

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

PAPEL DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO

Trabajo de Fin de Máster. Revisión bibliográfica.

Máster Universitario en Especialización Profesional en Farmacia. Especialidad Oficina de Farmacia.

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Septiembre de 2020

Autor: Carlos Cantón Matamoros

Tutora: Dra. Catalina Alarcón de la Lastra Romero

Área de Farmacología





CATALINA ALARCÓN DE LA LASTRA ROMERO, Profesora del Departamento de Farmacología de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado "Tratamiento de la artritis reumatoide: Papel del Farmacéutico comunitario" ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacología durante el curso académico 2018/19, constituyendo la memoria que presenta el Ldo. CARLOS CANTÓN MATAMOROS como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad Oficina de Farmacia, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, 9 de septiembre de 2020

Fdo.: CATALINA ALARCÓN DE LA LASTRA ROMERO

Vº Bº

Fdo.: CONCEPCION PÉREZ GUERRERO
Director del Departamento

Código Seguro De Verificación	paDT5zxxdLOiDesWliBKjQ==	Fecha	10/09/2020
Firmado Por	MARIA CONCEPCION PEREZ GUERRERO CATALINA ALARCON DE LA LASTRA ROMERO		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/paDT5zxxdLOiDesWliBKjQ==	Página	1/1



I. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta a entre el 0,3 y el 1% de la población mundial, atacando principalmente a las membranas sinoviales de las articulaciones, y causando disfuncionalidad en el paciente. Su etología actualmente no es conocida totalmente, pero entre las causas se encuentran agentes infecciosos y ambientales, desregulación del sistema inmune, y gracias a la nueva técnica de análisis GWAS, también han salido a la luz una batería de genes implicados. Las estrategias de tratamiento son escogidas en función de las características individuales del paciente, en consenso entre él, el reumatólogo y demás profesionales sanitarios. Con respecto a los fármacos utilizados en el tratamiento se incluyen AINEs, glucocorticoides, y los FAME convencionales, biológicos y los nuevos inhibidores de la JAK. La EULAR propone una serie de recomendaciones con respecto al tratamiento de la AR, pero estos también se escogen de forma individualizada y en función de los costos. Un diagnóstico precoz y un inicio rápido del tratamiento son cruciales para conseguir la remisión de la enfermedad en el mejor de los casos. Como en toda enfermedad de carácter crónico, los pacientes suelen ser polimedicados, y el farmacéutico como profesional sanitario juega un papel clave a la hora de alcanzar los objetivos del tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease affecting 0.3 to 1% of the world's population. It mainly attacks joint synovial membranes and causes dysfunction to the patient. Its aethology is currently not fully known, but its causes include infectious and environmental agents and immune system malfunctioning. Thanks to the new GWAS analysis technique, a set of involved genes have also come out. Treatment strategies are chosen according to the individual characteristics of each patient and adopted by agreement between the patient, the rheumatologist and other healthcare professionals. The medication used in the treatment are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARD), biological DMARD and the new JAK inhibitors. EULAR suggests several recommendations regarding the treatment of RA, but these are also chosen on an individual basis and according to cost. Early diagnosis and rapid initiation of treatment are crucial to achieve disease remission at best. As with any chronic disease, patients are often treated with multiple medications. Pharmacists as healthcare professionals play a key role in achieving treatment goals and improving the patient's quality of life.

II. LISTA DE ABREVIATURAS

- ACPA: Autoanticuerpo AntiPéptidos Citrulinados.
- ACR: American College of Rheumatology.
- ADV: Años De Vida.
- Ag: Antígeno.
- AI: Artritis Indiferenciada.
- AINE: AntiInflamatorio No Esteroideo.
- ANA: Anticuerpos AntiNucleares.
- AR: Artritis Reumatoide.
- CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos
- CD: Célula Dendrítica.
- CPA: Célula Presentadora de Antígeno.
- EAI: Enfermedad AutoInmune.
- EAS: Enfermedad Autoinmune Sistémica.
- ECA: Ensayos Controlados Aleatorios.
- ELISA: Enzyme-Linked InmunoSorbent Assay.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento.
- EULAR: European League Against Rheumatism.
- FAME: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad.
- FDA: Food and Drug Administration.
- FLS: Synovial Fibroblasts Like.
- FR: Factor Reumatoide.
- GALT: Tejido Linfoide Asociado al intestino.
- GSUS: técnica de UltraSonido en eScala de Grises.
- HLA: sistema de Antígeno Leucocitario Humano.
- HZV: Virus del Herpes Zoster.
- IELs: Linfocitos IntraEpidemiales.
- IFN- γ : Interferón gamma.
- IFX: infliximab.
- IFP: interfalángica proximal.
- Ig (IgA, IgE...): Inmunoglobulina.
- IL: interleucina:
- JAK-inh: Inhibidores de la quinasa Janus.
- LB: Linfocito B.

