarcaría de 1-8 $\mu\text{g/mL}$ obtenemos una sensibilidad de 0,61; para adalimumab un rango propuesto de 2-10 $\mu\text{g/mL}$ el cálculo de sensibilidad es de 0,61 y para etanercept con el nuevo rango propuesto de 1-5 $\mu\text{g/mL}$ obtendríamos una sensibilidad de 0,75. A tenor de los datos obtenidos al realizar un nuevo análisis de sensibilidad, vemos que con los rangos propuestos, la capacidad de determinar correctamente a los respondedores aumenta a más del 60%, llegando incluso a un 75% para etanercept.

Con el estudio de sensibilidad realizado podemos establecer que los nuevos rangos terapéuticos aportan mayor capacidad de detección de pacientes, observando que hay mayor proporción de pacientes que son respondedores con niveles más bajos y que los fármacos pueden tener niveles supraterapéutico con una respuesta adecuada. La limitación en el

presente estudio se encuentra en la ausencia de datos recogidos sobre interacciones medicamentosas relacionadas con los fármacos anti-TNF- α , por lo que no se ha podido realizar una asociación entre niveles elevados y toxicidad por parte de estos fármacos. En futuros trabajos abordaremos este aspecto, pues eso definiría con mayor exactitud el límite superior del intervalo, el cual se considera también importante para optimizar la terapéutica y ofrecer menor dosis o (con mayor frecuencia) aumentar los intervalos posológicos.

Estableceremos ahora el foco de atención en los objetivos secundarios de nuestro estudio, que tienen como pilar fundamental la correlación entre niveles de fármacos y la respuesta clínica, pudiendo este factor ser determinante para establecer la necesidad de realizar TDM en pacientes con AR. Por el contrario, una baja relación entre ambos podría estar a favor del argumento de guiar el tratamiento dirigido anti-TNF- α exclusivamente por la evolución clínica.

La intención principal en este aspecto fue buscar si la respuesta al tratamiento y el resultado de del nivel de fármaco mostraban diferencias entre sí. En nuestro caso (tabla 8 y 9) hemos observado que del total de pacientes no respondedores ($n=67$) un 71,6% tenían niveles infraterapéuticos, por lo que es mucho más frecuente que los pacientes que no responden al tratamiento biológico no tuvieran niveles en rango, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$). Estos datos se obtuvieron empleando la base de datos con los pacientes de los tres grupos de tratamiento, pero para ver si existen diferencias entre los distintos grupos de fármacos se ha realizado la misma acción por separado para cada uno de los grupos de pacientes tratados con infliximab, adalimumab y etanercept.

Los resultados en el grupo de infliximab encontró que este porcentaje de pacientes con niveles infraterapéuticos entre los no respondedores era del 81,8% ($p=0,012$) en adalimumab del 88,9% ($p=0,004$) y para etanercept fue del 60,5% ($p=0,078$). En el grupo de etanercept vemos que las diferencias encontradas para las dos variables no alcanzan significación estadística suficiente según el límite establecido para el estudio ($p<0,05$). No obstante, cabe destacar que todos los análisis y contrastes de hipótesis realizados están recogidos a partir de los datos de nuestros pacientes, cuyas variables categóricas se hayan condicionadas a los rangos terapéuticos vigentes. Así, los niveles de fármaco de forma categórica (bajos/normal/alto) están creados a partir de estos rangos, por lo que hay que analizar estos datos atendiendo a la problemática anteriormente comentada de sensibilidad de estos intervalos. En nuestro estudio, no se han realizado análisis con los intervalos

propuestos para poder dar una visión lo más veraz posible, priorizando que los resultados puedan ser comparables a los reportados en la bibliografía actual, proponiendo nuestros rangos para la mejora futura del manejo de la AR.

Atendiendo al objetivo de conocer qué fármaco se asocia a una mayor tasa de respuesta, al realizar las tablas de contingencia vemos que infliximab presenta un 68,57% de respondedores (24/35), adalimumab un 63,26% de respondedores (31/49) y etanercept un 72,85 (102/140) de respondedores, por lo que en base a estos resultados podemos establecer que en nuestra área sanitaria la mayor tasa de respuesta se encuentra en el grupo de pacientes tratados con etanercept.

El enfoque de los niveles séricos de antifármacos se ha manejado de igual forma que con el nivel de los fármacos, hemos realizado un análisis en el conjunto de los datos, obteniendo que 207 pacientes del total (92,4%) ha presentado negatividad de anticuerpos antifármaco y solo un 7,6% presentó anticuerpos positivos al momento del análisis en fase de mantenimiento, de los cuales el 94,11% (16/17) presentó una mala respuesta clínica. Por ello, podemos concluir a raíz de estos datos que cuando el paciente presenta anticuerpos antifármaco su respuesta va a ser, en casi todas las ocasiones, clínicamente deficiente, precisando en gran parte de estas situaciones un *cycling* o *switching* en la terapia, si ya ha desarrollado un número importante de anticuerpos en la fase de mantenimiento. Aunque también, para los pacientes que desarrollan anticuerpos antifármaco, una opción terapéutica viable es la intensificación del tratamiento (aumentando dosis o disminuyendo el intervalo entre dosis). Si bien es cierto que esta terapia puede llegar a reducir el número de anticuerpos circulantes contra los fármacos, se ha demostrado que lo más eficiente en estos casos es realizar un cambio en la terapia, puesto que aproximadamente en un 70% de los pacientes no surte efecto esta intensificación(63,64).

Esta diferencia que hemos hallado entre los grupos de pacientes con anticuerpos positivos o negativos y ser respondedor o no a tratamiento ha demostrado ser estadísticamente significativa (tabla 17; $p < 0,000$). Esta asociación se comprobó también por separado en los distintos grupos de tratamiento, de forma análoga a los niveles de fármaco, obteniendo que en el grupo de tratamiento de infliximab, la presencia de anticuerpos positivos era del 72,7% donde ocho de cada nueve pacientes eran no respondedores; para el adalimumab, la presencia de anticuerpos sucedió con una frecuencia del 44,4%, donde los ocho pacientes totales de ese grupo eran no respondedores. En ambos grupos, la

significación estadística fue menor que 0,05 por lo que es significativa. Con respecto a etanercept, no se pudo llevar a cabo el mismo análisis porque los anticuerpos fueron negativos en el 100% de los casos estudiados, al ser el grupo “nivel de antifármaco” negativo en todos los casos, se entiende como una constante y no se puede llevar a cabo la significación. Igual de importante es observar que todos los pacientes no desarrollaron niveles de anticuerpos anti etanercept. Estos resultados en los anticuerpos antifármaco tienen coherencia con lo que cabría esperar de cada uno de los fármacos atendiendo a su naturaleza y estructura bioquímica. Infiximab es un anticuerpo quimérico murino con una fracción del 25% perteneciente a especie murina, mientras que adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano. Debido a dichas características, es congruente con el razonamiento basado en la evidencia teórica, ya que un anticuerpo con fracción quimérica va a desarrollar más inmunogenicidad que un anticuerpo que es 100% humano, lo que explica por qué es más frecuente presentar anticuerpos en el grupo de infiximab que en el de adalimumab. Con respecto a etanercept, hay que entender que no es un anticuerpo monoclonal, sino una proteína de fusión humana que recoge la FC de IgG 1 y el receptor soluble p75 del TNF, por lo que cabría esperar que no desarrolle apenas anticuerpos, así como hemos visto en nuestro estudio y como afirma la bibliografía actual, en la que en muchos estudios con etanercept (tanto *Enbrel*® como biosimilares), la inmunogenicidad siempre es baja y en muchos casos el porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos contra etanercept es cero(65–67).

Como ya se ha comentado en el apartado de resultados, durante el análisis de los resultados, se han planteado dudas sobre si existen posibles interacciones medicamentosas con metotrexato y el desarrollo de niveles de fármaco y de antifármaco. De los resultados obtenidos vemos que hay diferencias significativas estadísticamente entre los niveles de antifármaco en infiximab y presentar metotrexato concomitante y de los niveles de adalimumab y presentar metotrexato concomitante. Estos resultados coinciden con datos presentados en la misma ficha técnica de *Remicade*® y *Humira*® y como hemos establecido en las características de cada uno durante el marco teórico y es que la administración concomitante de metotrexato concomitante con estos fármacos disminuye la aparición de anticuerpos antifármaco y eleva los niveles de fármaco en plasma. En la revisión de la bibliografía actual, se encuentra que este hecho se cumple y que este efecto es menos consistente en adalimumab frente a infiximab, aunque los datos son heterogéneos y algunos estudios muestran lo contrario (68–71). Con respecto a los resultados de nuestro estudio, de los pacientes con niveles altos de infiximab (>8 µg/mL) el 25% tomaba metotrexato, de

estos pacientes, los que tomaban metotrexato e infliximab, solo el 7% (1/13) llegó a producir anticuerpos antifármaco. Para adalimumab, los que presentaron niveles elevados ($>8 \mu\text{g/mL}$), el 66,6% tomaba metotrexato concomitante, y del total de los que tomaban metotrexato, un 10% (2/20) produjeron anticuerpos contra adalimumab. Con esto vamos que hay concordancia con la bibliografía, produciéndose menor cantidad de anticuerpos en pacientes que toman metotrexato, y encontrando (en nuestra muestra) mayores niveles de fármaco entre los pacientes que toman adalimumab y metotrexato de forma simultánea, no siendo así para infliximab. Para el caso de etanercept, el 46,93% de los pacientes que tiene valores altos de etanercept ($>3 \mu\text{g/mL}$) está en tratamiento concomitante con metotrexato, y de todos los pacientes que toman metotrexato ninguno presentó nivel de anticuerpos, aunque estas diferencias no demostraron ser estadísticamente significativas ($p=0,177$ y $p=0,380$ respectivamente).

Aunque en nuestra muestra parece que prácticamente la mitad de los pacientes con niveles elevados están en tratamiento con metotrexato, en la bibliografía actual encontramos estudios que afirman que no existe relación entre los niveles de etanercept y la administración de metotrexato(72). Además, hay disparidad de opiniones con respecto a la eficacia aumentada de la administración concomitante, encontrando estudios que no hallan diferencias en eficacia y otros que apoyan el uso concomitante(73–75). Con respecto al resultado de nuestro estudio podemos afirmar que las diferencias significativas de niveles de fármaco y antifármaco se dan en el grupo de tratamiento de infliximab y adalimumab, pero no de etanercept.

Finalmente, pero sin que su mención tardía implique una merma en su peso conceptual, resulta imprescindible abordar, con la misma profundidad, el análisis realizado sobre la comparativa entre las variables. Sin embargo, para poder establecer realmente una correlación se han de llevar a cabo los coeficientes adecuados y para ello hemos relacionado las variables no paramétricas de DAS28 como indicador de actividad inflamatoria de AR y los niveles de fármaco de infliximab, adalimumab y etanercept. El resultado global da como coeficiente correlación $-0,421$, arrojando una interpretación prácticamente neutra o de correlación débilmente positiva, que rivaliza con la interpretación de resultados anteriores y estudios de eficacia. Es por ello que supusimos que podía deberse a que entre los grupos de tratamiento existía alguno que estaba empobreciendo el resultado de correlación, por lo que se realizó la correlación por separado en los distintos grupos de tratamiento, entendiendo

que, la idoneidad de emplear TDM en anti-TNF- α iba a depender del fármaco al que hiciéramos mención y no al conjunto de los mismos.

Como resultado del análisis realizado, motivado por la reflexión anterior, hemos obtenido que la correlación de etanercept con sus niveles es de -0.261 con un p valor significativo, por lo que concluimos que no existe en estos momentos una correlación claramente positiva o negativa. Esto está en sintonía con algunos estudios recientes que establecen que para etanercept, el intervalo terapéutico establecido no es de mucha utilidad para el manejo de pacientes con artritis reumatoide, pero no se puede excluir el uso de niveles de etanercept en situaciones específicas para el manejo de pacientes cuando queremos reducir dosis o espaciar las administraciones(76). Esto obligaría a realizar un estudio prospectivo exhaustivo que estableciera si el nuevo intervalo propuesto sería de mayor utilidad en el manejo de los pacientes con AR con etanercept en el futuro.

Para el caso de infliximab y adalimumab se obtenido una correlación de DAS28 con niveles de fármaco de -0,615 y 0,680. Esta asociación implica que, tal y como se puede ver de forma visual en los gráficos 3 y 4 (diagramas de dispersión para DAS28 y niveles de fármaco para infliximab y adalimumab respectivamente), existe una relación inversamente proporcional del nivel de DAS28 y el nivel de fármaco, de tal forma que, a mayor nivel de fármaco, menor nivel de DAS28 (menor nivel de actividad de la enfermedad). Es por ello por lo que podemos afirmar que existe una correlación entre dichas variables, y dicha correlación es moderadamente fuerte. En conclusión, los niveles de fármaco de infliximab y adalimumab se relacionan con la actividad de la AR y son útiles para su manejo, como también defendían algunos autores de la bibliografía(77,78), frente a autores que encontraban que no existía relación o que no era necesario por priorizar únicamente parámetros clínicos (43).

Para proporcionar una interpretación más matizada y rigurosa de los datos y asegurar que no se omitan factores clave que puedan modificar la comprensión global del fenómeno en cuestión, es esencial llevar a cabo una consideración adicional, tomando en cuenta posibles elementos intervinientes que hayan quedado fuera del alcance inicial. Creemos necesario matizar que la diferencia de resultados en los diversos estudios que miden niveles de fármacos o antifármacos en sangre son heterogéneos, no solo por las diferentes metodologías de análisis, sino también por las características de la población. Por otra parte, haciendo alusión a las posibles causas de interindividualidad en la respuesta a fármacos, a parte de la dieta, el

clima y otros factores externos, tenemos que ahondar en la posibilidad de que, para unas circunstancias prácticamente idénticas entre dos individuos, existe la posibilidad de que estas diferencias se deban a factores genéticos. Estos factores pueden condicionar la respuesta a fármacos, modificando los parámetros farmacocinéticos establecidos para las diferentes moléculas observadas en los estudios, conformando así un espectro de posibilidades fenotípicas de los pacientes que engloben a personas que metabolizan lentamente un fármaco y retrasan su eliminación pudiendo resultar en concentraciones inesperadamente elevadas. Por el contrario, podemos encontrar ciertos organismos que, con base genética diferente a la normal o a la estudiada en los ensayos clínicos, puedan alterar la excreción haciendo que el fármaco sea eliminado a una velocidad tal que comprometa la estadía del mismo en el organismo, causando una posible falta de eficacia.

Todos estos factores de base genética se pueden intentar analizar mediante genotipación de las zonas específicas del genoma que afectan a la codificación de proteínas enzimáticas. Ya que estas serán responsables de los distintos pasos metabólicos que sufrirá el medicamento hasta su eliminación. Con el conocimiento del genotipo y una serie de estudios metabólicos para poder establecer su significación real, podremos intuir o prever la respuesta del organismo, es decir, su fenotipo. La parte de la farmacología que estudia estos fenómenos se conoce como farmacogenética y hemos de tener en cuenta la posible farmacogenética de los medicamentos que hemos revisado y estudiado en el presente documento para poder conocer las posibles causas de la variabilidad interpersonal de pacientes(79).

En este sentido, hemos de comprobar en primer lugar la ficha técnica del medicamento, para evidenciar si existe alguna recomendación expresa sobre genotipar algún gen en concreto. En el caso de los tres fármacos anti-TNF- α presentes en nuestro estudio, esto no sucede. Tampoco encontramos guías clínicas en consorcios internacionales como *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®)* o *The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPGW)*. Por tanto, será necesario buscar en la bibliografía si existe alguna mutación descrita. Estas mutaciones normalmente suelen ser de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism* o *SNP*). Son una variación genética muy frecuente que ocurre cuando un solo nucleótido en la secuencia de ADN de una persona es diferente de la secuencia estándar o de referencia (*wild type*), y pueden hallarse en partes del genoma que no codifican proteínas, pero también pueden ocurrir en regiones que codifican proteínas, lo que puede afectar la función de las mismas. El único *SNP* actualmente estudiado que supera el grado

de evidencia 3 del *scoring system* del sistema de evaluación de variantes con anotaciones clínicas(80), es el *reference SNP (rs)*1800629, correspondiente al gen del TNF, para el etanercept, con un nivel de evidencia 2B. Dicha mutación condicionaría la respuesta a etanercept en función de un genotipo alterado, donde los pacientes con un diplotipo AG o GG, han demostrado tener una respuesta mayor que un paciente cuyo diplotipo es AA. Además, el diplotipo GG tiene pacientes que responden mejor que los pacientes AG. Esta conclusión se ha obtenido a raíz de los estudios de farmacogenética que han relacionado la mutación con la eficacia para etanercept en los distintos grupos genotípicos(81–86). Serían necesarios estudios prospectivos en este sentido para calcular cuál es la prevalencia de esta mutación en nuestra población y cómo ha afectado a nuestros resultados.

Considerando la complejidad intrínseca del asunto tratado, se vuelve crucial extender el análisis a una dimensión adicional que posibilite una comprensión sobre la farmacogenética, no solo en los fármacos anti-TNF- α , sino en cualquier esfera de tratamiento. Cuando realizamos un análisis farmacogenético, estudiamos el genotipo del paciente, que tras una inferencia sustentada en estudios como los que hemos mencionado con anterioridad, lo relacionamos con un determinado fenotipo, en base al cual realizaremos recomendaciones y consejos de tratamiento. Pero el estado metabólico del paciente también depende de sus patologías y tratamientos concomitantes. Tanto es así, que un paciente con un genotipo normal, podría presentar un fenotipo alterado para un citocromo hepático determinado, debido a que el paciente tome muchos inhibidores para esa vía metabólica o presente una patología de base que lo condicione a este fenómeno. Cuando el paciente toma el fenotipo alterado para un genotipo normal se le conoce como fenocopia, y hay que atender a estas situaciones para obtener una visión holística de las posibilidades metabólicas para poder dar recomendaciones lo más certeras posibles y acercarnos así a una auténtica medicina personalizada de precisión.

7. CONCLUSIONES

Primera.

La sensibilidad actual de los rangos terapéuticos de infliximab, adalimumab y etanercept para los pacientes de nuestra muestra son bajos para el estándar establecido, siendo la misma 46%, 29% y 25% respectivamente para cada uno de los fármacos. Por lo tanto, establecemos que los rangos terapéuticos pueden optimizarse para el ámbito de los pacientes de nuestra muestra, ampliándose la sensibilidad al 61% para infliximab y adalimumab y a un 75% para etanercept. Los rangos propuestos que aumentan la sensibilidad son los siguientes:

- infliximab: 1-8 µg/mL.
- adalimumab: 2-10 µg/mL.
- etanercept: 1-5 µg/mL.

Segunda.

Existe una correlación moderadamente fuerte entre los niveles de fármaco y la actividad de la artritis reumatoide (medida por DAS28) para los grupos de infliximab y adalimumab, no encontrándose esta asociación para el grupo de etanercept. En base a este hecho, podemos afirmar que la monitorización terapéutica farmacológica de infliximab y adalimumab es útil para optimizar el manejo farmacológico de la artritis reumatoide, encontrando mayor actividad de enfermedad en los pacientes con niveles bajos de fármaco en sangre.

Tercera.

Los niveles de anticuerpo antifármaco fueron mayores en el grupo infliximab, seguido del grupo de adalimumab, con una ausencia de pacientes con anticuerpo antifármaco en el grupo de etanercept. Todo esto relacionado con la inmunogenicidad característica e inherente a cada fármaco por sus características estructurales y bioquímicas. Además, hemos podido comprobar que presentar anticuerpos antifármaco positivos es indicativo de presentar una mala respuesta clínica para infliximab y adalimumab en artritis reumatoide, no habiendo podido establecer esta relación con etanercept al no encontrar casos con anticuerpos frente a etanercept en nuestra muestra.

Cuarta.

Con respecto a los factores de riesgo que condicionan la respuesta al tratamiento farmacológico hemos demostrado que el sobrepeso ($IMC > 25$) condiciona el tratamiento de la artritis reumatoide, haciendo que los pacientes tengan mayor actividad inflamatoria. Por lo que establecemos que el manejo del peso puede favorecer la respuesta al tratamiento farmacológico. Además, la presencia de hábito tabáquico se presenta como un agente etiológico y adicionalmente, como un factor determinante en la respuesta al tratamiento con biológicos, haciendo que los pacientes que presentan hábito tabáquico respondan peor a los fármacos que los pacientes no fumadores.