- LPS: Lipopolisacárido.
- LTC: Linfocito T Citotóxico.
- MBL: lectina de unión a manosa.
- MCF: Metacarpofalángica.
- MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- MTX: Metotrexato.
- NF κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
- PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns.
- PDUS: técnica de UltraSonido Power-Doppler.
- PET: Topografía por Emisión de Positrones.
- PRRs: Receptor de Reconocimiento de Patrones.
- RANKL: Ligando del Receptor Nuclear Kappa.
- RI: Respuesta inmune/Respuesta Ineficaz.
- SER: Sociedad Española de Reumatología.
- SI: Sistema Inmune.
- STATs: Signal Transducers and Activators of Transcription.
- TENS: eStimulación Eléctrica Nerviosa Transdérmica.
- TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.
- Th: Linfocito Helper.
- TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

III. ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. LISTA DE ABREVIATURAS	4
III. ÍNDICE.....	6
IV. INTRODUCCIÓN.....	8
1. CONCEPTO DE ARTRITIS REUMATOIDE.....	8
2. EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO	8
3. ETIOLOGÍA	9
A. PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA	9
B. SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA.....	10
C. FACTORES AMBIENTALES	12
D. FACTORES INMUNOLÓGICOS	13
E. DISBIOSIS	15
4. PATOGENIA	17
A. FASE A	17
B. FASE B	18
C. FASE C	18
D. FASE D	18
E. FASE E	19
F. FASE F	19
5. FISIOPATOLOGÍA.....	19
A. FASE PRECLÍNICA	19
B. FASE CLÍNICA	20
6. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN.....	25
A. DOLOR INFLAMATORIO	25
B. AFECCIÓN ARTICULAR	26
C. AFECCIÓN EXTRAARTICULAR	26
D. EVOLUCIÓN. ÍNDICES DE EVOLUCIÓN	27
7. DIAGNÓSTICO.....	28
A. CUADRO HEMÁTICO	28
B. PCR.....	28
C. AUTOANTICUERPOS.....	28
D. RADIOGRAFÍA DE MANOS Y PIES	29
E. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL (URGENCIAS)	29
F. ÚLTIMAS TÉCNICAS DESARROLLADAS	29
8. TRATAMIENTO.....	30
A. TRATAMIENTO INTRAARTICULAR.....	31
B. REHABILITACIÓN Y TERAPIA FÍSICA	31
C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	32
D. DIETA	32
9. VALORACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO	32
V. OBJETIVOS.....	34
VI. METODOLOGÍA	34
VII. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	35
1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AR. VALORACIÓN EFICACIA/SEGURIDAD ..	35
A. FÁRMACOS UTILIZADOS	36

B.	APORTACIÓN DE LOS FAMES BIOLÓGICOS, SINTÉTICOS Y DIRIGIDOS EN EL MANEJO ACTUAL DE LA AR: ESTUDIOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD	43
C.	MEDICINA DE PRECISIÓN	45
2.	ELECCIÓN DE ESTRATEGIA.....	46
3.	ALGORITMO DE TRATAMIENTO	47
A.	INICIAL	47
B.	PACIENTE RESISTENTE A FAME CONVENCIONAL.....	48
C.	TRATAMIENTO CON EL PRIMER BIOLÓGICO.....	49
D.	FALLO DEL PRIMER FAME BIOLÓGICO	49
4.	TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES	49
A.	RIESGO CARDIOVASCULAR	50
B.	INFECCIONES GRAVES.....	50
C.	CÁNCER.....	50
D.	EMBARAZO	51
E.	LACTANCIA.....	52
5.	CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO EN LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA AR	52
A.	EDUCACIÓN SANITARIA	52
B.	DETECCIÓN PRECOZ.....	52
C.	OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTO	52
VIII.	CONCLUSIONES	55
IX.	BIBLIOGRAFÍA	57

IV. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) se define como una enfermedad crónica de tipo inflamatorio sobre múltiples articulaciones que afecta al 0,5 % de los adultos de nuestro país, considerándose una patología de gran impacto social y económico por las numerosas consultas y el elevado coste de tratamiento, y que afecta considerablemente a la calidad de vida de los pacientes que la sufren, debido, precisamente, a la destrucción gradual que produce a nivel articular (Turrión Nieves et al., 2017).

A todo lo anterior se suma que como la mayoría de las enfermedades autoinmunes (EAI), conlleva una gran complejidad clínica, con inicio inaparente u engañoso, y etiología poco conocida, por lo que su diagnóstico, así como el establecimiento de un tratamiento adecuado y precoz se antojan como puntos clave a la hora de combatirla eficazmente.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

Según la Sociedad Española de Reumatología (SER) “la artritis reumatoide (AR) es la forma de artritis crónica más frecuente, pudiendo afectar entre un 0,3% y 1% de la población mundial”(Criado et al., 2011).

Es una enfermedad de distribución universal, que no se ve afectada por factores como el clima, pero si por el sexo, afectando mayoritariamente a la mujer en una relación 3:1 (tres mujeres por cada hombre). También por la edad ya que la prevalencia aumenta con esta siendo mucho más frecuente entre los 40-60 años y no a mayor edad debido a que disminuye la capacidad de respuesta de nuestro sistema inmunitario desapareciendo el progreso de la enfermedad. La prevalencia al parecer también se ve afectada, sin conocer exactamente el motivo, por la etnia, registrándose prevalencias más bajas en países de África y Asia.

Unas 200.000 es el número aproximado de personas que sufren artritis reumatoide en España (prevalencia de entre 0,3% y 1,6%), predominando la afectación en medio urbano sobre el medio rural. Como vemos en España la carga de la enfermedad es más importante que a nivel mundial y aunque la tendencia es el descenso de casos, crece el número de años de vividos

(ADV) con esta patología debido al envejecimiento demográfico existente en nuestro país, lo que supone un verdadero reto para nuestro sistema sanitario.

Con respecto al pronóstico, los pacientes con AR tienen entre un 16 y un 300% de mortalidad en comparación con la población en general debido a las múltiples comorbilidades de esta enfermedad, aunque curiosamente el número de afectados fallecidos por neoplasias es mucho menor. La esperanza de vida en pacientes varones se acorta hasta en 7 años, mientras que en mujeres en 3. Actualmente el desarrollo de los nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas ha conseguido que se disminuya la tasa de mortalidad hasta casi igualar la de la población general.

A pesar de los numerosos datos existentes, hay que tener en cuenta que en el estudio epidemiológico siempre pueden aparecer problemas de estudio como son en este caso: la definición de caso de AR, el método por el cuál se identifican estos casos y la interferencia de resultados (Carmona, 2002).

3. ETIOLOGÍA

La etiología de la AR no es del todo conocida, se considera una enfermedad de causa multifactorial. Los factores que se consideran inducen la aparición son los siguientes:

A. PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA

Esta función del SI lleva asociada un mecanismo de bastante complejidad basado en la presentación y reconocimiento de antígenos (Ag), tanto internos como externos, que se produce con riguroso control y regulación para poder diferenciar lo extraño de lo propio y atacarlo y aceptarlo respectivamente. Este proceso se define como *tolerancia inmunológica*.

La tolerancia es la aceptación o la falta de respuesta frente a diferentes antígenos por exposición previa a los mismos. Actúa a través de diferentes mecanismos a nivel central (apoptosis) y periférica (anergia, supresión e ignorancia). El fallo en la tolerancia es lo que puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad frente a agentes, que en el caso de tratarse de agentes externos desencadenarán alergias, y en el caso de agentes internos pueden llegar a producir EAI como la AR.

B. SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

En principio cada individuo tiene lo que se denomina un *background* genético que modula la expresión de genes, pero también existen diferencias interindividuales que hacen que una persona sea más o menos susceptible a la aparición de AR.

- SUSCEPTIBILIDAD DE MHC Y OTROS GENES:

El funcionamiento del SI, por tanto, se basa en un proceso de presentación, reconocimiento y procesamiento de antígenos. Los genes más implicados en estos procesos son los del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC). EL MHC está implicado por tanto en la autoinmunidad. En el ser humano comprende una serie de genes en el cromosoma 6 y es llamado complejo HLA. Este se organiza en regiones que codifican para tres clases de moléculas: MHC clase I, clase II y clase III.

Esta serie de genes son los que normalmente están involucrados en la susceptibilidad frente a las EAI, debido a la existencia de numerosos polimorfismos. El polimorfismo en los genes HLA afecta negativamente al mantenimiento de la tolerancia o facilitan el desarrollo de EAI. Existen varias teorías que explican esa influencia negativa sobre el SI:

- *Péptido Artritogénico*: establece que existe similitud entre un péptido bacteriano o viral y un péptido propio cuya unión con el gen polimórfico de HLA es interpretada por los linfocitos T citotóxicos (LTC) como una primera señal para arrancar el proceso autoinmunitario.
- *Misfolding*: o plegamiento incompleto de la molécula polimórfica de HLA, que genera una acumulación de la cadena pesada mal plegada en el retículo endoplasmático y conlleva una consecuente formación de homo o heterodímeros de estas cadenas que aumentan el estrés celular promoviendo la activación del Factor Nuclear $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$), gatillando la pérdida de tolerancia y produciendo autoinmunidad (Arase, 2016).