Quinta.

En el presente estudio se ha podido comprobar que el tratamiento concomitante con metotrexato influye en la respuesta al tratamiento anti-TNF- α . Metotrexato ha aumentado los niveles de fármaco en el caso de infliximab y disminuye la aparición de anticuerpos anti adalimumab. En ambos casos de forma estadísticamente significativa y relacionado con una mejor tasa de respuesta al tratamiento. Por contrapartida, en el grupo de etanercept, no se ha hallado que la administración de metotrexato modifique significativamente los valores de fármaco ni los valores de anti fármaco.

Sexta.

Son necesarios más estudios con pacientes en tratamiento con artritis reumatoide para obtener niveles en distintas fases del tratamiento y con un seguimiento activo que recoja posibles reacciones adversas relacionadas con niveles aumentados de fármaco para conseguir optimizar el rango superior del intervalo terapéutico y poder recomendar intensificación de biológicos con mayor certeza y seguridad.

8. IMPLICACIONES ÉTICO-LEGALES

El presente trabajo es un estudio retrospectivo de investigación biomédica, por lo que se seguirán las directrices de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013) sobre recomendaciones éticas internacionales y la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica.

Debido al necesario acceso a historias clínicas se cumplirán las directrices de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. Se llevarán a cabo las instrucciones para la ordenación del acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del sistema sanitario público de Andalucía con fines de investigación e innovación por las entidades dependientes de la consejería de salud y familias (correspondiente a la Resolución Conjunta 1/2021 de la Secretaría General de Investigación, desarrollo e innovación en salud de la Consejería de Salud y Familias y de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud por la que se aprueban instrucciones para la ordenación del acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del sistema sanitario público de Andalucía con fines de investigación e innovación por las entidades dependientes de la consejería de salud y familias). Presentando también el anexo 2 de dicha resolución a cumplimentar por el responsable del estudio para la solicitud del acceso a esos datos con fines de investigación.

Se ha solicitado al Hospital Universitario de Puerto Real, al Servicio de Documentación Clínica, la realización de una base de datos seudonimizada, de tal forma que no sea posible la reidentificación de pacientes por parte del equipo investigador, en base a lo dispuesto por la D.A. 17ª de la Ley 3/2018, por el que se podrá acceder a los datos de salud una vez estén seudonimizados, siempre que sea realizada por terceros, independientes del equipo investigador (separación técnica y funcional), con el compromiso expreso de estos últimos de confidencialidad y de adoptar las medidas de seguridad necesarias para evitar la reidentificación, firmado dicho documento por el jefe de la Unidad de Documentación Clínica del Hospital Universitario Puerto Real.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA) a fecha del 30 de mayo de 2023 (Acta 05/2023) (anexo 3.).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):181-193. doi: 10.1002/art.41417.
2. SER: Sociedad Española de Reumatología. GUIPAR'19. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide [Internet]. Madrid: SER; 2019 [citado el 16 de sep de 2022]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
3. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep* 10, 21551 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76511-6>.
4. Mcinnes IB. Erratum: Departament of error. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38.
5. Webster AP, Plant D, Ecker S, Zufferey F, Bell JT, Feber A, et al. Increased DNA methylation variability in rheumatoid arthritis-discordant monozygotic twins. *Genome Med.* 2018;10(1).
6. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. Vol. 110, *Journal of Autoimmunity.* 2020.
7. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. Vol. 44, *Seminars in Immunopathology.* 2022.
8. Sánchez-Campamà J, Nagra NS, Pineda-Moncusí M, Prats-Urbe A, Prieto-Alhambra D. The association between smoking and the development of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Reumatol Clin.* 2021;17(10).
9. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. Vol. 11, *Frontiers in Immunology.* 2021.
10. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: Can diet influence disease development and clinical manifestations? Vol. 12, *Nutrients.* 2020.
11. Cutolo M, Soldano S, Sulli A, Smith V, Gotelli E. Influence of Seasonal Vitamin D Changes on Clinical Manifestations of Rheumatoid Arthritis and Systemic Sclerosis. Vol. 12, *Frontiers in Immunology.* 2021.
12. Kronzer VL, Davis JM. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. Vol. 23, *Current Rheumatology Reports.* 2021.
13. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Vol. 9, *Cells.* 2020.
14. Cassotta M, Pistollato F, Battino M. Rheumatoid arthritis research in the 21st century: Limitations of traditional models, new technologies, and opportunities for a human biology-based approach. *ALTEX.* 2020;37(2).
15. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- α) in autoimmune disease and current tnf- α inhibitors in therapeutics. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* 2021.
16. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6).

17. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. Vol. 10, Cells. 2021.
18. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34.
19. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Carmona L, Dolores Ruiz-Montesinos M, Ballina J, Navarro-Sarabia F. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: A comparison between time trade-off and the EuroQol. Arthritis Care Res (Hoboken). 2006 Oct 15;55(5):751–6.
20. Salaffi F, Gutierrez M, Carotti M. Ultrasound versus conventional radiography in the assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(SUPPL.80).
21. Wouters F, Matthijssen XME, Boeters DM, Ten Brinck RM, Van Der Helm-Van Mil AHM, Niemantsverdriet E. Do magnetic resonance imaging-detected erosions predict progression to rheumatoid arthritis in patients presenting with clinically suspect arthralgia? A longitudinal study. Scand J Rheumatol. 2020;49(6).
22. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: Possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(5 SUPPL. 31).
23. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2022;82(1).
24. Molendijk M, Hazes JMW, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: What is the current status of understanding RA pathogenesis? Vol. 4, RMD Open. 2018.
25. Meehan GR, Thomas R, Khabouri S Al, Wehr P, Hilken CMU, Wraith DC, et al. Preclinical models of arthritis for studying immunotherapy and immune tolerance. Vol. 80, Annals of the Rheumatic Diseases. 2021.
26. Costenbader KH, Diiorio M, Chu SH, Cui J, Sparks JA, Lu B, et al. Circulating blood metabolite trajectories and risk of rheumatoid arthritis among military personnel in the Department of Defense Biorepository. Ann Rheum Dis. 2021;80(8).
27. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (United Kingdom). 2012;51(SUPPL. 6).
28. Rodriguez Cumplido D, Asensio Ostos C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. Aten Primaria. 2018;50(6).
29. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. Vol. 15, Expert Review of Clinical Immunology. 2019.
30. Patel R, Velichety M, Patel A, Amarna M, Chirculescu C. Tofacitinib – Boon or a bane? Chest. 2021;160(4).
31. Emi Aikawa N, De Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. Vol. 38, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2010.

32. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, Van Kuijk AWR, Rispen T, Wolbink G, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12).
33. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. AEMPS-CIMA. Ficha técnica REMICADE 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet] Madrid: AEMPS; 2009 [citado el 26 de ene de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html.
34. Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K, Mitchell PD, Stern JB, Butler MC, et al. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2).
35. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. AEMPS-CIMA. Ficha técnica HUMIRA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet] Madrid: AEMPS; 2003 [citado el 26 de ene de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256022/FT_103256022.html.
36. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2).
37. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. AEMPS-CIMA. Ficha técnica ENBREL 25 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet] Madrid: AEMPS; 2009 [citado el 26 de ene de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/199126023/FT_199126023.html.
38. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8).
39. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger Ø, Bjørlykke KH, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(23).
40. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, Van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during longterm follow-up. *JAMA*. 2011;305(14).
41. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Van Der Kleij D, Aarden L, Rispen T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: The concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3).
42. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1).
43. Meriño-Ibarra E, Manero Ruíz FJ. Anti-TNF α Drug Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Reumatol Clin*. 2022;18(8).
44. Krieckaert CLM, Van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Mélédo G, Balsa A, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;82(1).

45. Hospital Universitario Puerto Real. 2021. Población de referencia. 2021. [Internet] [citado el 10 de oct de 2022]. Disponible en: <https://hospitalpuertoreal.es/entrada-blog/poblacion-de-referencia>.
46. Lim Y, Zhong JH, Zhou XF. Development of mature BDNF-specific sandwich ELISA. *J Neurochem*. 2015;134(1).
47. Alcaide L, Torralba AI, Eusamio Serre J, García Cotarelo C, Loza E, Sivera F. Estado, control, impacto y manejo actual de la artritis reumatoide según los pacientes: encuesta nacional AR 2020. *Reumatol Clin*. 2022 Mar;18(3):177–83.
48. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3).
49. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and Other Female Reproductive Risk Factors Are Not Strongly Associated With the Development of Rheumatoid Arthritis in Elderly Women. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33(2).
50. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: Results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2).
51. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, Smolik I, Hart D, Bernstein CN, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *Journal of Rheumatology*. 2012;39(12).
52. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M, López-Villanueva RF, May-Kim S, Martínez-Vargas L, et al. Asociación entre sobrepeso/obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2020;16(6).
53. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology*. 2008;47(6).
54. Söderlin MK, Petersson IF, Bergman S, Svensson B. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: Experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(4).
55. Wessels JAM, Van Der Kooij SM, Le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6).
56. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the epidemiological investigation of rheumatoid arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1).
57. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF- α agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2010;16(1).
58. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(6).

59. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2006;45(12).
60. Lühning S, Buljubasich D. Tabaco y artritis reumatoidea: Un área donde es imprescindible intervenir. *Research Gate*. 2018;(May).
61. Avila MH, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1990;1(4).
62. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*. 1987;35(5).
63. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(4).
64. García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. Anti-tumor necrosis factor drug therapy: The usefulness of monitoring drug levels and anti-drug antibodies in clinical practice. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2016;147(9).
65. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(4).
66. Bae SC, Kim J, Choe JY, Park W, Lee SH, Park YB, et al. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: The HERA study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1).
67. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1).
68. van der Kraaij G, Busard C, van den Reek J, Menting S, Musters A, Hutten B, et al. Adalimumab with Methotrexate vs. Adalimumab Monotherapy in Psoriasis: First-Year Results of a Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(9).
69. Ducourau E, Rispens T, Samain M, Dernis E, Le Guilchard F, Andras L, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open*. 2020;6(1).
70. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6).
71. Demase K, Monitto CK, Little RD, Sparrow MP. The Role of Low-Dose Oral Methotrexate in Increasing Anti-TNF Drug Levels and Reducing Immunogenicity in IBD. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. 2023.
72. Hornshøj-Sørensen C, Brock B, Tarp U, Pfeiffer-Jensen M. AB0306 The Time Window To Determine Trough Values of Etanercept Is Important in Personalized Medicine Regime Independently of Methotrexate Coadministration. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2).

73. Gallo G, Brock F, Kerkmann U, Kola B, Huizinga TWJ. Efficacy of etanercept in combination with methotrexate in moderate-to-severe rheumatoid arthritis is not dependent on methotrexate dosage. *RMD Open*. 2016;2(1).
74. Klareskog L, Van Der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410).
75. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: A randomized trial. *Mod Rheumatol*. 2010;20(6).
76. Gehin JE, Syversen SW, Warren DJ, Goll GL, Sexton J, Bolstad N, et al. Serum etanercept concentrations in relation to disease activity and treatment response assessed by ultrasound, biomarkers and clinical disease activity scores: Results from a prospective observational study of patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(3).
77. Rosas J, Martín-López M, Otón T, Balsa A, Calvo-Alén J, Sanmartí R, et al. Aspectos prácticos de la medición de los niveles de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco en artritis reumatoide y espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2020;16(5).
78. Elberdín Pazos L, Outeda Macías M, Salvador Garrido P, Martín Herranz MI. La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF. Vol. 38, *Farmacia Hospitalaria*. 2014.
79. McDermott JH, Newman W. Introduction to pharmacogenetics. Vol. 61, *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2023.
80. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3).
81. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, Barton A, Worthington J, Isaacs JD, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*. 2008;17(22).
82. Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D, et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor α gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2007;57(8).
83. Seitz M, Wirthmüller U, Möller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor- gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology*. 2007 Jan 1;46(1):93–6.
84. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, Ernestam S, Cederholm T, Lundkvist I, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):526–9.
85. Zeng Z, Duan Z, Zhang T, Wang S, Li G, Gao J, et al. Association between tumor necrosis factor- α (TNF- α) promoter -308 G/A and response to TNF- α blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2013 May 4;23(3):489–95.
86. O’Rielly DD, Roslin NM, Beyene J, Pope A, Rahman P. TNF- α -308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF- α blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2009 Jun 14;9(3):161–7.

ANEXOS

ANEXO 1. RESULTADOS BASE DE DATOS

-ANEXO 1.1. RESULTADOS BASE GENERAL

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad

/STATISTICS=MEAN SUM STDDEV VARIANCE RANGE MIN MAX SEMEAN KURTOSIS SKEWNESS.

Descriptivos

Notas		
Entrada	Salida creada	26-JAN-2025 17:04:30
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
	Manejo de valores perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se trata como valores perdidos.
	Definición de perdidos	

Recursos	Casos utilizados	Se utilizan todos los datos no perdidos.
	Sintaxis	DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad
	Tiempo de procesador	/STATISTICS=MEAN SUM STDDEV VARIANCE RANGE MIN MAX
	Tiempo transcurrido	SEMEAN KURTOSIS SKEWNESS.
		00:00:00,00
		00:00:00,00

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav

Estadísticos descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Suma
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
Edad	224	51	36	87	12928
N válido (por lista)	224				

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	Varianza	Asimetría			
--	-------	---------------------	----------	-----------	--	--	--

	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Estadístico	Estadístico			
Edad	57,71	,652	9,754	95,147	,173			
N válido (por lista)								

Estadísticos descriptivos

	Asimetría	Curtosis	
	Error estándar	Estadístico	Error estándar
Edad	,163	-,090	,324
N válido (por lista)			

DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad IMC DAS28

/STATISTICS=MEAN SUM STDDEV VARIANCE RANGE MIN MAX SEMEAN KURTOSIS SKEWNESS.

Descriptivos

Notas

Salida creada		26-JAN-2025 17:05:33
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav

Manejo de valores perdidos	Conjunto de datos activo					ConjuntoDatos1							
	Filtro					<ninguno>							
	Ponderación					<ninguno>							
	Segmentar archivo					<ninguno>							
	N de filas en el archivo de datos de trabajo					224							
	Definición de perdidos					Los valores perdidos definidos por el usuario se trata como valores perdidos.							
	Casos utilizados					Se utilizan todos los datos no perdidos.							
	Sintaxis					DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad IMC DAS28 /STATISTICS=MEAN SUM STDDEV VARIANCE RANGE MIN MAX SEMEAN KURTOSIS SKEWNESS.							
	Tiempo de procesador					00:00:00,00							
	Tiempo transcurrido					00:00:00,00							

Estadísticos descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Suma								
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico								
Edad	224	51	36	87	12928								

IMC	224	20,00	21,30	41,30	6382,99								
DAS28	224	5,72	,49	6,21	746,92								
N válido (por lista)	224												

Estadísticos descriptivos

	Media		Desviación estándar	Varianza	Asimetría			
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Estadístico	Estadístico			
Edad	57,71	,652	9,754	95,147	,173			
IMC	28,4955	,25977	3,88789	15,116	,578			
DAS28	3,3345	,08261	1,23633	1,529	,464			
N válido (por lista)								

Estadísticos descriptivos

	Asimetría	Curtosis	
	Error estándar	Estadístico	Error estándar
Edad	,163	-,090	,324

IMC	,163	-,020	,324
DAS28	,163	-,688	,324
N válido (por lista)			

FRECUENCIES VARIABLES=Sexo Tabaco Antecedentes_familiares Paciente_Naive Fármaco_prescrito
/ORDER=ANALYSIS.

Frecuencias

Notas	
Salida creada	26-JAN-2025 17:06:30
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	224

Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas se basan en todos los casos con datos válidos.
	Sintaxis	FRECUENCIES VARIABLES=Sexo Tabaco Antecedentes_famliares Paciente_Naive Fármaco_prescrito /ORDER=ANALYSIS.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00

Estadísticos

	Sexo	Hábito Tabáquico	Antecedentes_famliares	Paciente_Naive	Fármaco_prescrito
N	Válido	224	224	224	224
	Perdidos	0	0	0	0

Tabla de frecuencia

Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hombre	85	37,9	37,9
	Mujer	139	62,1	100,0

Total	224	100,0	100,0	
-------	-----	-------	-------	--

Hábito Tabáquico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	141	62,9	62,9	62,9
Válido Sí	83	37,1	37,1	100,0
Total	224	100,0	100,0	

Antecedentes_familiares

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	156	69,6	69,6	69,6
Válido Sí	68	30,4	30,4	100,0
Total	224	100,0	100,0	

Paciente_Naive

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
--	------------	------------	-------------------	----------------------

Válido	No	68	30,4	30,4	30,4
	Sí	156	69,6	69,6	100,0
	Total	224	100,0	100,0	

Fármaco_prescrito					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	infiximab	35	15,6	15,6	15,6
	adalimumab	49	21,9	21,9	37,5
	etanercept	140	62,5	62,5	100,0
	Total	224	100,0	100,0	

DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad IMC DAS28
 /STATISTICS=MEAN STDDEV VARIANCE MIN MAX SEMEAN.

Descriptivos

Notas	
Salida creada	26-JAN-2025 17:11:53

Entrada	Comentarios				
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav			
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1			
	Filtro	<ninguno>			
	Ponderación	<ninguno>			
Manejo de valores perdidos	Segmentar archivo	<ninguno>			
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224			
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se trata como valores perdidos.			
Recursos	Casos utilizados	Se utilizan todos los datos no perdidos.			
	Sintaxis	DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad IMC DAS28 /STATISTICS=MEAN STDDEV VARIANCE MIN MAX SEMEAN.			
	Tiempo de procesador	00:00:00,00			
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00			

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media			
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error estándar		

Edad	224	36	87	57,71	,652		
IMC	224	21,30	41,30	28,4955	,25977		
DAS28	224	,49	6,21	3,3345	,08261		
N válido (por lista)	224						

Estadísticos descriptivos

	Desviación estándar	Varianza
	Estadístico	Estadístico
Edad	9,754	95,147
IMC	3,88789	15,116
DAS28	1,23633	1,529
N válido (por lista)		

NPAR TESTS

/K-S(NORMAL)=Edad

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas

Salida creada		26-JAN-2025 18:28:26
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
Sintaxis		NPAR TESTS /K-S(NORMAL)=Edad /MISSING ANALYSIS.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00

Número de casos permitidos^a

786432

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

			Edad
N			224
Parámetros normales ^{a,b}	Media		57,71
	Desviación estándar		9,754
	Absoluta		,042
Máximas diferencias extremas	Positivo		,042
	Negativo		-,029
	Estadístico de prueba		,042
Sig. asintótica (bilateral)			,200 ^{c,d}

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

d. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

```
EXAMINE VARIABLES=Edad IMC Nivel_fármaco Nivel_antifármaco DAS28
/PLOT BOXPLOT NPLOT
/COMPARE GROUPS
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.
```

Explorar

Notas		
	Salida creada	26-JAN-2025 18:30:53
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Entrada	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224

Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario para variables dependientes se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos se basan en casos sin valores perdidos para ninguna de la variable dependiente o factor utilizado.
Recursos	Sintaxis	EXAMINE VARIABLES=Edad IMC Nivel_fármaco Nivel_antifármaco DAS28 /PLOT BOXPLOT NPLOT /COMPARE GROUPS /STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING LISTWISE /NOTOTAL.
	Tiempo de procesador	00:00:03,98
	Tiempo transcurrido	00:00:01,59

Resumen de procesamiento de casos

	Casos		
	Válido	Perdidos	Total

	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
IMC	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
Nivel_fármaco	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
Nivel_antifármaco	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
DAS28	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%

Descriptivos

		Estadístico	Error estándar
Edad	Media	57,71	,652
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	56,43
		Límite superior	59,00
	Media recortada al 5%	57,59	
	Mediana	58,00	
	Varianza	95,147	
	Desviación estándar	9,754	

IMC	Mínimo		36	
	Máximo		87	
	Rango		51	
	Rango intercuartil		13	
	Asimetría		,173	,163
	Curtosis		-,090	,324
	Media		28,4955	,25977
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	27,9836	
		Límite superior	29,0074	
	Media recortada al 5%		28,3517	
	Mediana		27,7400	
	Varianza		15,116	
	Desviación estándar		3,88789	
	Mínimo		21,30	
	Máximo		41,30	
	Rango		20,00	