En el caso de la AR las moléculas concretas implicadas son los alelos de HLADR4 que comparten secuencias de aminoácidos (QKRAA, QRRAA ó RRRAA) denominado *epítope compartido*, ubicado en la tercera región hipervariable de la cadena beta de las moléculas DRB1, DR6 y DR10. Estas moléculas se caracterizan porque su bolsillo de unión peptídico (P4) tiene carga positiva, que repele su unión con péptidos que contengan arginina, pero favorece la afinidad con los péptidos

citrulinados, que pueden ser reconocidos por LT como extraños y gatillar la activación de los linfocitos B (LB) autorreactivos con la consecuente formación de autoanticuerpos (Antipéptidos citrulinados) y daño tisular. Este epítotope constituye hasta un 30% del riesgo genético total en la AR (Okada et al., 2019).

Los genes no HLA implicados son numerosos, como en el caso de los genes reguladores CTLA-4 o PTPN22. Ambos codifican para proteínas cuya función es inhibir a los LT activos, y sus mutaciones llevan a la perpetuación de la respuesta inmunitaria, el quiebre de la tolerancia y el inicio de la EAI. Actualmente gracias a la aparición de los análisis de variación genética GWAS, que suelen centrarse en los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), se ha identificado una nueva batería de genes asociados a la aparición de la AR y el desarrollo de su fisiopatología. Estos genes, junto con su función y efecto dentro de la enfermedad se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Genes implicados en la patogenia de la AR

GEN IMPLICADO	CODIFICA PARA	FUNCIONES	RELACIÓN DE LA ALTERACIÓN CON AR
HLA-DRB1	Proteínas de superficie celular	Unión a péptidos propios y presentación a LTCD8+/Unión a péptidos extraños y presentación a LTCD4+	Sobre activación de LT
PTPN22	Proteína tirosina quinasa no receptor tipo 22	Regulación negativa de la señalización por TCR	Expansión de LT de memoria, efectoras y predisposición a autoinmunidad. Muy relacionado con FR, normalmente positivo
PADI4	Enzima Peptidil arginina deaminasa 4	Cataliza la conversión de residuos de arginina en citrulina. Produce proteínas citrulinadas.	Producción de ACPA y pérdida de tolerancia inmunológica
TRAF1-C5	Proteína intracelular	Media la transducción de señal del TNF-alfa	Aumento de la proliferación y activación de LT
CTLA4	Antígeno 4 de LT citotóxicos	Regulación negativa de activación de LT: - Señalización negativa - Antagonismo competitivo de la vía CD28/B7	Sobre activación LT
STAT4	Transductor de señal y activador de la transcripción 4	Diferenciación y proliferación de Th1 y Th7	Aumento de la proliferación de Th1 y Th7
IRF5	Factor regulador del interferón 5	Regulación del ciclo celular, apoptosis, respuesta inmunológica y respuesta inflamatoria por inducción de citocinas proinflamatorias.	Alteración del sistema inmunológico e inflamación crónica
FCRL3	Proteína 3 similar al receptor gamma de las inmunoglobulinas	Regulación de la activación de CB por activación/Inhibición basada en tirosinas	Sobre activación de CB
TNFAIP3	Proteína 3 inducida por el TNF-alfa de la membrana de sinoviocitos, linfocitos y fibroblastos.	Inhibe la inflamación y apoptosis inducida por TNF-alfa	Inflamación en el tejido sinovial
TNF-ALFA	Citocina TNF-alfa	Regula la expresión de genes para IL-1, IL-6, metaloproteasas, moléculas de adhesión, la proliferación, la apoptosis, la activación celular e inducción de anticuerpos	Inflamación, destrucción del cartílago y erosión del hueso

miR-499	Pri-miARN que darán lugar a formas maduras de miARN	Regulan la degradación de diversos miARN, proceso inflamatorio, apoptosis y activación del sistema inmune	Aumento de apoptosis, inflamación y alteración de la respuesta inmune
----------------	---	---	---

Fuente: adaptado de “*Genética y genómica en AR: una actualización*” (Rodríguez-Elías et al., 2016).

- EPIGENÉTICA:

Se denomina Epigenética al conjunto de aquellos factores no genéticos, pero que afectan a la heredabilidad de la expresión genética, sin producir cambios en las secuencias de nucleótidos (Meda et al., 2011). Estos factores inducen la expresión/represión de genes mediante diversos mecanismos:

- Metilación del ADN: es un proceso de “*silenciamiento*” de genes por los cambios producidos en la cromatina al añadir un grupo metilo al quinto carbono de los residuos de citosina del ADN. Normalmente este es un mecanismo de defensa para nuestro ADN frente a agentes patógenos, pero, otros agentes ambientales como el ácido fólico (cofactor de la ADN metiltransferasa) pueden gatillar el mecanismo dando lugar al inicio de la pérdida de tolerancia.
- Modificación de las histonas: cambiando su configuración por acetilación, fosforilación u otros procesos enzimáticos e impidiendo así el correcto enrollamiento de la cromatina (Meda et al., 2011).

C. FACTORES AMBIENTALES

- AGENTES INFECCIOSOS:

La influencia de los factores infecciosos explicaría las variaciones geográficas y estacionales de algunas EAI. Son considerados potenciales agentes causales, relacionándose así la aparición de AR por ejemplo con el virus Epstein-Barr, el parvovirus B19, los retrovirus, las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*) y algunas micobacterias como la que causa tuberculosis. Afectan al proceso autoinmune gatillando la inflamación inicial o perpetuándola (Welsh et al., 2010) a través de diversos mecanismos:

- Mimetismo molecular: se explica por la existencia de una secuencia de aminoácidos idéntica o muy similar entre el agente infeccioso y un antígeno propio del organismo generando una reacción que puede llevar a una respuesta inmune aberrante. Pero es

necesaria la presencia de un epítoto relacionado con la enfermedad, como el epítoto compartido de la AR.

- Activación por espectador y espectador inocente (*innocent bystander*): el espectador o agente patógeno genera un daño tisular que produce segundas señales por las que se activan los LT autorreactivos no específicos (activación por espectador). Al mismo tiempo estos microorganismos dan lugar a un daño secundario de tejidos, que junto con la producción de citoquinas expresan en superficie Ag que facilitan su reconocimiento por LT autorreactivos que median ese daño tisular (espectador inocente) (Welsh et al., 2010).
- Infección persistente: la persistencia de Ag patógenos en circulación lleva a que se gatille su reconocimiento en la superficie de las células sanas, produciendo destrucción tisular y una reacción inflamatoria (RI) mantenida en el tiempo. Además, las posibles reactivaciones exageran y perpetúan aún más el proceso.
- Súper antígenos: son productos patógenos de origen bacteriano la mayoría de las veces, que por su alta capacidad mitogénica, pueden llegar a formar complejos antigénicos que posiblemente darán lugar a una respuesta generaliza y específica por los LT.

- AGENTES INORGÁNICOS:

Como los pesticidas, hidrocarburos, fármacos, metales pesados o la propia radiación UV que fomentan la creación de neoantígenos.

- HORMONAS:

El inicio de las EAI o recidivas están relacionadas con cambios en las hormonas sexuales, siendo más frecuentes, por ejemplo, en el sexo femenino durante el periodo fértil en menarquía, embarazo y lactancia, y menos frecuente tras la menopausia. Esto explicaría en cierto modo porque las EAI generalmente afectan más al sexo femenino.

D. FACTORES INMUNOLÓGICOS

Los principales componentes involucrados son:

- CÉLULAS DENDRÍTICAS (CD):

El problema surge cuando estas CPA maduras presentan los antígenos a los LT autorreactivos en un ambiente proinflamatorio pudiendo tener como consecuencia el quiebre de la tolerancia periférica. En el caso de la AR se observa una acumulación local de células inflamatorias y dendríticas con una disposición parecida a la de un ganglio linfático.

- RECEPTORES TIPO TOLL (TLR):

Su función normal corresponde con el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos o PAMPs, participando en la respuesta inmune innata a través de su activación produciendo inflamación. Poniendo de ejemplo uno de estos receptores, el receptor TLR tipo 2, puede llegar a activar las CPA secretando TNF- α , y en el caso de que su ligando sean restos apoptóticos puede causar el quiebre de la tolerancia.

- CÉLULAS REGULADORAS:

Refiriéndonos a los linfocitos T reguladores, que regulan o suprimen la actividad de otros LT que puedan ser dañinos. Entre sus funciones habituales están la prevención de alergias y las propias EAI, participando en el proceso de anergia como mecanismo de tolerancia periférica.

- CITOQUINAS:

Se unen a los receptores de las células blanco, así inician las vías de transducción de señales y alteran su expresión génica. Regulan la activación, migración, supervivencia y diferenciación celulares. Algunas con un papel clave en la AR son:

- IL-1, IL-6 y TNF-alfa, que amplifican y mantienen la RI.
- IL-8, un quimioattractante de las células inflamatorias al tejido sinovial perpetuando la inflamación en AR (Saxena et al., 2008).

Las citoquinas pueden mediar la expresión aberrante del MHC clase II en células no inmunológicas, transformándolas en CPA involuntarias, que pueden activar LT autorreactivos, que en un ambiente proinflamatorio pueden producir el quiebre de la tolerancia periférica.