	Rango intercuartil		5,65	
	Asimetría		,578	,163
	Curtosis		-,020	,324
Nivel_fármaco	Media		3,3540	,22745
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,9058	
		Límite superior	3,8022	
	Media recortada al 5%		2,9501	
	Mediana		2,4000	
	Varianza		11,588	
	Desviación estándar		3,40413	
	Mínimo		,01	
	Máximo		17,40	
	Rango		17,39	
	Rango intercuartil		3,60	
	Asimetría		1,847	,163
	Curtosis		3,751	,324
Nivel_antifármaco	Media		10,5339	5,87827

	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-1,0501	
		Límite superior	22,1180	
	Media recortada al 5%		,5193	
	Mediana		,0000	
	Varianza		7740,099	
	Desviación estándar		87,97783	
	Mínimo		,00	
	Máximo		1280,00	
	Rango		1280,00	
	Rango intercuartil		,00	
	Asimetría		13,665	,163
	Curtosis		196,771	,324
	Media		3,3345	,08261
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	3,1717	
		Límite superior	3,4973	
DAS28	Media recortada al 5%		3,3084	

Mediana	3,0150	
Varianza	1,529	
Desviación estándar	1,23633	
Mínimo	,49	
Máximo	6,21	
Rango	5,72	
Rango intercuartil	2,02	
Asimetría	,464	,163
Curtosis	-,688	,324

Pruebas de normalidad

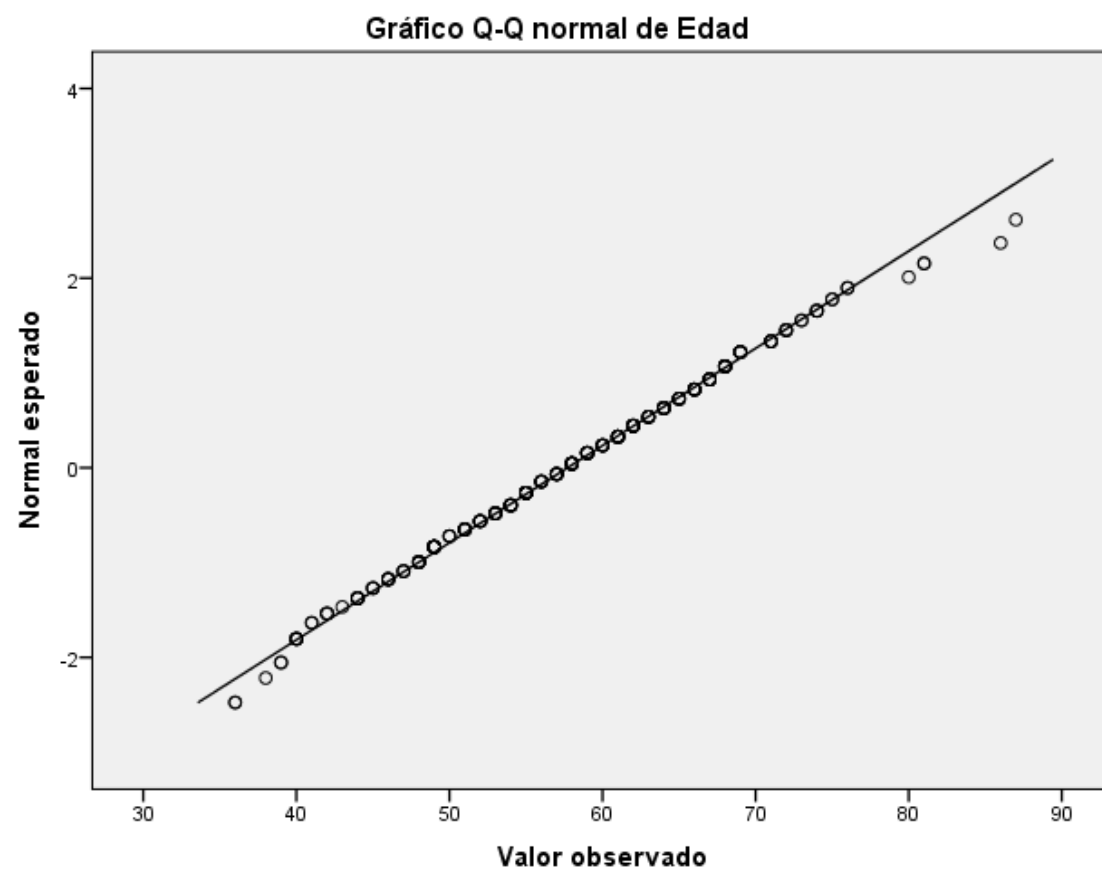
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	,042	224	,200*	,993	224	,394
IMC	,086	224	,000	,967	224	,000
Nivel_fármaco	,163	224	,000	,812	224	,000

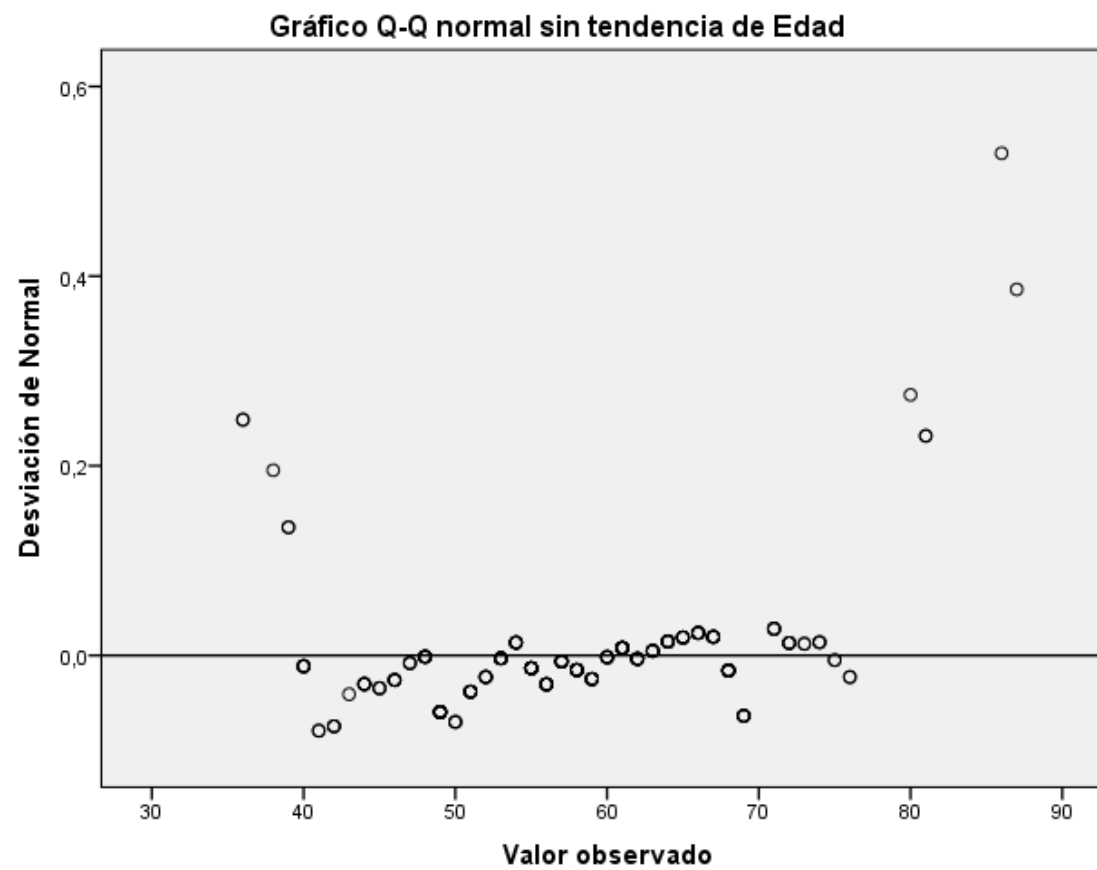
Nivel_antifármaco	,463	224	,000	,094	224	,000
DAS28	,135	224	,000	,951	224	,000

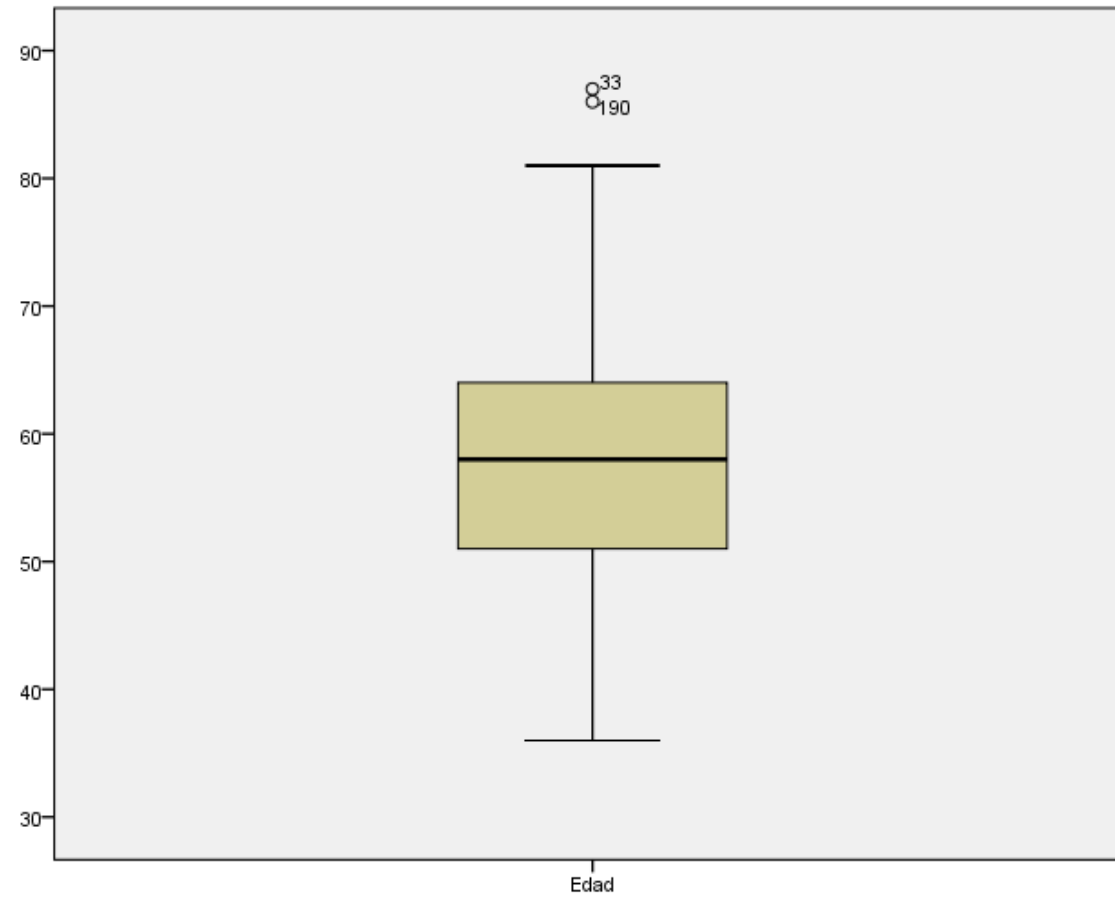
*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