- LINFOCITOS Th17:

Productores de IL-17. Las citoquinas IL-1 β , IL-6, IL-23 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), influirían en la diferenciación de estos LTh17 productores de IL-17 proinflamatoria, que a su vez estimula la producción de otras moléculas proinflamatorias como IL-6, la prostaglandina E2 y el óxido nítrico, un quimioattractante para monocitos y neutrófilos, amplificando la RI. En la AR, por ejemplo, se ha observado la presencia de Th17 en la sinovial de las articulaciones comprometidas (Sánchez-Ramón et al., 2010).

E. DISBIOSIS

Normalmente microbiota intestinal y sistema inmune interactúan de manera beneficiosa para mantener la homeostasis, pero hay determinados factores que pueden influir rompiendo este equilibrio, disminuyendo la acción del sistema inmune y provocando la aparición de diversas enfermedades.

El sistema inmune intestinal está compuesto en su mayoría por GALT o tejido linfoide asociado al intestino, cuya función es la de regular la respuesta del sistema inmune intestinal, haciendo distinción de lo propio/extraño e induciendo tolerancia a antígenos luminales (Mcdermott y Huffnagle, 2014).

La interacción entre el tracto gastrointestinal y el sistema inmune es un sistema complejo en el que además de participar el propio microbiota, y el tejido intestinal, también cobran importancia las células inmunitarias que penetran a través de la mucosa, y que participan tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.

Las células epiteliales intestinales principales protagonistas de la inmunidad innata intestinal, pueden expresar receptores PRRS como los tipo Toll (TLR) (Abreu, 2010), con capacidad para reconocer los famosos PAMPS, haciendo que las CD y macrófagos también expresen este tipo de receptores induciendo una respuesta inespecífica. Entre los PAMPS podemos encontrar componentes propios de la pared bacteriana entre los que destacamos los lipopolisacáridos (LPS). Se ha demostrado la relación positiva de la actividad de AR (DAS28) con el gen COG2148 de las enzimas implicadas en la síntesis de LPS, las azúcar transferasas (Jeong et al., 2019). Los LPS de bacterias Gram negativas reconocidos por receptores LTR4 inducen la translocación del factor nuclear NF κ β y la liberación de citoquinas proinflamatorias, que a su vez son capaces de

activar los linfocitos Th2, que continúan la cascada liberando TNF- α , IL-6, IL-4 o IL-12 (Cheroutre et al., 2011). En cambio, cuando se trata de bacterias no patógenas las células epiteliales expresan menor número de receptores en superficie y se produce una ausencia de respuesta.

Diversos estudios confirman que especies bacterianas como *Lactobacillus sp.* o *E. coli*, propios del microbiota normal, inhiben esta vía del NF κ B evitando que se produzca la inflamación intestinal. En diversos estadios de AR concretamente, se han detectado componentes del microbiota involucrados como son *Prevotella spp.* en estado preclínico, y en una etapa temprana *Phylum bacteroidetes* (Alpizar-Rodriguez et al., 2019).

Las células epiteliales además liberan el factor de crecimiento TGF- β que promueve la producción de IgA y suprime la de IgE desarrollando así la tolerancia hacia antígenos propios y de la dieta. También estimulan los Treg que producen IL-10 con poder antiinflamatorio. Cabría destacar además el papel de los linfocitos intraepiteliales (IELs) que pueden producir señales tanto protectoras, como el factor de crecimiento KGF, como inflamatorias con IFN-gamma, ambos tipos con el objetivo de proteger frente al daño tisular (Cheroutre et al., 2011). Algunas células inmunitarias además regulan la liberación de IL-22 e IL-17, esta última clave en la patogenia de la AR.

Con respecto a la inmunidad adaptativa, esta está protagonizada por la sIgA proveniente de los dímeros de IgA producida por los LB (Shi et al., 2017). El proceso es el siguiente: las CD y macrófagos de la lámina propia y las células M a través de los PRRS actúan como CPA a los LT situados en las placas de Peyer donde estimulan la maduración de LB. Los LB en 14 días entran en la lámina propia y producen sIgA que dificulta la acción del patógeno impidiendo el paso de sus toxinas a través de su superficie. En nuestra microbiota normal el género *Bifidobacterium* es capaz a través de muramil dipéptido, un componente de su pared, de activar a LB para la producción de sIgA (Hooper, 2004). Otro componente que podría tener un papel clave es el polisacárido capsular (PSA), en este caso proveniente de la especie *Bacteroides fragilis*, con propiedades antiinflamatorias, que es procesado por las CD a través de TLR2 e induce la acción de Treg, que junto con el ya mencionado TGF- β liberado por las células epiteliales, regulan la tolerancia aumentando la producción de IL-10 e inhibiendo la IL-17.

En definitiva, como revelan diversos estudios en ratones, aquellos más libres de gérmenes son más susceptibles a infección, ya que desarrollan una ausencia de microbiota, un sistema inmune

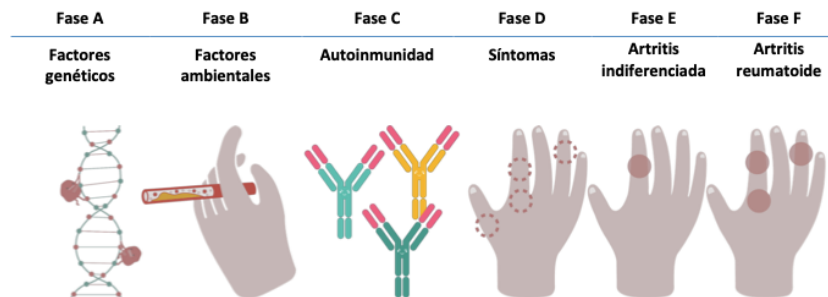
intestinal inmaduro con menos IELs y menos producción de IgA (Hooper, 2004). Por tanto, la pérdida de bacterias comensales o disbiosis se traduce en una pérdida de homeostasis, que puede llegar a comprometer al SI y producir disfunciones fisiológicas facilitando la aparición de enfermedades como las EAI.

4. PATOGENIA

Actualmente se reconoce que el desarrollo de la AR incluye distintas fases, tal como el Grupo de Trabajo de los Factores de Riesgo de AR de EULAR en 2012 intentó homogenizar y definir (Gerlag et al., 2012):

- Fase A: en la que se considera la existencia de factores genéticos relacionados con la AR.
- Fase B: en esta fase hay una exposición a factores de riesgo ambientales relacionados con la AR.
- Fase C: en la cuál ya se detecta autoinmunidad sistémica asociada con AR.
- Fase D: en esta fase aun no es posible detectar la AR, pero el paciente sí refiere sintomatología.
- Fase E: en la fase E ya se detecta artritis, pero no puede establecerse el diagnóstico de AR, es la fase de artritis indiferenciada (AI).
- Fase F: se establece el diagnóstico de AR.

Figura 1. Fases de desarrollo de la AR.



Fuente: Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con AR (SER) (Criado et al., 2011).

A. FASE A

Los factores genéticos más importantes son:

- a) Factor Reumatoide (FR), que se trata de un anticuerpo cuya importancia reside en su capacidad de reconocer la región constante de la IgG como un autoantígeno. No se considera específico de la AR.

- b) Anticuerpos Antipéptidos Citrulinados (anti-CCP) o ACPA: existen diferentes proteínas citrulinadas tras la transformación enzimática de sus residuos de arginina en citrulina que son reconocidas por estos anticuerpos. Este autoanticuerpo si posee una especificidad alta para la AR.

En algunos artículos se llega a afirmar que el 60% de la probabilidad de desarrollar AR se explica por el componente genético (John et al., 1998).

B. FASE B

Como ya se ha mencionado en este trabajo, existen diversos factores ambientales influyentes en la aparición de AR, es el caso del tabaco considerado el factor ambiental más relacionado con la aparición de esta patología. Otros factores ambientales relacionados pueden ser la aparición de enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis* también mencionado ya), la exposición profesional a sílice, el consumo de sal o alcohol, o factores hormonales (Alpizar-Rodríguez y Finckh, 2017).

C. FASE C

La AR se considera una enfermedad autoinmune sistémica (EAS) en la cual el propio paciente genera autoanticuerpos afectando a múltiples partes del organismo.

En el caso de la AR la estructura diana atacada por estos anticuerpos propios es la membrana sinovial de las articulaciones, se produce una hipertrofia de esta dando lugar a problemas de espacio en la articulación. Debido a esa hipertrofia, la sinovial va erosionando el cartílago, los ligamentos o el hueso subyacente.

Para compensar la anomalía producida en la membrana sinovial también se produce un aumento en el número de células productoras de interleucinas.

Estas tres primeras fases constituyen la parte preclínica de la enfermedad sin sintomatología.

D. FASE D

Se caracteriza por la aparición de la sintomatología, pero con ausencia de inflamación, al menos objetiva. Aparecen artralgias inflamatorias que se hacen más frecuentes en articulaciones pequeñas como pueden ser pies y manos, y de forma simétrica (Bos et al., 2010).

E. FASE E

Con sintomatología e inflamación objetiva, pero que no puede diagnosticarse en principio. Es lo que se define como artritis indiferenciada (AI) puesto que no cumple con los criterios de diagnóstico de AR, es un tipo de forma clínica de esta.