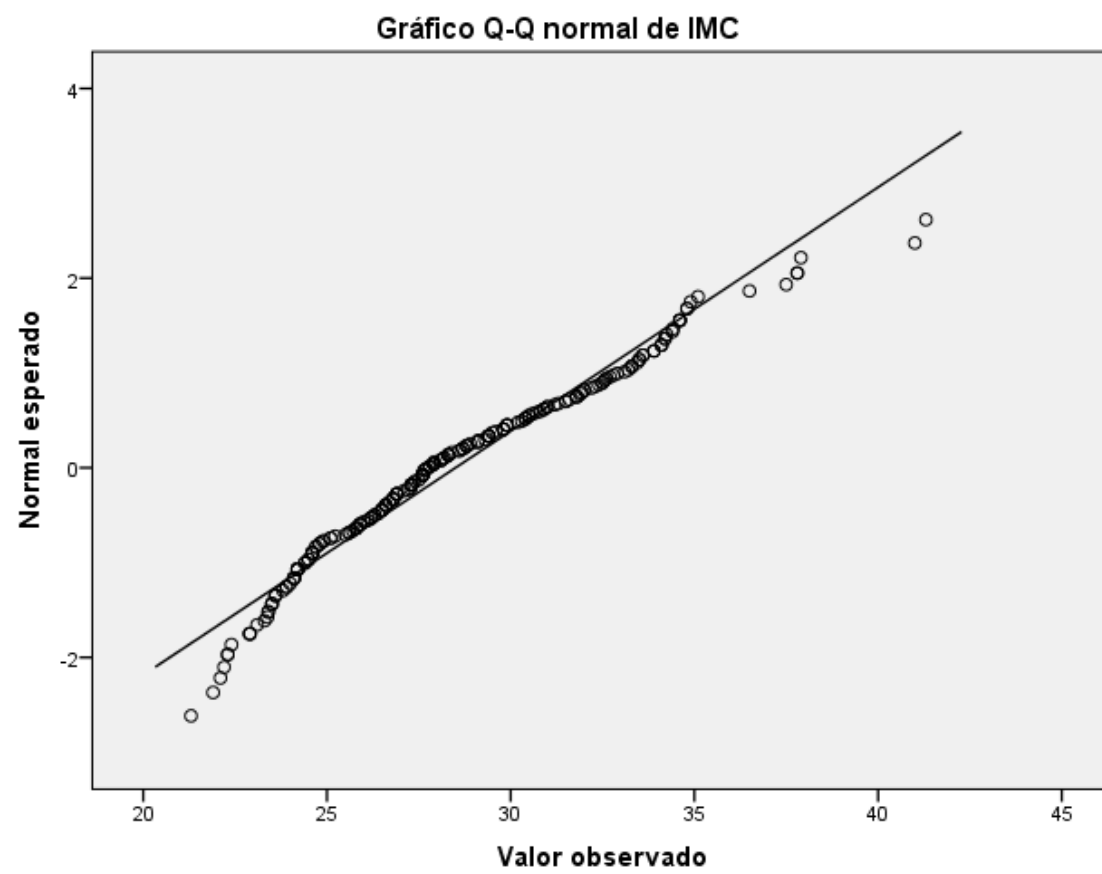
Edad

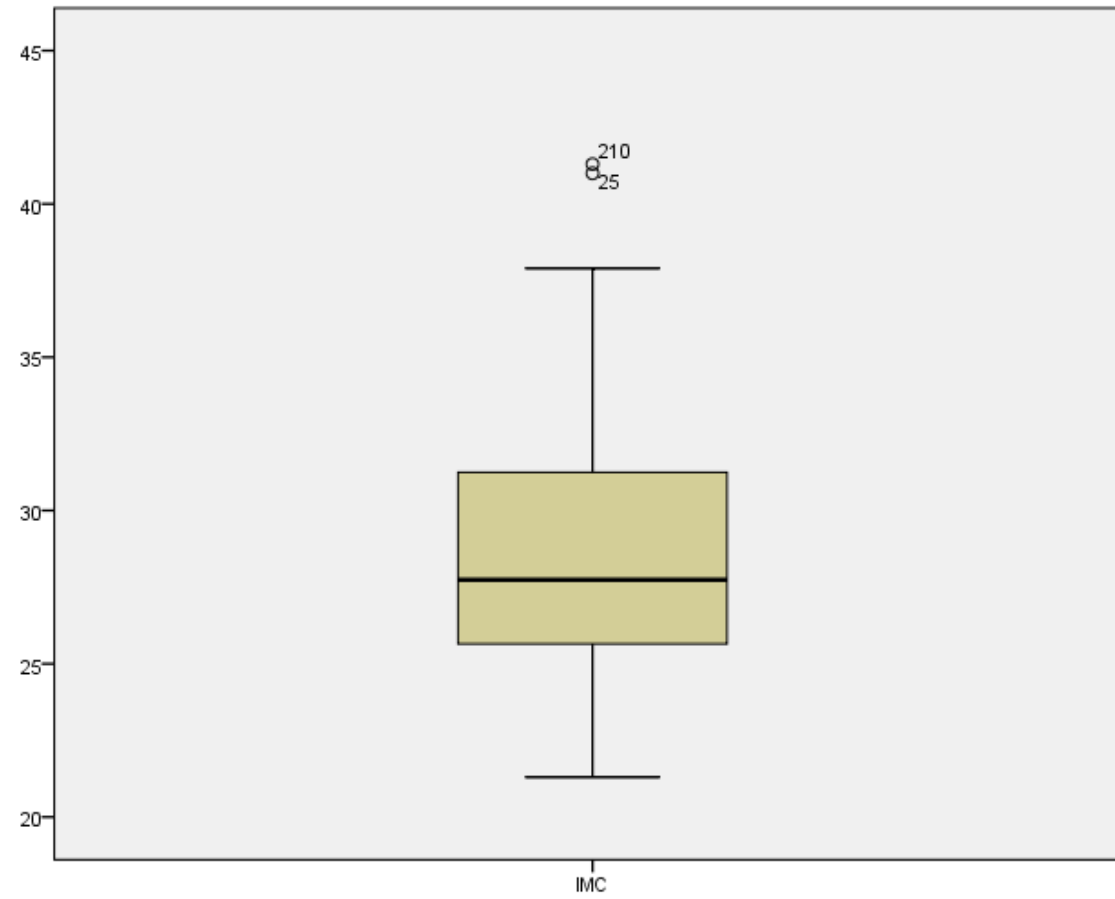




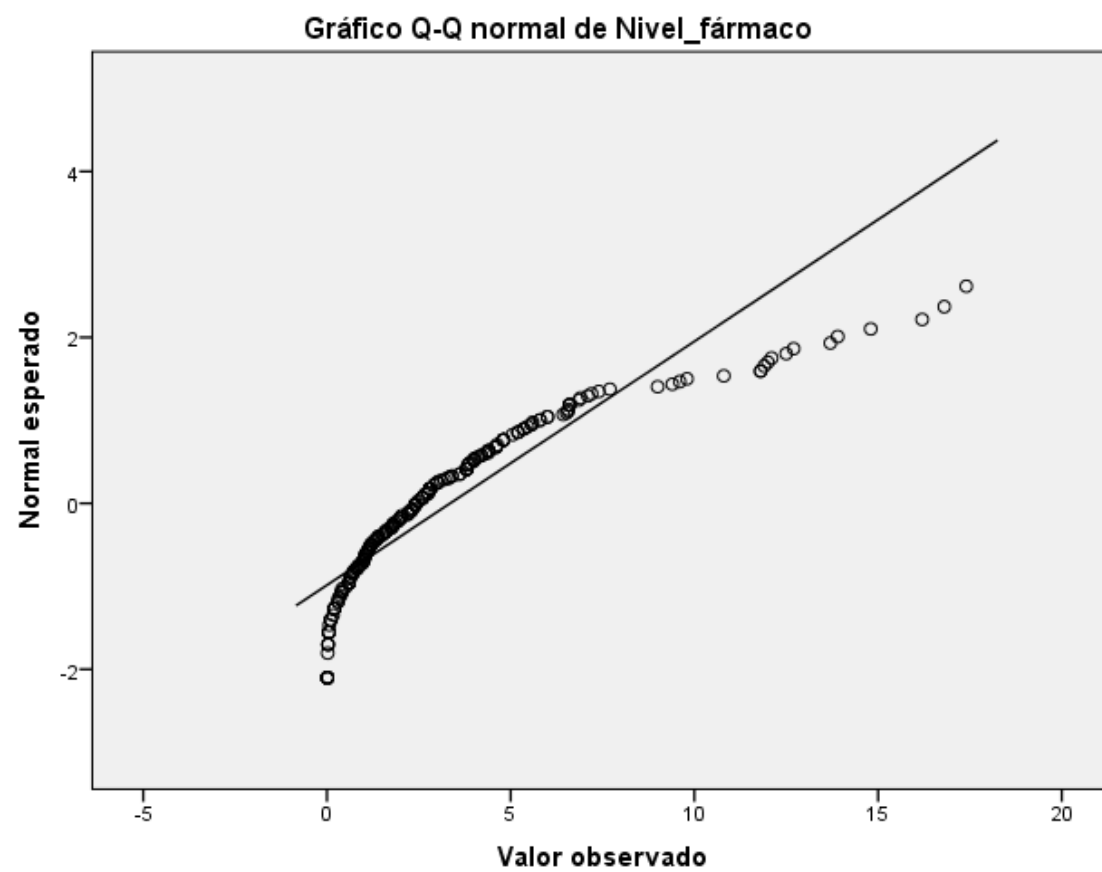


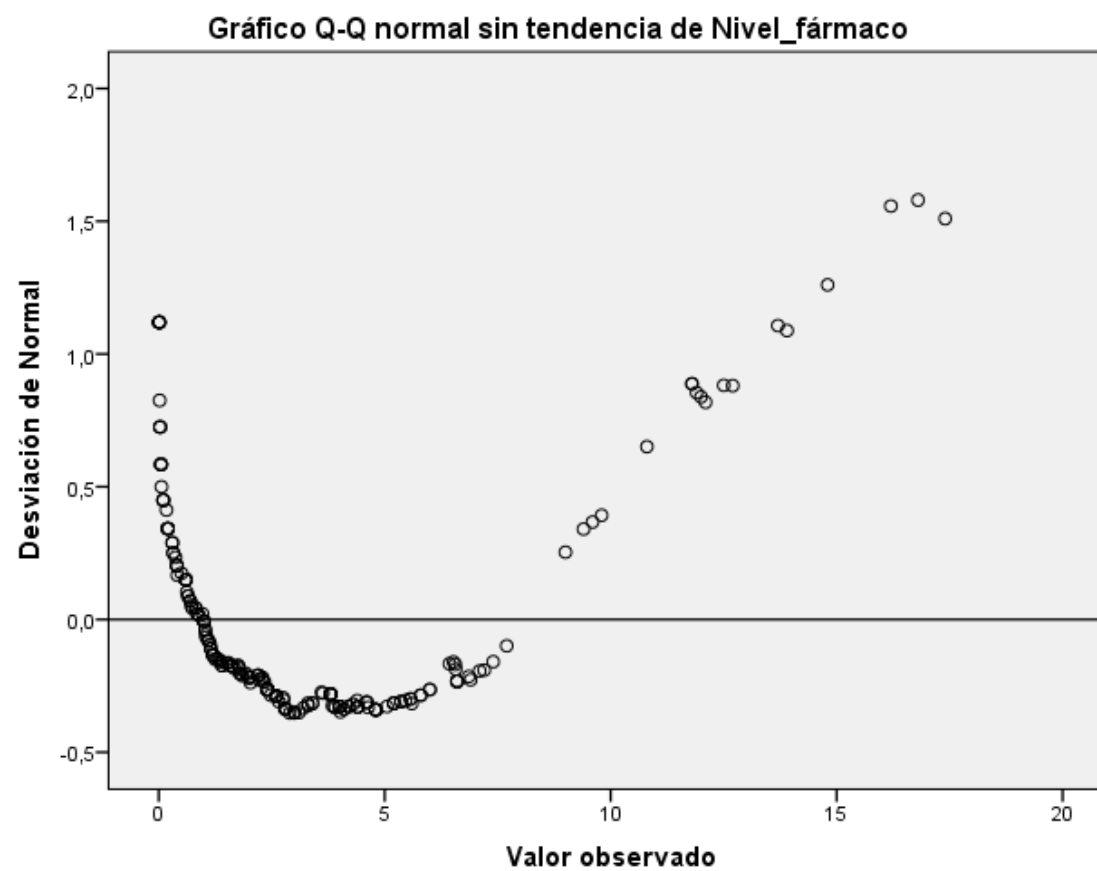
IMC

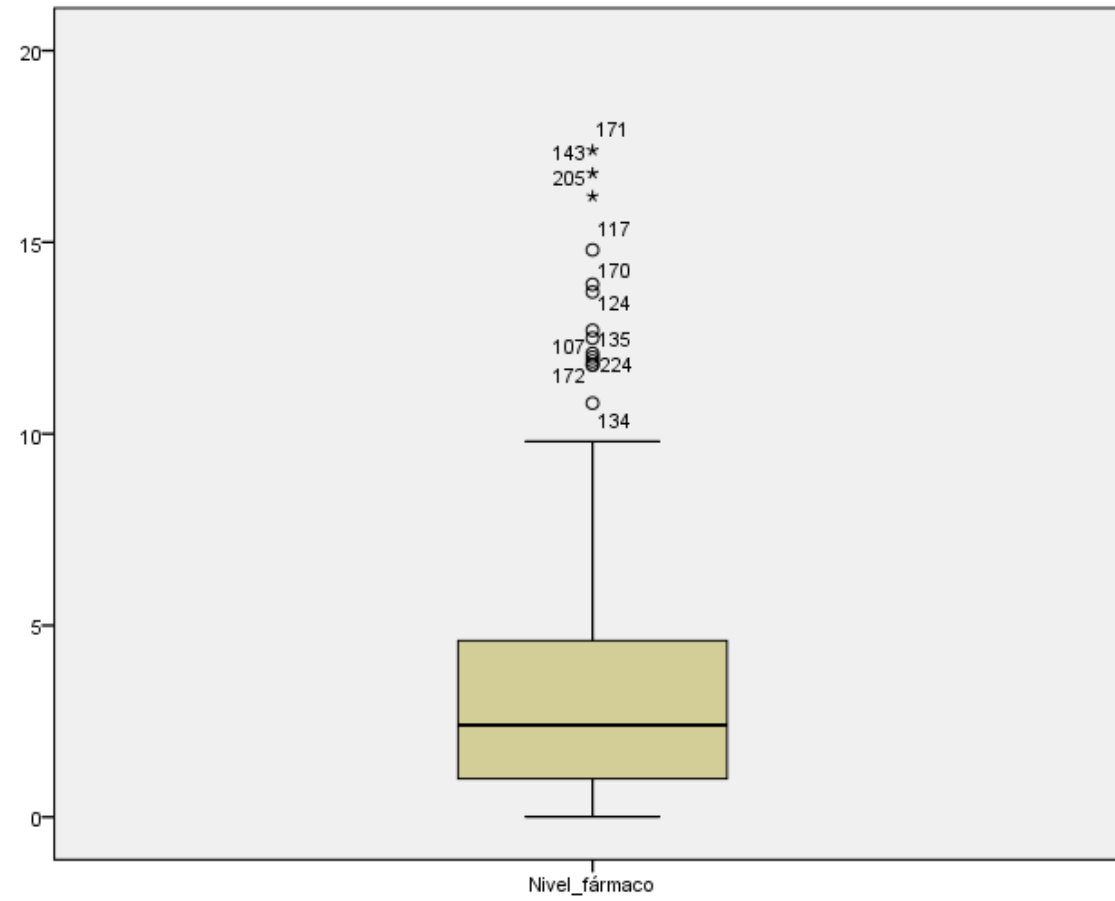




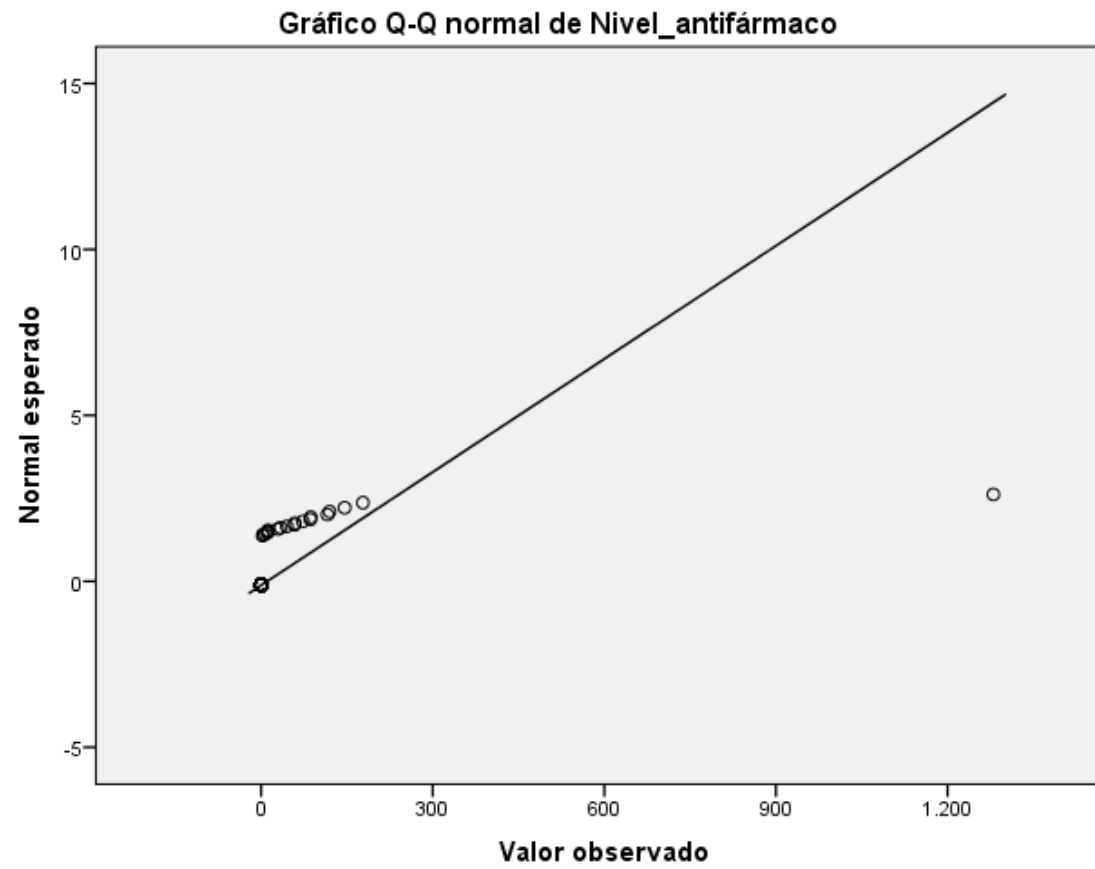
Nivel_fármaco

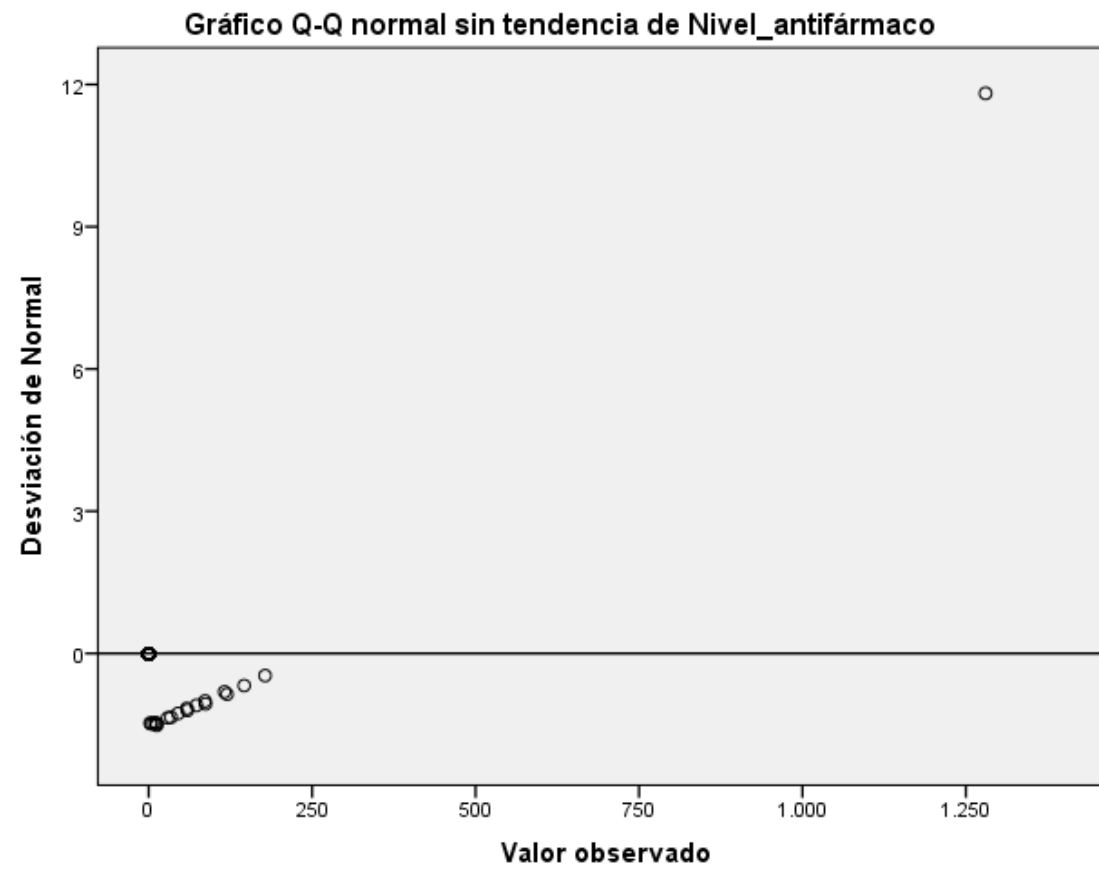


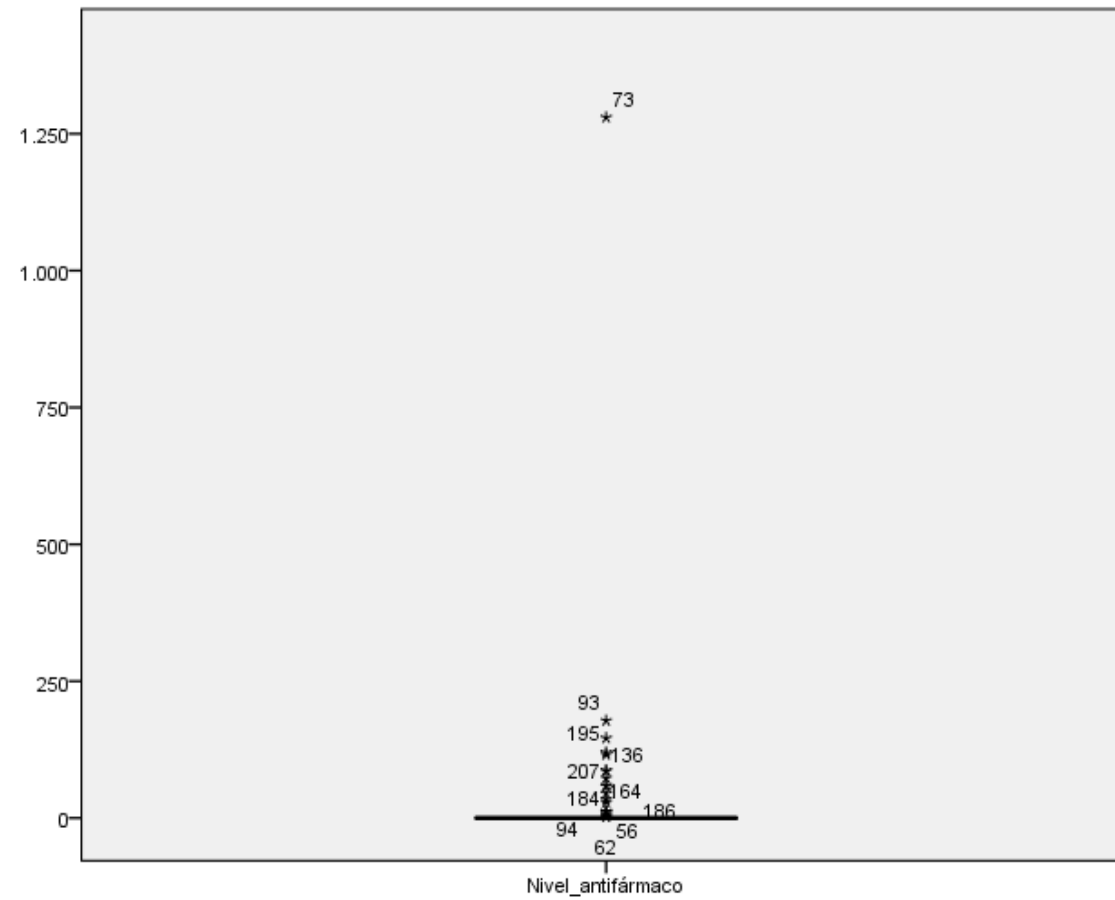




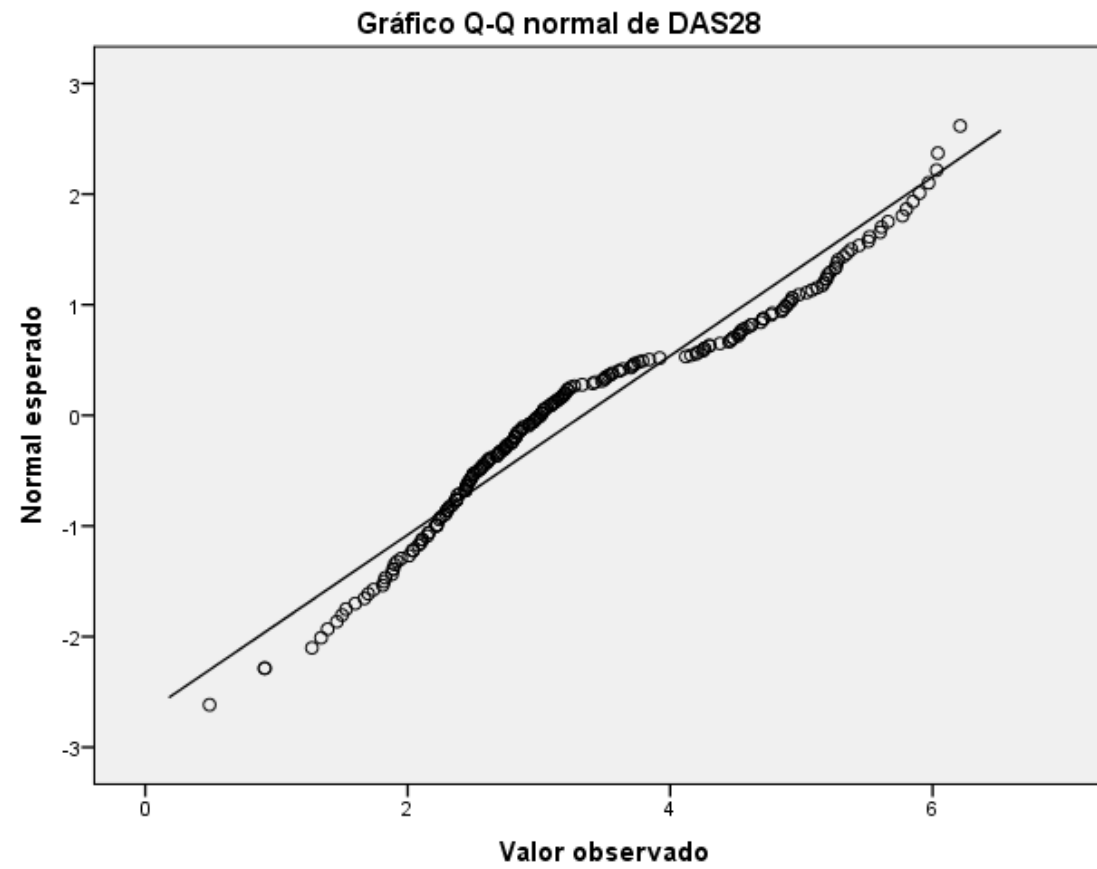
Nivel_antifármaco

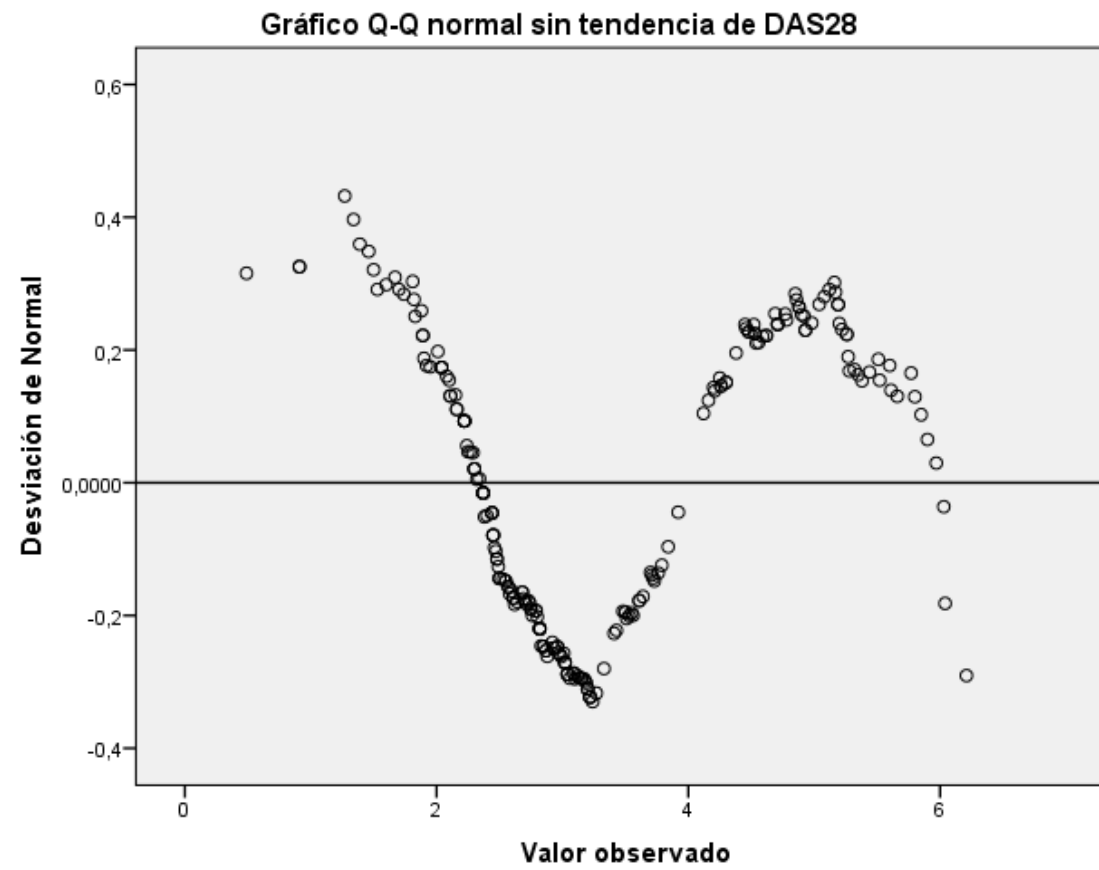


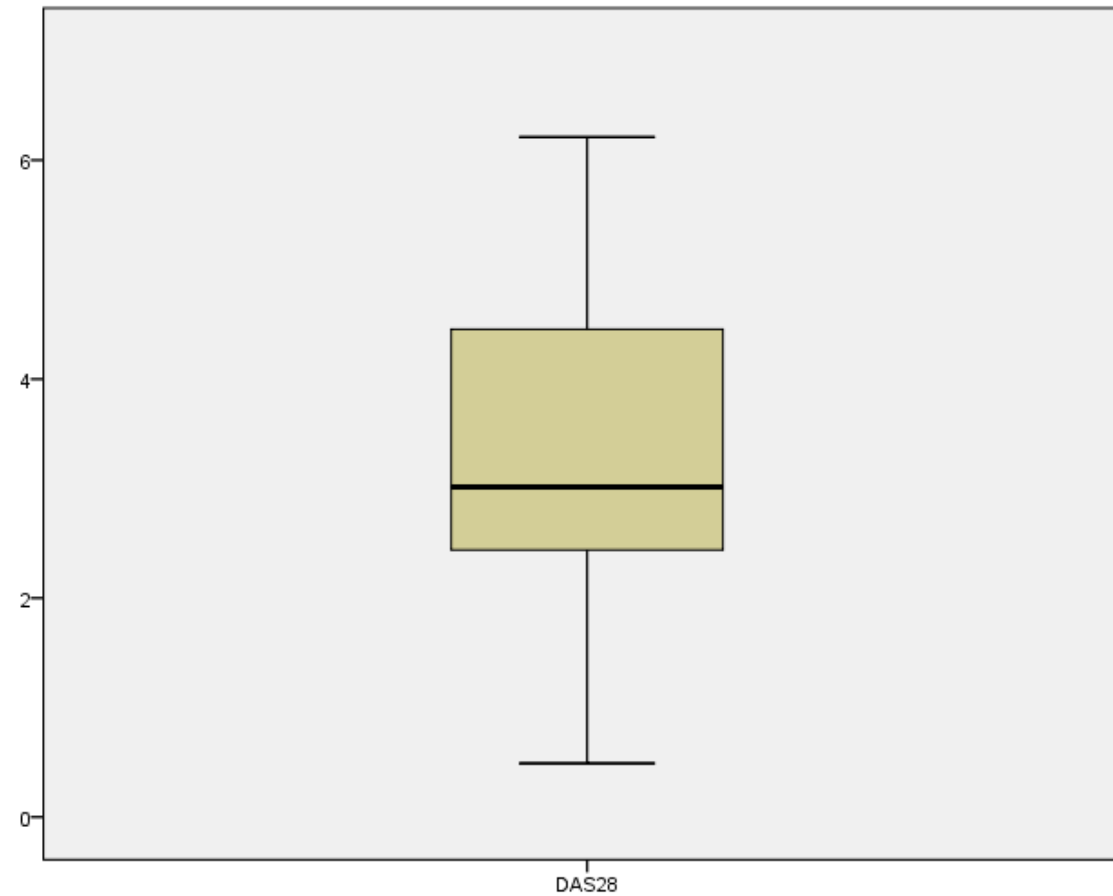




DAS28







T-TEST GROUPS=Sexo(1 2)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Edad
/CRITERIA=CI(.95).

Prueba T

Notas	
Salida creada	26-JAN-2025 18:48:37
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se trata como valores perdidos.
Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada análisis se basan en los casos sin datos perdidos o fuera de rango para cualquier variable del análisis.
Casos utilizados	T-TEST GROUPS=Sexo(1 2)
	/MISSING=ANALYSIS
	/VARIABLES=Edad
	/CRITERIA=CI(.95).
Sintaxis	

Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00

Estadísticas de grupo

Sexo		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad	Hombre	85	57,88	9,593	1,041
	Mujer	139	57,61	9,884	,838

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl					
Edad	Se asumen varianzas iguales	,313	,577	,201	222				
	No se asumen varianzas iguales			,203	181,821				

Prueba de muestras independientes

	prueba t para la igualdad de medias				
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				Inferior	
Edad	Se asumen varianzas iguales	,841	,271	1,346	-2,382
	No se asumen varianzas iguales	,840	,271	1,336	-2,366

Prueba de muestras independientes

	prueba t para la igualdad de medias	
	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
	Superior	
Edad	Se asumen varianzas iguales	2,923
	No se asumen varianzas iguales	2,907

SORT CASES BY Fármaco_prescrito (A).

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos2 WINDOW=FRONT.

```
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.  
DATASET CLOSE ConjuntoDatos2.  
GET  
  FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'.  
DATASET NAME ConjuntoDatos3 WINDOW=FRONT.  
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.  
DATASET CLOSE ConjuntoDatos3.  
GET  
  FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.  
DATASET NAME ConjuntoDatos4 WINDOW=FRONT.  
DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.  
DATASET CLOSE ConjuntoDatos4.  
CROSSTABS  
  /TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento  
  /FORMAT=AVALUE TABLES  
  /STATISTICS=CHISQ  
  /CELLS=COUNT COLUMN  
  /COUNT ROUND CELL.
```

Tablas cruzadas

Notas	
	26-JAN-2025 19:11:56
	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	ConjuntoDatos1
	<ninguno>
	<ninguno>
	<ninguno>
	224
	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Entrada	Salida creada
	Comentarios
	Datos
	Conjunto de datos activo
	Filtro
	Ponderación
	Segmentar archivo
	N de filas en el archivo de datos de trabajo
	Definición de perdidos
Manejo de valores perdidos	Casos utilizados

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS /TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT COLUMN /COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,02
	Tiempo transcurrido	00:00:00,02
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	48	61	109
		% dentro de Respuesta_tratamiento	71,6%	38,9%	48,7%
	Normal	Recuento	10	46	56
		% dentro de Respuesta_tratamiento	14,9%	29,3%	25,0%
	Alto	Recuento	9	50	59
		% dentro de Respuesta_tratamiento	13,4%	31,8%	26,3%
Total	Recuento	67	157	224	
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,301 ^a	2	,000

Razón de verosimilitud	20,826	2	,000
Asociación lineal por lineal	17,505	1	,000
N de casos válidos	224		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,75.

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento MTX_concomitante

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas		
Entrada	Salida creada	27-JAN-2025 17:34:26
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
	Casos utilizados	

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento MTX_concomitante
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN /COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,01
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav

Resumen de procesamiento de casos

Casos					
Válidos		Perdidos		Total	
N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje

Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
Nivel_fármaco_cat * MTX_concomitante	223	99,6%	1	0,4%	224	100,0%

Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento

Tabla cruzada

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	48	61	109
		% dentro de Respuesta_tratamiento	71,6%	38,9%	48,7%
	Normal	Recuento	10	46	56
		% dentro de Respuesta_tratamiento	14,9%	29,3%	25,0%
	Alto	Recuento	9	50	59
		% dentro de Respuesta_tratamiento	13,4%	31,8%	26,3%
Total	Recuento	67	157	224	
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,301 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	20,826	2	,000
Asociación lineal por lineal	17,505	1	,000
N de casos válidos	224		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,75.

Nivel_fármaco_cat * MTX_concomitante

Tabla cruzada

			MTX_concomitante		Total
			NO	SÍ	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	68	40	108
		% dentro de MTX_concomitante	52,3%	43,0%	48,4%
	Normal	Recuento	32	24	56
		% dentro de MTX_concomitante	24,6%	25,8%	25,1%

Alto	Recuento	30	29	59
	% dentro de MTX_concomitante	23,1%	31,2%	26,5%
Total	Recuento	130	93	223
	% dentro de MTX_concomitante	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,345 ^a	2	,310
Razón de verosimilitud	2,339	2	,311
Asociación lineal por lineal	2,333	1	,127
N de casos válidos	223		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 23,35.

CROSSTABS

/TABLES=MTX_concomitante BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
	27-JAN-2025 17:35:19
	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	ConjuntoDatos1
	<ninguno>
	<ninguno>
	<ninguno>
	224
	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Salida creada	
Comentarios	
Datos	
Conjunto de datos activo	
Filtro	
Ponderación	
Segmentar archivo	
N de filas en el archivo de datos de trabajo	
Definición de perdidos	
Manejo de valores perdidos	
Casos utilizados	
Entrada	

Recursos	Sintaxis		CROSSTABS
			/TABLES=MTX_concomitante BY Respuesta_tratamiento
			/FORMAT=AVALUE TABLES
			/STATISTICS=CHISQ
			/CELLS=COUNT COLUMN
			/COUNT ROUND CELL.
		Tiempo de procesador	00:00:00,02
		Tiempo transcurrido	00:00:00,02
		Dimensiones solicitadas	2
		Casillas disponibles	524245

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
MTX_concomitante * Respuesta_tratamiento	223	99,6%	1	0,4%	224	100,0%

Tabla cruzada MTX_concomitante*Respuesta_tratamiento

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
MTX_concomitante	NO	Recuento	52	78	130
		% dentro de Respuesta_tratamiento	77,6%	50,0%	58,3%
	SÍ	Recuento	15	78	93
		% dentro de Respuesta_tratamiento	22,4%	50,0%	41,7%
Total		Recuento	67	156	223
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,698 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	13,585	1	,000		

Razón de verosimilitud	15,456	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	14,633	1	,000		
N de casos válidos	223				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 27,94.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas					
Salida creada			27-JAN-2025 17:45:44		
Comentarios					
Entrada	Datos		C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav		

Manejo de valores perdidos	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
Sintaxis	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
		CROSSTABS
Recursos		/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Dimensiones solicitadas	2

Casillas disponibles	524245
----------------------	--------

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_antifármaco_cat * Respuesta_tratamiento	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%

Tabla cruzada Nivel_antifármaco_cat*Respuesta_tratamiento

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Negativo	Recuento	51	156	207
		% dentro de Respuesta_tratamiento	76,1%	99,4%	92,4%
	Positivo	Recuento	16	1	17
		% dentro de Respuesta_tratamiento	23,9%	0,6%	7,6%
Total		Recuento	67	157	224

% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%
-----------------------------------	--------	--------	--------

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,175 ^a	1	,000	,000	,000
Corrección de continuidad ^b	32,937	1	,000		
Razón de verosimilitud	34,577	1	,000		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	36,014	1	,000		
N de casos válidos	224				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,08.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Tabaco Antecedentes_famliares IMC BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas		
	Salida creada	27-JAN-2025 19:15:52
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
Entrada	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Tabaco Antecedentes_famliares IMC BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,02
	Tiempo transcurrido	00:00:00,02
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Hábito Tabáquico * Respuesta_tratamiento	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
Antecedentes_famliares * Respuesta_tratamiento	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%

IMC * Respuesta_tratamiento	224	100,0%	0	0,0%	224	100,0%
-----------------------------	-----	--------	---	------	-----	--------

Hábito Tabáquico * Respuesta_tratamiento

Tabla cruzada

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Hábito Tabáquico	Recuento	31	110	141
	No			
	% dentro de Respuesta_tratamiento	46,3%	70,1%	62,9%
	Recuento	36	47	83
Sí				
	% dentro de Respuesta_tratamiento	53,7%	29,9%	37,1%
Total	Recuento	67	157	224
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
--	-------	----	---	----------------------------------	-----------------------------------

Chi-cuadrado de Pearson	11,400 ^a	1	,001		
Corrección de continuidad ^b	10,402	1	,001		
Razón de verosimilitud	11,190	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	11,349	1	,001		
N de casos válidos	224				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 24,83.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Antecedentes_familiares * Respuesta_tratamiento

Tabla cruzada

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Antecedentes_familiares	No	Recuento	49	107	156
		% dentro de Respuesta_tratamiento	73,1%	68,2%	69,6%
	Si	Recuento	18	50	68
		% dentro de Respuesta_tratamiento	26,9%	31,8%	30,4%

Total	Recuento	67	157	224
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,551 ^a	1	,458	,527	,282
Corrección de continuidad ^b	,341	1	,559		
Razón de verosimilitud	,559	1	,455		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,549	1	,459		
N de casos válidos	224				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 20,34.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

IMC * Respuesta_tratamiento

Tabla cruzada

		Respuesta_tratamiento		Total	
		No	Sí		
IMC	21,30	Recuento	0	1	1
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
	21,90	Recuento	0	1	1
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
	22,10	Recuento	1	0	1
		% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
	22,20	Recuento	0	1	1
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
	22,30	Recuento	0	2	2
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
	22,40	Recuento	0	1	1
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%

22,90	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%
23,10	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
23,30	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
23,38	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
23,40	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
23,50	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%
23,60	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%
23,80	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%

23,90	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
24,00	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
24,10	Recuento	0	4	4
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	2,5%	1,8%
24,20	Recuento	3	2	5
	% dentro de Respuesta_tratamiento	4,5%	1,3%	2,2%
24,40	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
24,50	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
24,60	Recuento	0	6	6
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	3,8%	2,7%
24,70	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%

24,80	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
24,90	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
25,10	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
25,22	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
25,50	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
25,60	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
25,70	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
25,80	Recuento	1	2	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,3%	1,3%

25,90	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%
26,00	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
26,10	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
26,20	Recuento	3	0	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	4,5%	0,0%	1,3%
26,30	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
26,40	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
26,50	Recuento	3	2	5
	% dentro de Respuesta_tratamiento	4,5%	1,3%	2,2%
26,60	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%

26,70	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
26,80	Recuento	2	2	4
	% dentro de Respuesta_tratamiento	3,0%	1,3%	1,8%
26,90	Recuento	0	5	5
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	3,2%	2,2%
27,10	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
27,20	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
27,28	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
27,30	Recuento	2	4	6
	% dentro de Respuesta_tratamiento	3,0%	2,5%	2,7%
27,40	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%

27,50	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
27,60	Recuento	3	5	8
	% dentro de Respuesta_tratamiento	4,5%	3,2%	3,6%
27,64	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
27,70	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
27,78	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
27,80	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
27,90	Recuento	1	2	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,3%	1,3%
27,92	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%

28,10	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
28,15	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
28,20	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
28,30	Recuento	1	3	4
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,9%	1,8%
28,40	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
28,60	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
28,70	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
28,80	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%

28,90	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
29,10	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
29,12	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
29,30	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
29,40	Recuento	3	2	5
	% dentro de Respuesta_tratamiento	4,5%	1,3%	2,2%
29,50	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
29,60	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
29,80	Recuento	0	3	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,9%	1,3%

29,90	Recuento	1	3	4
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,9%	1,8%
30,20	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
30,30	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
30,40	Recuento	1	2	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,3%	1,3%
30,50	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
30,60	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
30,70	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
30,80	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%

30,90	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
31,00	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
31,20	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
31,30	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
31,50	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
31,60	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
31,80	Recuento	1	2	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,3%	1,3%
31,90	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%

31,93	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
32,00	Recuento	0	2	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	1,3%	0,9%
32,20	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
32,30	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
32,40	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
32,50	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
32,56	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
32,60	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%

32,70	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
32,80	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
32,90	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
33,10	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
33,20	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
33,30	Recuento	3	0	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	4,5%	0,0%	1,3%
33,45	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
33,50	Recuento	2	0	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	3,0%	0,0%	0,9%

33,60	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
33,90	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
34,10	Recuento	2	1	3
	% dentro de Respuesta_tratamiento	3,0%	0,6%	1,3%
34,20	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
34,24	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
34,40	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
34,42	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
34,60	Recuento	1	3	4
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	1,9%	1,8%

34,80	Recuento	1	1	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,6%	0,9%
34,90	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
35,10	Recuento	1	0	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	1,5%	0,0%	0,4%
36,50	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
37,50	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
37,80	Recuento	2	0	2
	% dentro de Respuesta_tratamiento	3,0%	0,0%	0,9%
37,90	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
41,00	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%

41,30	Recuento	0	1	1
	% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	0,6%	0,4%
Total	Recuento	67	157	224
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	131,501 ^a	118	,187
Razón de verosimilitud	163,506	118	,004
Asociación lineal por lineal	7,350	1	,007
N de casos válidos	224		

a. 237 casillas (99,6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,30.

NPAR TESTS

/M-W= IMC BY Respuesta_tratamiento(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas		
	Salida creada	27-JAN-2025 19:23:33
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
Entrada	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
	Sintaxis	NPAR TESTS
		/M-W= IMC BY Respuesta_tratamiento(1 2)
		/MISSING ANALYSIS.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00

Tiempo transcurrido	00:00:00,00
Número de casos permitidos ^a	449389

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Respuesta_tratamiento	N	Rango promedio	Suma de rangos
IMC	No	67	131,10	8784,00
	Sí	157	104,56	16416,00
	Total	224		

Estadísticos de prueba^a

	IMC
U de Mann-Whitney	4013,000
W de Wilcoxon	16416,000
Z	-2,807

Sig. asintótica (bilateral)	,005
-----------------------------	------

a. Variable de agrupación: Respuesta_tratamiento

NONPAR CORR

/VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28

/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG

/MISSING=PAIRWISE.

Correlaciones no paramétricas

Notas

Salida creada		27-JAN-2025 19:41:32
Comentarios		
Datos		C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
Conjunto de datos activo		ConjuntoDatos1
Filtro		<ninguno>
Entrada	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.

Recursos	Sintaxis	Casos utilizados	Las estadísticas para cada par de variables se basan en todos los casos con datos válidos para dicho par.
			NONPAR CORR
			/VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28
			/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
			/MISSING=PAIRWISE.
		Tiempo de procesador	00:00:00,00
		Tiempo transcurrido	00:00:00,02
		Número de casos permitidos	629145 casos ^a

a. Se basa en la disponibilidad de la memoria del espacio de trabajo

Correlaciones

			Nivel_fármaco	DAS28
Rho de Spearman	Nivel_fármaco	Coefficiente de correlación	1,000	-,421**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	224	224
	DAS28	Coefficiente de correlación	-,421**	1,000

	Sig. (bilateral)	,000	.
	N	224	224

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

```

GET
  FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.
DATASET NAME ConjuntoDatos2 WINDOW=FRONT.
NONPAR CORR
  /VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28
  /PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
  /MISSING=PAIRWISE.
  
```

Correlaciones no paramétricas

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 19:42:23
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
Entrada	ConjuntoDatos2
Conjunto de datos activo	
Filtro	<ninguno>

	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas para cada par de variables se basan en todos los casos con datos válidos para dicho par.
		NONPAR CORR
	Sintaxis	/VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28
		/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
		/MISSING=PAIRWISE.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
Recursos	Tiempo transcurrido	00:00:00,01
	Número de casos permitidos	629145 casos ^a

a. Se basa en la disponibilidad de la memoria del espacio de trabajo

[ConjuntoDatos2] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav

Correlaciones

			Nivel_fármaco	DAS28
Rho de Spearman	Coeficiente de correlación		1,000	-,615**
	Nivel_fármaco	Sig. (bilateral)	.	,000
	N		35	35
	Coeficiente de correlación		-,615**	1,000
	DAS28	Sig. (bilateral)	,000	.
	N		35	35

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

DATASET CLOSE ConjuntoDatos2.

* Generador de gráficos.

GGRAPH

/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28 MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO

/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.

BEGIN GPL

SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))

DATA: Nivel_fármaco=col(source(s), name("Nivel_fármaco"), unit.category())

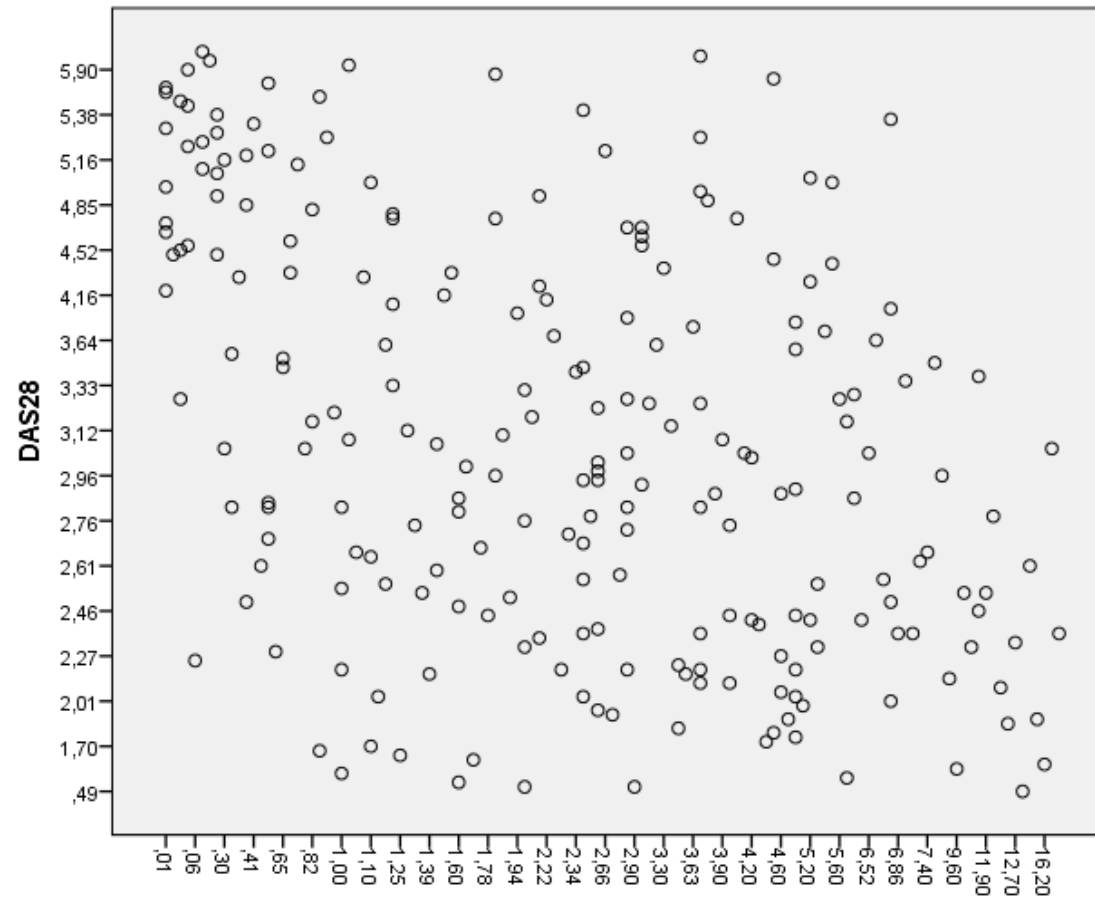
DATA: DAS28=col(source(s), name("DAS28"), unit.category())

```
GUIDE: axis(dim(2), label("DAS28"))
ELEMENT: point(position(Nivel_fármaco*DAS28))
END GPL.
```

GGraph

Notas		
Entrada	Salida creada	27-JAN-2025 19:46:47
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	224

		GGRAPH
		/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28
		MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO
		/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
		BEGIN GPL
		SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
		DATA: Nivel_fármaco=col(source(s), name("Nivel_fármaco"), unit.category())
		DATA: DAS28=col(source(s), name("DAS28"), unit.category())
		GUIDE: axis(dim(2), label("DAS28"))
		ELEMENT: point(position(Nivel_fármaco*DAS28))
		END GPL.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:01,92
	Tiempo transcurrido	00:00:00,76



GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos3 WINDOW=FRONT.

NONPAR CORR

```

/VARIABLES=DAS28 Nivel_fármaco
/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
/MISSING=PAIRWISE.

```

Correlaciones no paramétricas

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 19:47:42
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos3
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada par de variables se basan en todos los casos con datos válidos para dicho par.
Casos utilizados	

			NONPAR CORR
			/VARIABLES=DAS28 Nivel_fármaco
			/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
			/MISSING=PAIRWISE.
Recursos	Sintaxis	Tiempo de procesador	00:00:00,00
		Tiempo transcurrido	00:00:00,01
		Número de casos permitidos	629145 casos ^a

a. Se basa en la disponibilidad de la memoria del espacio de trabajo

[ConjuntoDatos3] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav

Correlaciones

			DAS28	Nivel_fármaco
Rho de Spearman	DAS28	Coeficiente de correlación	1,000	-,261**
		Sig. (bilateral)	.	,002
		N	140	140
	Nivel_fármaco	Coeficiente de correlación	-,261**	1,000

	Sig. (bilateral)	,002	.
	N	140	140

**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

DATASET CLOSE ConjuntoDatos3.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos4 WINDOW=FRONT.

NONPAR CORR

/VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28

/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG

/MISSING=PAIRWISE.

Correlaciones no paramétricas

Notas			
	Salida creada	27-JAN-2025 19:48:29	
	Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav	

	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos4
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	49
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas para cada par de variables se basan en todos los casos con datos válidos para dicho par.
		NONPAR CORR
		/VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28
Sintaxis		/PRINT=SPEARMAN TWOTAIL NOSIG
		/MISSING=PAIRWISE.
	Tiempo de procesador	00:00:00,02
Recursos	Tiempo transcurrido	00:00:00,02
	Número de casos permitidos	629145 casos ^a

a. Se basa en la disponibilidad de la memoria del espacio de trabajo

[ConjuntoDatos4] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav

Correlaciones

			Nivel_fármaco	DAS28
Rho de Spearman	Nivel_fármaco	Coeficiente de correlación	1,000	-,680**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	49	49
	DAS28	Coeficiente de correlación	-,680**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	49	49

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* Generador de gráficos.

GGRAPH

```
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28 MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO
```

```
/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
```

BEGIN GPL

```
SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
```

```
DATA: Nivel_fármaco=col(source(s), name("Nivel_fármaco"), unit.category())
```

```
DATA: DAS28=col(source(s), name("DAS28"), unit.category())
```

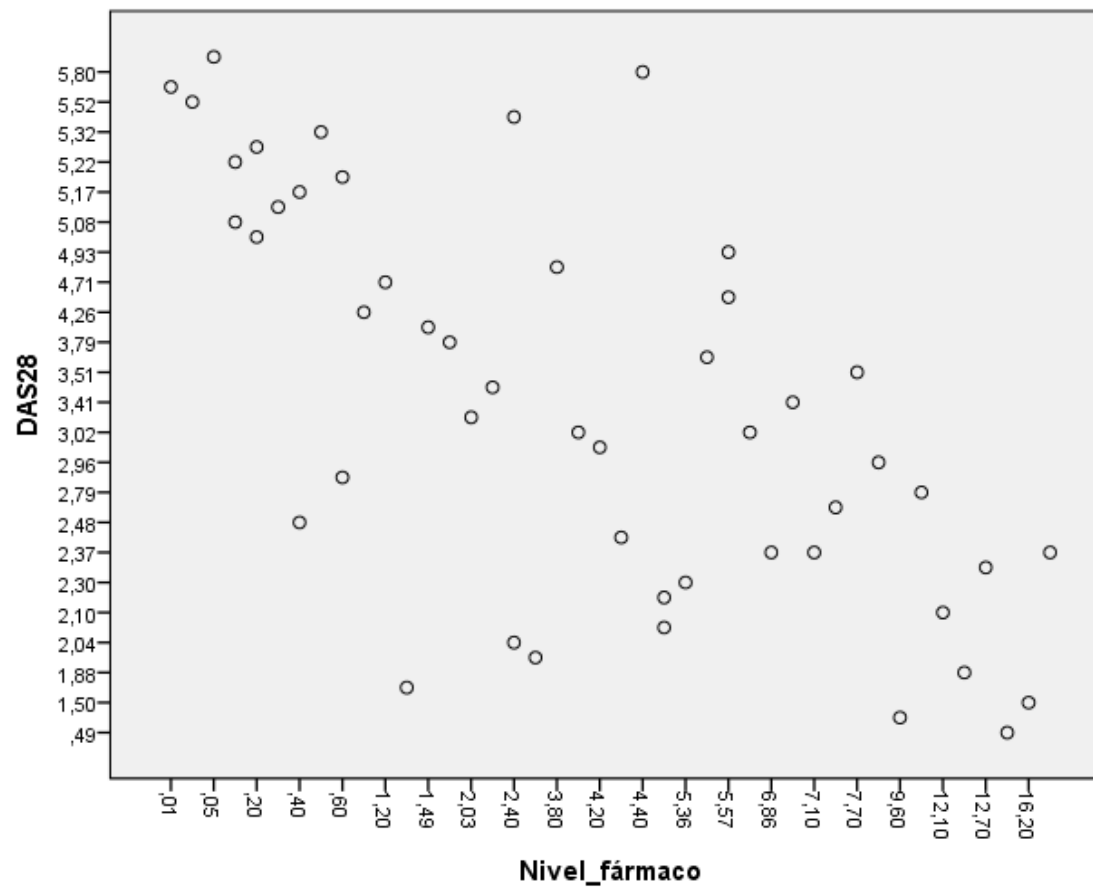
```
GUIDE: axis(dim(1), label("Nivel_fármaco"))
```

```
GUIDE: axis(dim(2), label("DAS28"))
ELEMENT: point(position(Nivel_fármaco*DAS28))
END GPL.
```

GGraph

Notas	
Entrada	Salida creada 27-JAN-2025 19:49:02 Comentarios C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav Datos Conjunto de datos activo ConjuntoDatos4 Filtro <ninguno> Ponderación <ninguno> Segmentar archivo <ninguno> N de filas en el archivo de datos de trabajo 49

		GGGRAPH
		/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28
		MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO
		/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
		BEGIN GPL
		SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
	Sintaxis	DATA: Nivel_fármaco=col(source(s), name("Nivel_fármaco"), unit.category())
		DATA: DAS28=col(source(s), name("DAS28"), unit.category())
		GUIDE: axis(dim(1), label("Nivel_fármaco"))
		GUIDE: axis(dim(2), label("DAS28"))
		ELEMENT: point(position(Nivel_fármaco*DAS28))
		END GPL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,28
Recursos	Tiempo transcurrido	00:00:00,15



DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

DATASET CLOSE ConjuntoDatos4.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos5 WINDOW=FRONT.

* Generador de gráficos.

GGRAPH

/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28 MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO

/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.

BEGIN GPL

SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))

DATA: Nivel_fármaco=col(source(s), name("Nivel_fármaco"), unit.category())

DATA: DAS28=col(source(s), name("DAS28"), unit.category())

GUIDE: axis(dim(1), label("Nivel_fármaco"))

GUIDE: axis(dim(2), label("DAS28"))

ELEMENT: point(position(Nivel_fármaco*DAS28))

END GPL.

GGraph

Notas		
Salida creada		27-JAN-2025 19:56:45
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav

Conjunto de datos activo

Filtro

Ponderación

Segmentar archivo

N de filas en el archivo de datos de trabajo

Sintaxis

ConjuntoDatos5

<ninguno>

<ninguno>

<ninguno>

35

GGRAPH

/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Nivel_fármaco DAS28

MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO

/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.

BEGIN GPL

SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))

DATA: Nivel_fármaco=col(source(s), name("Nivel_fármaco"), unit.category())

DATA: DAS28=col(source(s), name("DAS28"), unit.category())

GUIDE: axis(dim(1), label("Nivel_fármaco"))

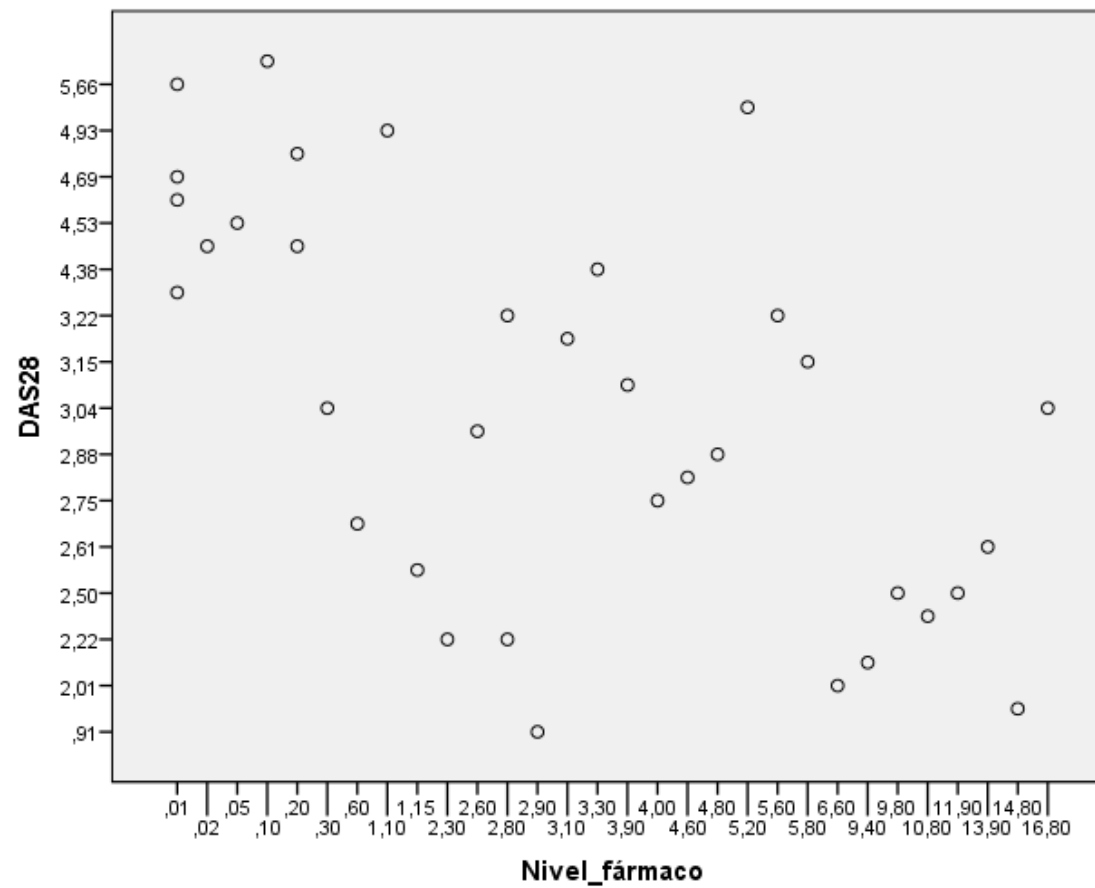
GUIDE: axis(dim(2), label("DAS28"))

ELEMENT: point(position(Nivel_fármaco*DAS28))

END GPL.

Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,11
	Tiempo transcurrido	00:00:00,09

[ConjuntoDatos5] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav



DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

DATASET CLOSE ConjuntoDatos5.

-ANEXO 1.2. RESULTADOS BASE DE DATOS DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 17:04:56
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Entrada	

Manejo de valores perdidos	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Sintaxis		CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
Recursos		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,02
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	35	100,0%	0	0,0%	35	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

		Respuesta_tratamiento		Total	
		No	Sí		
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	9	8	17
		% dentro de Respuesta_tratamiento	81,8%	33,3%	48,6%
	Normal	Recuento	2	11	13
		% dentro de Respuesta_tratamiento	18,2%	45,8%	37,1%
	Alto	Recuento	0	5	5
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	20,8%	14,3%

Total	Recuento	11	24	35
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,495 ^a	2	,024
Razón de verosimilitud	8,904	2	,012
Asociación lineal por lineal	6,890	1	,009
N de casos válidos	35		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,57.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
	27-JAN-2025 17:55:15
	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
	ConjuntoDatos1
	<ninguno>
	<ninguno>
	<ninguno>
	35
	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Salida creada	
Comentarios	
Datos	
Conjunto de datos activo	
Filtro	
Ponderación	
Segmentar archivo	
N de filas en el archivo de datos de trabajo	
Definición de perdidos	
Manejo de valores perdidos	
Casos utilizados	
Entrada	

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_antifármaco_cat * Respuesta_tratamiento	35	100,0%	0	0,0%	35	100,0%

Tabla cruzada Nivel_antifármaco_cat*Respuesta_tratamiento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Recuento	3	23	26
	Negativo			
	% dentro de Respuesta_tratamiento	27,3%	95,8%	74,3%
	Recuento	8	1	9
	Positivo			
	% dentro de Respuesta_tratamiento	72,7%	4,2%	25,7%
Total		11	24	35
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,561 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	15,146	1	,000		

Razón de verosimilitud	18,698	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	18,031	1	,000		
N de casos válidos	35				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,83.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

NPAR TESTS

/M-W= Nivel_fármaco BY MTX_concomitante(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas

Salida creada			27-JAN-2025 18:37:33		
Comentarios					
Entrada		Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav		

	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
	Sintaxis	NPAR TESTS /M-W= Nivel_fármaco BY MTX_concomitante(1 2) /MISSING ANALYSIS.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
Recursos	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Número de casos permitidos ^a	449389

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

MTX_concomitante		N	Rango promedio	Suma de rangos
Nivel_fármaco	NO	22	18,07	397,50
	SI	13	17,88	232,50
	Total	35		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_fármaco
U de Mann-Whitney	141,500
W de Wilcoxon	232,500
Z	-,051
Sig. asintótica (bilateral)	,959
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,960 ^b

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

b. No corregido para empates.

NPAR TESTS

/M-W= Nivel_antifármaco BY MTX_concomitante(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 18:40:03
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
Casos utilizados	

			NPAR TESTS	
Sintaxis			/M-W= Nivel_antifármaco BY MTX_concomitante(1 2)	
			/MISSING ANALYSIS.	
Recursos	Tiempo de procesador		00:00:00,02	
	Tiempo transcurrido		00:00:00,02	
	Número de casos permitidos ^a		449389	

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

Prueba de Mann-Whitney

Rangos				
MTX_concomitante		N	Rango promedio	Suma de rangos
Nivel_antifármaco	NO	22	20,05	441,00
	SI	13	14,54	189,00
	Total	35		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	98,000
W de Wilcoxon	189,000
Z	-1,999
Sig. asintótica (bilateral)	,046
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,130 ^b

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

b. No corregido para empates.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/CELLS=COUNT

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas		
Entrada	Salida creada	29-JAN-2025 18:58:01
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
	Casos utilizados	

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/CELLS=COUNT
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,01
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	35	100,0%	0	0,0%	35	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

Recuento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	9	8	17
	Normal	2	11	13
	Alto	0	5	5
Total		11	24	35

DESCRIPTIVES VARIABLES=Nivel_fármaco
/STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.

Descriptivos

Notas

Salida creada	29-JAN-2025 19:19:08	
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1

	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como valores perdidos.
	Casos utilizados	Se utilizan todos los datos no perdidos.
Sintaxis		DESCRIPTIVES VARIABLES=Nivel_fármaco /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Nivel_fármaco	35	,01	16,80	4,3274	4,70430
N válido (por lista)	35				

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES
 /STATISTICS=CHISQ CORR
 /CELLS=COUNT BPROP
 /COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
Salida creada	29-JAN-2025 19:34:14
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS IFX.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	35
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Casos utilizados	

Recursos	Sintaxis		CROSSTABS
			/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
			/FORMAT=AVALUE TABLES
			/STATISTICS=CHISQ CORR
			/CELLS=COUNT BPROP
			/COUNT ROUND CELL.
		Tiempo de procesador	00:00:00,00
		Tiempo transcurrido	00:00:00,01
		Dimensiones solicitadas	2
		Casillas disponibles	524245

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	35	100,0%	0	0,0%	35	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

Recuento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	9 _a	8 _b	17
	Normal	2 _a	11 _a	13
	Alto	0 _a	5 _a	5
Total		11	24	35

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Respuesta_tratamiento categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,495 ^a	2	,024
Razón de verosimilitud	8,904	2	,012
Asociación lineal por lineal	6,890	1	,009

N de casos válidos	35		
--------------------	----	--	--

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,57.

Medidas simétricas

	Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	
Intervalo por intervalo R de Pearson	,450	,111	2,896	
Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,461	,123	2,984	
N de casos válidos	35			

Medidas simétricas

	Significación aproximada
Intervalo por intervalo R de Pearson	,007 ^c
Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,005 ^c
N de casos válidos	

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

-ANEXO 1.3. RESULTADOS BASE DE DATOS DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas			
Entrada	Salida creada		27-JAN-2025 17:14:37
	Comentarios		
	Datos		C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav
	Conjunto de datos activo		ConjuntoDatos1

	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	49
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
		CROSSTABS
Sintaxis		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	49	100,0%	0	0,0%	49	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	16	13	29
		% dentro de Respuesta_tratamiento	88,9%	41,9%	59,2%
	Normal	Recuento	2	9	11
		% dentro de Respuesta_tratamiento	11,1%	29,0%	22,4%
	Alto	Recuento	0	9	9
		% dentro de Respuesta_tratamiento	0,0%	29,0%	18,4%
Total		Recuento	18	31	49

% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%
-----------------------------------	--------	--------	--------

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,097 ^a	2	,004
Razón de verosimilitud	14,115	2	,001
Asociación lineal por lineal	10,578	1	,001
N de casos válidos	49		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,31.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
	27-JAN-2025 18:10:08
	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav
	ConjuntoDatos1
	<ninguno>
	<ninguno>
	<ninguno>
	49
	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Entrada	
Salida creada	
Comentarios	
Datos	
Conjunto de datos activo	
Filtro	
Ponderación	
Segmentar archivo	
N de filas en el archivo de datos de trabajo	
Definición de perdidos	
Manejo de valores perdidos	
Casos utilizados	

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS /TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT COLUMN /COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,02
	Tiempo transcurrido	00:00:00,02
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_antifármaco_cat * Respuesta_tratamiento	49	100,0%	0	0,0%	49	100,0%

Tabla cruzada Nivel_antifármaco_cat*Respuesta_tratamiento

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Negativo	Recuento	10	31	41
		% dentro de Respuesta_tratamiento	55,6%	100,0%	83,7%
	Positivo	Recuento	8	0	8
		% dentro de Respuesta_tratamiento	44,4%	0,0%	16,3%
Total		Recuento	18	31	49
		% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,466 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	13,373	1	,000		
Razón de verosimilitud	18,884	1	,000		

Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	16,130	1	,000		
N de casos válidos	49				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,94.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

NPAR TESTS

/M-W= Nivel_fármaco BY MTX_concomitante(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas

Salida creada	27-JAN-2025 18:45:57
Comentarios	
Entrada	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav
Datos	
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1

	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	49
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
	Sintaxis	NPAR TESTS /M-W= Nivel_fármaco BY MTX_concomitante(1 2) /MISSING ANALYSIS.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Número de casos permitidos ^a	449389

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

MTX_concomitante		N	Rango promedio	Suma de rangos
Nivel_fármaco	NO	29	21,03	610,00
	SI	20	30,75	615,00
	Total	49		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_fármaco
U de Mann-Whitney	175,000
W de Wilcoxon	610,000
Z	-2,340
Sig. asintótica (bilateral)	,019

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

NPAR TESTS

/M-W= Nivel_antifármaco BY MTX_concomitante(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas

	Salida creada	27-JAN-2025 18:47:13
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
Entrada	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	49
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
	Sintaxis	NPAR TESTS /M-W= Nivel_antifármaco BY MTX_concomitante(1 2) /MISSING ANALYSIS.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,02

Número de casos permitidos ^a	449389
---	--------

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

MTX_concomitante	N	Rango promedio	Suma de rangos
NO	29	26,55	770,00
SI	20	22,75	455,00
Total	49		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	245,000
W de Wilcoxon	455,000
Z	-1,355
Sig. asintótica (bilateral)	,175

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ CORR

/CELLS=COUNT BPROP

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
Salida creada	29-JAN-2025 19:41:13
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav
Entrada	ConjuntoDatos1
Conjunto de datos activo	
Filtro	<ninguno>

Manejo de valores perdidos	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	49
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ CORR
		/CELLS=COUNT BPROP
		/COUNT ROUND CELL.
		Tiempo de procesador
		00:00:00,00
		Tiempo transcurrido
		00:00:00,00
		Dimensiones solicitadas
		2
		Casillas disponibles
		524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	49	100,0%	0	0,0%	49	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

Recuento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	16 _a	13 _b	29
	Normal	2 _a	9 _a	11
	Alto	0 _a	9 _b	9
Total		18	31	49

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Respuesta_tratamiento categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,097 ^a	2	,004
Razón de verosimilitud	14,115	2	,001
Asociación lineal por lineal	10,578	1	,001
N de casos válidos	49		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,31.

Medidas simétricas

	Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	
Intervalo por intervalo R de Pearson	,469	,086	3,645	
Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,476	,097	3,709	
N de casos válidos	49			

Medidas simétricas

	Significación aproximada
Intervalo por intervalo R de Pearson	,001 ^c

Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,001 ^c
N de casos válidos		

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas		
	Salida creada	29-JAN-2025 19:41:36
	Comentarios	
Entrada	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ADA.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1

Manejo de valores perdidos	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	49
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Sintaxis	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
		CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
Recursos		/CELLS=COUNT
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,02
	Tiempo transcurrido	00:00:00,01
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	49	100,0%	0	0,0%	49	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

Recuento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	16	13	29
	Normal	2	9	11
	Alto	0	9	9
Total		18	31	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,097 ^a	2	,004
Razón de verosimilitud	14,115	2	,001
Asociación lineal por lineal	10,578	1	,001
N de casos válidos	49		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,31.

-ANEXO 1.4. RESULTADOS BASE DE DATOS DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas		
Entrada	Salida creada	27-JAN-2025 17:21:59
	Comentarios	
	Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
	Casos utilizados	

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

			Respuesta_tratamiento		Total
			No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	Recuento	23	40	63
		% dentro de Respuesta_tratamiento	60,5%	39,2%	45,0%
	Normal	Recuento	6	26	32
		% dentro de Respuesta_tratamiento	15,8%	25,5%	22,9%
	Alto	Recuento	9	36	45
		% dentro de Respuesta_tratamiento	23,7%	35,3%	32,1%
Total	Recuento	38	102	140	
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,095 ^a	2	,078
Razón de verosimilitud	5,096	2	,078

Asociación lineal por lineal	3,946	1	,047
N de casos válidos	140		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,69.

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

SAVE OUTFILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'

/COMPRESSED.

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

/FORMAT=AVALUE TABLES

/STATISTICS=CHISQ

/CELLS=COUNT COLUMN

/COUNT ROUND CELL.

Tablas cruzadas

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 18:12:50
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Casos utilizados	

		CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_antifármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
Recursos	Sintaxis	
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav

Advertencias

No se han calculado medidas de asociación para la tabulación cruzada de Nivel_antifármaco_cat * Respuesta_tratamiento. Como mínimo, una variable en cada tabla bidimensional sobre la que se calculan las medidas de asociación es una constante.

Resumen de procesamiento de casos

	Casos
--	-------

	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_antifármaco_cat * Respuesta_tratamiento	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%

Tabla cruzada Nivel_antifármaco_cat*Respuesta_tratamiento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_antifármaco_cat	Recuento	38	102	140
	% dentro de Respuesta_tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%
Total		38	102	140
		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	140

a. No se han calculado estadísticos porque Nivel_antifármaco_cat es una constante.

NPART TESTS

/M-W= Nivel_antifármaco BY Respuesta_tratamiento(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 18:21:14
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
Casos utilizados	

			NPAR TESTS	
Sintaxis			/M-W= Nivel_antifármaco BY Respuesta_tratamiento(1 2)	
			/MISSING ANALYSIS.	
Recursos	Tiempo de procesador		00:00:00,00	
	Tiempo transcurrido		00:00:00,00	
	Número de casos permitidos ^a		449389	

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

Respuesta_tratamiento		N	Rango promedio	Suma de rangos
Nivel_antifármaco	No	38	70,00	2660,00
	Sí	102	70,69	7210,00
	Total	140		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	1919,000
W de Wilcoxon	2660,000
Z	-,610
Sig. asintótica (bilateral)	,542

a. Variable de agrupación: Respuesta_tratamiento

GET

FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'.

DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.

NPAR TESTS

/M-W= Nivel_fármaco BY MTX_concomitante(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas

Salida creada	27-JAN-2025 19:01:13
Comentarios	
Entrada	Datos
	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav

	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
Manejo de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
	Sintaxis	NPAR TESTS /M-W= Nivel_fármaco BY MTX_concomitante(1 2) /MISSING ANALYSIS.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
Recursos	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Número de casos permitidos ^a	449389

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

MTX_concomitante		N	Rango promedio	Suma de rangos
Nivel_fármaco	NO	79	66,43	5248,00
	SI	61	75,77	4622,00
	Total	140		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_fármaco
U de Mann-Whitney	2088,000
W de Wilcoxon	5248,000
Z	-1,351
Sig. asintótica (bilateral)	,177

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

NPAR TESTS

/M-W= Nivel_antifármaco BY MTX_concomitante(1 2)

/MISSING ANALYSIS.

Pruebas NPar

Notas	
Salida creada	27-JAN-2025 19:02:34
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables utilizadas en dicha prueba.
Casos utilizados	
Sintaxis	NPAR TESTS /M-W= Nivel_antifármaco BY MTX_concomitante(1 2) /MISSING ANALYSIS.
Recursos	00:00:00,00
Tiempo de procesador	

Tiempo transcurrido	00:00:00,01
Número de casos permitidos ^a	449389

a. Se basa en la disponibilidad de memoria de espacio de trabajo.

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

MTX_concomitante	N	Rango promedio	Suma de rangos
NO	79	70,89	5600,00
SI	61	70,00	4270,00
Total	140		

Estadísticos de prueba^a

	Nivel_antifármaco
U de Mann-Whitney	2379,000
W de Wilcoxon	4270,000
Z	-,879

Sig. asintótica (bilateral)	,380
-----------------------------	------

a. Variable de agrupación: MTX_concomitante

```
GET
FILE='C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav'.
DATASET NAME ConjuntoDatos1 WINDOW=FRONT.
CROSSTABS
  /TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
  /FORMAT=AVALUE TABLES
  /CELLS=COUNT
  /COUNT ROUND CELL.
```

Tablas cruzadas

Notas			
Salida creada		29-JAN-2025 20:23:59	
Comentarios			
Datos		C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav	
Entrada	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1	
Filtro		<ninguno>	

Manejo de valores perdidos	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Recursos	Sintaxis	CROSSTABS
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/CELLS=COUNT
		/COUNT ROUND CELL.
	Tiempo de procesador	00:00:00,00
	Tiempo transcurrido	00:00:00,00
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	524245

[ConjuntoDatos1] C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

Recuento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	23	40	63
	Normal	6	26	32
	Alto	9	36	45
Total		38	102	140

CROSSTABS

/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento

```

/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CORR
/CELLS=COUNT BPROP
/COUNT ROUND CELL.

```

Tablas cruzadas

Notas	
Salida creada	29-JAN-2025 20:28:50
Comentarios	
Datos	C:\Users\Dodero\Dropbox\DATOS TESIS ETN.sav
Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
Filtro	<ninguno>
Ponderación	<ninguno>
Segmentar archivo	<ninguno>
N de filas en el archivo de datos de trabajo	140
Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
Manejo de valores perdidos	Las estadísticas para cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables en cada tabla.
Casos utilizados	

Recursos	Sintaxis	CROSSTABS	
		/TABLES=Nivel_fármaco_cat BY Respuesta_tratamiento	
		/FORMAT=AVALUE TABLES	
		/STATISTICS=CHISQ CORR	
		/CELLS=COUNT BPROP	
		/COUNT ROUND CELL.	
	Tiempo de procesador	00:00:00,00	
	Tiempo transcurrido	00:00:00,01	
	Dimensiones solicitadas	2	
	Casillas disponibles	524245	

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel_fármaco_cat * Respuesta_tratamiento	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%

Tabla cruzada Nivel_fármaco_cat*Respuesta_tratamiento

Recuento

		Respuesta_tratamiento		Total
		No	Sí	
Nivel_fármaco_cat	Bajo	23 _a	40 _b	63
	Normal	6 _a	26 _a	32
	Alto	9 _a	36 _a	45
Total		38	102	140

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Respuesta_tratamiento categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,095 ^a	2	,078
Razón de verosimilitud	5,096	2	,078
Asociación lineal por lineal	3,946	1	,047

N de casos válidos	140		
--------------------	-----	--	--

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,69.

Medidas simétricas

	Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	
Intervalo por intervalo R de Pearson	,168	,082	2,008	
Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,173	,083	2,061	
N de casos válidos	140			

Medidas simétricas

	Significación aproximada
Intervalo por intervalo R de Pearson	,047 ^c
Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,041 ^c
N de casos válidos	

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

ANEXO 2. BASE DE DATOS DEL ESTUDIO

Sexo	Edad	Tabaco	Antecedentes_familiares	IMC	Respuesta_tratamiento	Nivel_fármaco	Nivel_fármaco_cat	Nivel_antifármaco	Nivel_antifármaco_cat	Fármaco_prescrito	Paciente_Naive	DAS28	Articulaciones_afectadas	VSG	Puntuación_global_salud	MTX_concomitante
Mujer	40	Sí	No	26,50	No	0,97	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,18	4	7	50	SÍ
Mujer	76	No	Sí	33,20	Sí	2,60	Normal	0,00	Negativo	etanercept	No	3,19	6	6	40	SÍ
Mujer	73	No	Sí	24,60	Sí	6,60	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,84	5	4	55	SÍ
Hombre	65	Sí	Sí	27,78	Sí	6,00	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,85	3	8	30	SÍ
Mujer	65	No	No	23,50	Sí	2,80	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,74	4	5	35	SÍ
Mujer	74	No	No	22,40	Sí	0,32	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,55	3	22	30	SÍ
Mujer	60	No	No	34,20	Sí	0,03	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,22	1	27	25	SÍ
Hombre	40	Sí	Sí	29,12	Sí	2,60	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,93	4	6	40	NO
Mujer	44	No	Sí	22,10	No	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,26	12	42	50	SÍ
Mujer	55	No	No	28,20	No	0,40	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,85	6	23	80	NO
Hombre	58	Sí	Sí	27,92	Sí	4,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,45	3	5	25	NO
Mujer	47	No	No	27,64	No	3,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,53	7	35	40	SÍ
Mujer	59	Sí	No	26,80	Sí	4,40	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,82	0	10	15	SÍ
Hombre	40	No	No	23,40	No	0,06	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,25	0	5	80	SÍ
Mujer	46	No	No	33,90	No	2,20	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,88	4	37	60	SÍ
Hombre	69	Sí	Sí	25,80	Sí	3,40	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,83	1	5	10	NO
Mujer	55	No	No	28,30	No	3,20	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,61	3	13	60	NO
Hombre	39	No	Sí	27,80	Sí	2,60	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,38	4	3	35	NO
Mujer	52	Sí	No	27,40	No	2,80	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,62	6	38	50	SÍ
Hombre	61	No	No	24,60	Sí	1,39	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,16	0	12	30	SÍ
Mujer	64	No	No	31,00	Sí	1,00	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,22	0	16	20	NO
Hombre	48	Sí	No	29,40	Sí	3,60	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,16	1	8	10	NO

Mujer	64	Sí	Sí	24,90	Sí	2,40	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	2,04	0	15	10	NO
Mujer	49	Sí	Sí	26,50	Sí	4,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,81	1	6	0	NO
Mujer	68	Sí	Sí	41,30	Sí	2,40	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,50	3	14	50	SÍ
Mujer	51	Sí	No	34,10	No	4,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,73	10	3	40	NO
Mujer	53	Sí	No	31,80	Sí	7,10	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	2,37	3	2	65	NO
Mujer	55	No	No	29,50	Sí	0,65	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,53	3	19	70	NO
Mujer	60	No	No	32,00	Sí	0,65	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,50	2	32	20	NO
Mujer	51	No	No	24,50	No	4,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,56	0	40	70	NO
Mujer	52	No	No	27,10	Sí	4,20	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	3,01	0	20	65	NO
Hombre	71	No	Sí	28,60	Sí	2,40	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,70	0	26	30	NO
Mujer	86	No	No	26,70	Sí	1,20	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,92	2	31	80	SÍ
Hombre	72	No	No	22,30	Sí	1,00	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,39	0	4	30	NO
Mujer	57	No	Sí	25,10	Sí	2,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,30	0	12	40	SÍ
Mujer	49	No	Sí	37,80	No	0,70	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,54	7	29	50	NO
Hombre	59	No	No	28,70	Sí	1,10	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,64	0	24	30	SÍ
Mujer	60	No	No	32,90	Sí	0,82	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,15	0	45	35	SÍ
Mujer	44	No	No	23,90	Sí	3,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,56	6	44	10	NO
Mujer	62	Sí	No	32,50	Sí	4,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,22	0	16	20	SÍ
Mujer	48	No	No	29,90	Sí	2,80	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,82	2	10	30	NO
Hombre	61	Sí	No	26,50	Sí	1,03	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,09	0	50	25	NO
Mujer	55	Sí	No	23,50	Sí	2,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	0,91	0	2	30	NO
Mujer	51	No	Sí	22,20	Sí	12,50	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	No	1,88	0	8	30	SÍ
Mujer	53	No	No	24,20	No	0,20	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	5,04	2	74	60	NO
Mujer	48	No	No	27,60	Sí	1,40	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,06	2	17	20	NO
Mujer	81	No	No	26,80	Sí	1,20	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,33	0	35	60	NO
Hombre	67	No	No	23,50	Sí	1,00	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,53	0	15	45	NO
Mujer	60	No	No	28,30	Sí	0,82	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,78	10	27	50	NO

Hombre	61	Sí	No	26,50	No	1,03	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,97	12	35	70	NO
Mujer	55	No	No	25,90	Sí	1,75	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,53	0	6	20	NO
Hombre	51	No	Sí	23,30	Sí	12,10	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	No	2,10	0	10	35	SÍ
Mujer	39	Sí	Sí	29,80	Sí	7,70	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	3,51	1	25	30	SÍ
Mujer	64	No	No	26,40	Sí	2,40	Normal	0,00	Negativo	etanercept	No	2,93	4	4	40	NO
Hombre	63	Sí	No	34,42	Sí	1,60	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,27	0	5	10	NO
Hombre	66	Sí	No	31,80	No	0,41	Bajo	7,10	Positivo	adalimumab	No	5,32	6	48	60	SÍ
Hombre	53	Sí	No	29,80	Sí	3,40	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,24	1	3	45	NO
Mujer	75	No	No	30,20	Sí	4,20	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,44	0	12	50	NO
Mujer	47	No	Sí	31,90	No	0,17	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	6,03	8	66	80	NO
Mujer	48	No	No	27,90	Sí	2,40	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,37	1	6	40	SÍ
Mujer	69	No	No	34,80	Sí	1,60	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,80	1	10	25	SÍ
Mujer	55	No	Sí	28,80	Sí	1,40	Bajo	3,50	Negativo	etanercept	Sí	2,60	0	15	30	NO
Hombre	42	Sí	No	33,60	Sí	1,10	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,70	2	3	10	NO
Hombre	60	Sí	No	24,40	No	0,60	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,77	6	75	70	NO
Mujer	57	No	No	29,10	Sí	2,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,27	1	16	55	SÍ
Mujer	41	Sí	Sí	31,30	Sí	2,80	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,76	2	21	60	NO
Mujer	66	No	No	27,30	Sí	2,40	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,57	2	7	30	NO
Mujer	72	Sí	No	29,40	No	4,40	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,46	3	44	60	NO
Mujer	56	No	No	37,50	Sí	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,11	2	4	25	NO
Hombre	55	Sí	No	31,60	Sí	2,60	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,92	0	7	40	NO
Hombre	69	No	No	28,70	Sí	5,20	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,44	1	12	10	SÍ
Mujer	72	No	No	33,30	No	3,80	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	4,90	4	45	60	NO
Mujer	54	Sí	No	34,24	No	0,01	Bajo	1280,00	Positivo	adalimumab	Sí	5,61	6	60	70	NO
Hombre	49	Sí	No	27,70	Sí	4,10	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	3,02	1	15	40	SÍ
Hombre	44	Sí	No	34,90	No	0,60	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	5,19	8	52	60	NO
Mujer	67	No	Sí	29,10	Sí	1,60	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,47	0	17	35	SÍ

Mujer	61	No	No	34,10	Sí	1,15	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,61	2	25	40	SÍ
Hombre	53	Sí	No	28,30	Sí	5,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,34	0	5	15	NO
Hombre	66	No	No	24,70	Sí	4,00	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,45	1	10	20	NO
Hombre	49	Sí	Sí	30,50	No	0,03	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,52	5	43	45	NO
Mujer	62	No	Sí	33,30	No	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	6,04	8	81	70	NO
Hombre	55	Sí	No	24,90	Sí	4,00	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,11	2	4	25	SÍ
Mujer	65	No	No	27,50	Sí	1,80	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,96	2	10	40	SÍ
Mujer	59	No	No	26,80	No	2,20	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,21	6	26	40	NO
Hombre	57	No	No	30,40	Sí	1,00	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,82	0	28	35	NO
Mujer	68	No	No	29,90	Sí	1,85	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,10	0	31	50	SÍ
Hombre	58	No	No	25,10	Sí	6,60	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,48	0	21	25	NO
Mujer	45	No	Sí	26,70	Sí	9,00	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	No	2,96	1	17	30	NO
Mujer	61	No	No	34,10	No	0,05	Bajo	86,20	Positivo	infiximab	Sí	4,53	3	54	55	NO
Hombre	63	No	No	24,50	Sí	0,30	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	Sí	3,04	2	15	25	NO
Hombre	54	Sí	Sí	25,60	Sí	9,40	Alto	0,00	Negativo	infiximab	No	2,15	0	13	25	NO
Mujer	64	No	No	31,20	Sí	5,60	Normal	0,00	Negativo	infiximab	Sí	3,22	1	33	15	SÍ
Hombre	41	Sí	Sí	33,45	No	0,02	Bajo	178,00	Positivo	infiximab	Sí	4,48	5	41	45	NO
Hombre	67	Sí	No	21,90	Sí	0,01	Bajo	12,00	Positivo	infiximab	Sí	4,20	6	21	50	SÍ
Mujer	59	No	No	33,90	Sí	2,80	Normal	0,00	Negativo	infiximab	Sí	2,22	0	13	30	SÍ
Mujer	50	No	No	30,90	Sí	4,60	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	2,87	0	27	40	NO
Hombre	71	Sí	No	26,20	No	0,40	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	5,17	12	22	60	NO
Hombre	45	Sí	Sí	37,80	No	5,20	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	4,98	6	48	35	NO
Hombre	63	Sí	No	24,10	Sí	0,60	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	Sí	2,71	0	29	25	SÍ
Hombre	58	No	No	28,10	Sí	4,00	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	2,75	1	17	15	SÍ
Mujer	68	No	No	26,30	Sí	4,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,04	0	5	25	NO
Mujer	75	No	No	31,50	Sí	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,22	0	13	30	NO
Mujer	48	No	No	30,40	No	5,20	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,25	3	40	50	NO

Mujer	65	No	No	29,90	No	0,72	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,12	12	24	40	NO
Mujer	54	Sí	No	24,20	No	3,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,62	4	45	60	NO
Mujer	58	No	No	27,30	No	0,85	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,60	8	76	50	SÍ
Mujer	54	No	No	26,00	Sí	11,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,46	0	22	20	SÍ
Mujer	49	No	Sí	24,20	No	0,37	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,26	3	45	45	SÍ
Mujer	61	No	Sí	31,50	Sí	3,88	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,87	0	30	35	NO
Hombre	52	Sí	No	27,30	Sí	2,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,76	1	14	25	SÍ
Hombre	54	Sí	No	28,10	Sí	3,00	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,92	3	6	50	NO
Hombre	51	Sí	No	33,50	No	1,20	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,77	7	30	65	NO
Mujer	46	No	No	22,90	Sí	1,14	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,04	0	15	10	SÍ
Mujer	68	No	No	34,60	Sí	6,90	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	3,41	2	21	35	NO
Hombre	56	Sí	No	27,60	No	1,20	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	4,71	4	51	60	NO
Hombre	72	No	No	32,80	Sí	2,80	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	3,22	4	9	40	NO
Mujer	58	Sí	Sí	29,40	Sí	14,80	Alto	0,00	Negativo	infiximab	No	1,89	0	9	25	NO
Mujer	42	No	Sí	30,50	Sí	4,30	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,40	0	17	30	SÍ
Mujer	36	Sí	Sí	29,30	Sí	9,80	Alto	0,00	Negativo	infiximab	No	2,50	0	29	10	NO
Hombre	67	Sí	No	26,50	No	1,10	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	4,93	8	44	50	NO
Mujer	55	Sí	Sí	23,60	Sí	2,60	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	2,99	2	14	25	SÍ
Mujer	62	Sí	No	35,10	No	0,20	Bajo	45,00	Positivo	infiximab	No	4,88	8	45	45	NO
Hombre	49	Sí	Sí	31,00	No	0,01	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	4,69	6	31	45	SÍ
Mujer	55	No	Sí	22,90	Sí	13,90	Alto	0,00	Negativo	infiximab	No	2,61	2	10	15	SÍ
Mujer	52	Sí	Sí	30,90	Sí	1,15	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	2,55	0	21	30	SÍ
Hombre	56	Sí	No	26,30	Sí	3,90	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	3,09	1	25	20	SÍ
Mujer	49	Sí	No	32,20	Sí	2,30	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	2,22	0	13	30	SÍ
Mujer	68	Sí	No	26,80	No	3,30	Normal	34,00	Positivo	infiximab	No	4,38	5	29	55	NO
Mujer	71	No	No	32,60	Sí	6,60	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	2,01	0	13	15	NO

Mujer	67	No	No	26,90	Sí	5,80	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	3,15	1	20	35	NO
Mujer	69	No	Sí	34,60	Sí	2,90	Bajo	0,00	Negativo	infiximab	No	0,91	0	3	10	NO
Hombre	56	No	No	34,40	Sí	4,80	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	2,88	2	12	25	SÍ
Hombre	71	No	No	30,60	No	0,01	Bajo	73,00	Positivo	infiximab	No	5,66	6	46	80	NO
Mujer	59	No	Sí	27,60	Sí	10,80	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	2,30	0	18	20	NO
Hombre	66	Sí	No	24,60	Sí	11,90	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	2,50	0	16	40	SÍ
Hombre	80	No	No	29,40	No	0,10	Bajo	146,00	Positivo	infiximab	No	6,21	12	69	65	NO
Hombre	57	Sí	Sí	28,60	No	0,01	Bajo	59,00	Positivo	infiximab	No	4,59	4	47	55	NO
Hombre	50	No	Sí	33,10	Sí	4,60	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,27	1	7	25	SÍ
Mujer	68	Sí	Sí	32,50	No	0,01	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,92	6	32	60	NO
Mujer	58	No	No	30,40	Sí	3,10	Normal	0,00	Negativo	infiximab	No	3,20	2	17	30	NO
Mujer	49	No	Sí	25,60	Sí	2,20	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,34	0	21	15	SÍ
Hombre	66	Sí	Sí	27,90	Sí	1,25	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	1,60	0	6	25	SÍ
Hombre	46	Sí	Sí	34,60	Sí	16,80	Alto	0,00	Negativo	infiximab	No	3,04	1	14	45	NO
Mujer	40	No	No	24,10	Sí	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	No	3,20	2	23	15	SÍ
Mujer	49	Sí	No	28,90	No	1,05	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	4,26	9	12	40	SÍ
Mujer	56	No	Sí	29,60	Sí	5,46	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	3,71	2	48	15	NO
Mujer	64	Sí	No	26,20	No	5,57	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	4,93	6	36	40	SÍ
Mujer	74	No	No	28,80	Sí	0,32	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,82	0	23	45	SÍ
Mujer	65	No	No	27,30	Sí	2,80	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,02	1	15	20	SÍ
Hombre	58	Sí	Sí	32,56	Sí	6,00	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,24	2	31	20	SÍ
Mujer	54	No	No	26,90	Sí	1,60	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,85	0	29	35	SÍ
Mujer	62	No	No	34,20	No	6,60	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,35	6	44	60	NO
Hombre	59	No	No	24,60	Sí	1,35	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,50	1	13	10	SÍ
Hombre	36	Sí	No	33,50	No	1,80	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,71	4	34	40	NO
Mujer	40	No	No	24,10	Sí	2,60	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,97	2	15	20	SÍ

Mujer	42	No	No	27,60	No	0,70	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,30	5	35	40	NO
Hombre	62	Sí	No	29,80	Sí	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,82	2	11	25	NO
Hombre	73	No	No	25,80	No	0,20	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,38	10	43	70	NO
Mujer	58	No	No	22,30	Sí	2,75	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	1,90	2	4	10	NO
Mujer	64	Sí	Sí	32,40	No	5,57	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	4,45	6	11	60	SÍ
Hombre	52	Sí	No	28,40	Sí	2,48	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,79	1	18	15	NO
Mujer	62	No	No	23,60	Sí	0,50	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,61	0	28	20	SÍ
Mujer	49	Sí	No	27,70	No	4,40	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	5,80	8	58	70	SÍ
Mujer	57	Sí	No	30,30	No	0,20	Bajo	12,20	Positivo	adalimumab	No	5,27	6	45	60	SÍ
Hombre	68	No	No	27,30	Sí	2,03	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	3,17	2	18	25	SÍ
Mujer	58	No	No	26,90	Sí	0,85	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,67	0	8	15	NO
Mujer	61	No	No	23,80	Sí	0,60	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,83	1	14	30	SÍ
Hombre	48	Sí	No	32,30	No	0,05	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,51	6	57	65	NO
Hombre	60	No	No	24,10	Sí	1,78	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,45	1	10	20	NO
Mujer	57	No	No	27,60	Sí	13,7 0	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	No	0,49	0	2	0	SÍ
Mujer	44	No	Sí	21,30	Sí	17,4 0	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,37	0	18	25	SÍ
Hombre	59	Sí	No	24,40	Sí	12,0 0	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,79	1	12	35	NO
Mujer	66	No	No	32,70	No	0,10	Bajo	58,30	Positivo	adalimumab	No	5,08	6	42	50	NO
Mujer	61	No	No	25,22	No	3,84	Alto	0,00	Negativo	etanercept	No	4,86	2	52	65	NO
Mujer	64	No	No	24,70	Sí	5,36	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,55	0	19	35	SÍ
Hombre	54	Sí	No	29,40	No	0,05	Bajo	86,80	Positivo	adalimumab	No	5,90	9	51	85	NO
Mujer	47	No	Sí	23,40	Sí	12,7 0	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,32	0	15	30	NO
Mujer	68	No	No	26,10	No	0,01	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,28	6	44	70	NO
Mujer	51	No	No	24,60	Sí	0,74	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,04	1	21	25	SÍ
Hombre	63	No	Sí	24,20	Sí	9,60	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	No	1,46	0	6	15	SÍ
Mujer	81	Sí	No	25,90	Sí	1,67	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,98	0	47	20	NO

Mujer	44	No	Sí	27,20	Sí	2,76	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,58	0	22	30	NO
Mujer	49	No	Sí	23,60	Sí	4,63	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,89	0	9	25	SÍ
Hombre	62	Sí	No	26,90	Sí	0,40	Bajo	2,50	Negativo	adalimumab	No	2,48	0	19	30	NO
Mujer	64	No	No	25,90	Sí	1,04	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,68	0	31	20	SÍ
Hombre	56	Sí	No	26,20	No	0,30	Bajo	11,00	Positivo	adalimumab	No	5,16	5	59	75	NO
Mujer	53	No	No	22,90	Sí	0,60	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,82	0	31	30	NO
Hombre	68	No	Sí	29,90	Sí	6,86	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	2,37	0	12	45	NO
Mujer	59	No	Sí	24,80	Sí	3,31	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,13	2	19	20	SÍ
Hombre	87	Sí	No	27,30	No	2,66	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,19	8	47	65	NO
Hombre	48	No	No	26,60	Sí	1,77	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,69	1	14	20	NO
Hombre	51	Sí	No	28,30	Sí	6,43	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,44	0	18	30	SÍ
Mujer	46	No	No	24,20	Sí	2,29	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,70	2	35	30	NO
Mujer	69	No	Sí	26,60	Sí	1,33	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,75	2	9	30	NO
Hombre	62	Sí	No	30,70	No	0,20	Bajo	119,80	Positivo	infiximab	No	4,48	5	41	45	NO
Mujer	38	No	Sí	32,00	Sí	1,94	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	3,79	3	28	35	SÍ
Mujer	76	No	No	31,80	Sí	1,49	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	4,16	2	50	45	NO
Hombre	50	No	Sí	23,38	No	2,40	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	No	5,44	8	61	70	NO
Mujer	66	No	Sí	25,50	No	0,90	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	No	5,26	6	44	60	NO
Mujer	45	No	Sí	24,80	Sí	1,92	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,49	0	26	15	SÍ
Hombre	55	Sí	Sí	34,60	No	0,10	Bajo	29,20	Positivo	adalimumab	No	5,22	4	52	55	NO
Mujer	62	No	No	26,90	Sí	7,40	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	2,68	0	23	35	SÍ
Hombre	55	Sí	Sí	27,60	Sí	5,36	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,30	0	18	20	NO
Mujer	67	No	Sí	28,80	Sí	6,52	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	No	3,02	0	37	35	NO
Hombre	61	No	No	23,10	Sí	16,20	Alto	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	1,50	0	7	10	SÍ
Mujer	55	No	No	31,93	Sí	1,30	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,12	0	39	40	SÍ
Hombre	53	No	Sí	27,60	No	0,03	Bajo	116,00	Positivo	adalimumab	No	5,52	8	56	80	NO
Mujer	58	No	No	25,70	Sí	4,02	Alto	0,00	Negativo	etanercept	No	4,71	6	40	55	NO

Mujer	57	No	Sí	27,90	No	0,05	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,20	4	43	75	NO
Mujer	43	No	Sí	41,00	Sí	2,31	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,73	0	27	30	SÍ
Hombre	74	No	Sí	24,00	Sí	2,34	Bajo	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	3,48	1	24	50	NO
Mujer	58	No	No	37,90	Sí	0,62	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,29	0	16	25	NO
Hombre	55	Sí	No	33,60	No	1,80	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	5,85	8	67	60	NO
Hombre	46	No	No	24,60	Sí	5,05	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,95	0	12	15	SÍ
Mujer	61	No	No	27,60	Sí	6,57	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,57	0	24	25	SÍ
Mujer	49	Sí	Sí	33,30	No	2,22	Normal	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,12	2	43	50	NO
Hombre	65	Sí	No	30,80	Sí	3,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,37	0	18	25	SÍ
Mujer	52	No	No	23,90	Sí	4,60	Normal	0,00	Negativo	adalimumab	Sí	2,08	0	13	20	NO
Mujer	63	No	No	25,80	Sí	6,56	Alto	0,00	Negativo	etanercept	No	3,64	3	25	30	SÍ
Hombre	58	Sí	No	27,28	Sí	3,63	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,72	1	61	20	SÍ
Mujer	55	No	No	34,80	No	1,54	Bajo	0,00	Negativo	etanercept	Sí	4,30	2	67	40	NO
Hombre	53	No	Sí	26,60	Sí	7,20	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	2,62	0	21	35	SÍ
Mujer	63	Sí	No	36,50	Sí	4,39	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	1,74	0	8	20	SÍ
Hombre	57	No	No	28,15	Sí	11,80	Alto	0,00	Negativo	etanercept	Sí	3,43	0	74	30	SÍ

ANEXO 3. DICTAMEN FAVORABLE COMITÉ DE ÉTICA.



CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO
Secretaría General de Salud Pública e I+D+i en Salud

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA

JOAQUÍN ALANÍS LÓPEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA (CCEIBA m)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Universidad de Cádiz** código de protocolo **EDUCADODERO**, para realizar el estudio observacional con medicamentos: **“OPTIMIZACIÓN DEL RANGO TERAPÉUTICO DE NIVELES DE FÁRMACO Y ANTI-FÁRMACO DE TERAPIA BIOLÓGICA ANTI TNF ALFA EN ARTRITIS REUMATOIDE”**.

Protocolo definitivo versión 2.0 de fecha 16 de abril de 2023

y considera que:

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

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

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en el Real Decreto 957/2020 de 3 de noviembre, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio

Por tanto, el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA m), tras la evaluación del citado estudio emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y considera que puede ser realizado en el Hospital Universitario de Puerto Real, siendo el investigador principal D. Manuel Rosety

No obstante, con independencia del dictamen emitido por este Comité, se le indica que para el acceso a los datos clínicos con fines de investigación se debe dar cumplimiento a la Resolución conjunta 1/2021 de la Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería de Salud y Familias y de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud por la que se aprueban instrucciones para la ordenación del acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del Sistema Sanitario Público de Andalucía con fines de investigación e innovación por las entidades dependientes de la Consejería de Salud y Familias

Para lo cual, y una vez obtenida la correspondiente autorización administrativa, corresponde a la Dirección del Centro determinar la pertinencia de llevar a cabo el estudio.



Es copia auténtica de documento electrónico

Código Seguro de Verificación: VHSDFVQC7DUBQTLDS6MQAUQALYYNCG. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOAQUIN ALANIS LOPEZ	FECHA	09/06/2023
ID. FIRMA	VHSDFVQC7DUBQTLDS6MQAUQALYYNCG	PÁGINA	1/2





JOAQUIN ALANIS LOPEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA (CCEIBA m)

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 30 de mayo de 2023 (Acta 05/23), y a propuesta del Promotor **Universidad de Cádiz**, código de protocolo **EDUCADODERO**, para realizar el estudio observacional con medicamentos titulado: **“OPTIMIZACIÓN DEL RANGO TERAPÉUTICO DE NIVELES DE FÁRMACO Y ANTI-FÁRMACO DE TERAPIA BIOLÓGICA ANTI TNF ALFA EN ARTRITIS REUMATOIDE”**.

Protocolo definitivo versión 2.0 de fecha 16 de abril de 2023

Que este Comité está integrado por los siguientes miembros:

Sr. D. Demetrio Mariano Aguayo Canela (Presidente)
Sr. D. Fernando Antúnez Estévez (Vicepresidente)
Sra. D. Joaquín Alanís López (Secretario)
Sra. D^a. María Teresa Aldabó Pallás (Vocal)
Sra. D^a. Macarena Anchóriz Esquitino (Vocal)
Sr. D. Pedro Cermeño Sacristán
Sra. D^a. Reyes Bernabé Caro (Vocal)
Sra. D^a. Encarnación Blanco Reina (Vocal)
Sr. D. Antonio Cervera Barajas (Vocal)
Sr. D. Juan Jesús Cobacho de Alba (Vocal)
Sra. D^a. Cristina Lucía Dávila Fajardo (Vocal)
Sr. D. Alberto Delgado García (Vocal)
Sr. D. Miguel Delgado Rodríguez (Vocal)
Sr. D. Juan Díaz García (Vocal)
Sr. D. José María Domínguez Roldán (Vocal)
Sra. D^a. Isabel García Ríos (Vocal)
Sra. D^a. María Elena González Muñoz (Vocal)
Sra. D^a. Dolores Merino Muñoz (Vocal)
Sr. D. Daniel Palma Morgado (Vocal)
Sra. D^a. Mónica Saldaña Valderas (Vocal)
Sra. D^a. Mercedes Sánchez-Lanuz Rodríguez (Vocal)
Sra. D^a. Matilde Vera Rodríguez (Vocal)
Sr. D. José M^a Villagrán Moreno (Vocal)

Que dicho Comité, acreditado para evaluar medicamentos, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Código Seguro de Verificación: VH5DPVQC7DUBQTLDS6MQAUQALYYNCG. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma>

FIRMADO POR	JOAQUIN ALANIS LOPEZ	FECHA	09/06/2023
ID. FIRMA	VH5DPVQC7DUBQTLDS6MQAUQALYYNCG	PÁGINA	2/2