F. FASE F

Por último, en esta fase se consigue establecer el diagnóstico de AR y se alcanza la fase de enfermedad.

5. FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología de la AR podemos distinguir también dos fases:

A. FASE PRECLÍNICA

La fase preclínica se caracteriza por la detección de una susceptibilidad a la aparición de esta enfermedad autoinmune. Como ya se ha explicado anteriormente, esta es una enfermedad autoinmune que tiene un componente genético conocido y aceptado. En concreto el epítotope compartido.

En definitiva, esta variante del MHC lo que provoca es una mayor predisposición hacia la presentación de autoantígenos, sobre todo los citrulinados (anti-CCP).

Dentro de la fase preclínica el otro factor que toma importancia para la aparición de esta patología autoinmune es la formación de esos autoantígenos. Los anti-CCP o ACPA se forman por un proceso denominado citrulinación llevada a cabo por la encima peptidil arginina deaminasa (PAD), y que como su nomenclatura indica se encarga de actuar sobre las proteínas, sobre sus residuos de arginina eliminando el grupo amino terminal, convirtiendo estos residuos en citrulina. Esto provocará una serie de modificaciones en las futuras interacciones. En la inflamación esta citrulina aparece también como consecuencia de la conversión enzimática de los residuos de arginina presentes en algunas proteínas, y debido a esta alteración pueden ser detectadas como antígenos por nuestro sistema inmune dando lugar a una respuesta. Funcionaría, así como un autoantígeno. Un autoantígeno como se podría deducir de su nombre se trata de una molécula propia de nuestro organismo pero que es reconocida como extraña

por alteraciones en el proceso de la tolerancia inmunitaria, y que generaría una respuesta inmune pudiendo conllevar la aparición de una enfermedad autoinmune como es el caso de la AR. Esta situación ya fue denominada como “horror autotóxico” por el premio nobel Paul Ehrlich a principios del siglo XX (Connect, 2018).

Como menciona A. Gómez en su estudio sobre los anti-CCP, en 1964 se describieron los anticuerpos más específicos de AR: los anticuerpos antifactor perinuclear (APF) y los anticuerpos antiqueratina3 (AKA). Pero al ser poco sensibles y difícil de determinar y estandarizar, su determinación solo se lleva a cabo en centros especializados. Más adelante se descubrió que los anti-CCP contendrían la mayoría de los anticuerpos anteriormente denominados AKA, APF y AFA, y son los autoanticuerpos más específicos de la AR, ya que estos podían determinarse mediante ELISA. Su determinación entonces pasaba a estar al alcance de cualquier laboratorio inmunológico (Gómez, 2005).

La mayoría de los pacientes con AR generan ACPA. La ruptura inicial de la tolerancia a los antígenos citrulinados va seguida de la expansión de la respuesta humoral anti-citrulinada que está estrechamente relacionada con el desarrollo de inflamación y, en última instancia, con artritis. Exceder el umbral del título de ACPA y / o lograr las propiedades patogénicas de ACPA en el período preclínico de la AR, promovería la transición de la autoinmunidad asintomática a la artritis clínicamente aparente y la AR en toda regla. Los procesos mediados por ACPA conducen a la producción de citocinas proinflamatorias asociada a la AR y a la diferenciación de los osteoclastos (Kurowska et al., 2017).

B. FASE CLÍNICA

Como se ha mencionado varias veces, la AR es una enfermedad autoinmune sistémica, esto significa que la lesión tisular es diseminada a otros órganos y tejidos debido principalmente a la acumulación de inmunocomplejos.

Las regiones hipervariables del anticuerpo es el sitio de unión con el antígeno, debido a que es complementario a las regiones determinantes de complementariedad del epítipo del antígeno. La unión de ambos forma lo que se denomina un inmunocomplejo y facilita la eliminación del antígeno. El problema viene cuando en algunos casos se forman grandes cantidades de inmunocomplejos que dan lugar a reacciones que lesionan los tejidos dependiendo del lugar de formación, distribución y deposición de estos. El depósito más común se realiza sobre las

paredes de los vasos, sobre la membrana glomerular del riñón, en el encéfalo y en las membranas sinoviales, que es justo el caso de la AR.

El depósito de estos en la membrana sinovial de las articulaciones va a inducir una reacción inflamatoria tanto en la propia articulación como extraarticularmente.

- **DESARROLLO DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**

En condiciones normales existe un equilibrio entre la tolerancia del sistema inmune y la respuesta inmunológica de nuestro organismo. Pero en las enfermedades autoinmunes por medio de mecanismos aún no muy bien conocidos, la susceptibilidad genética y los factores ambientales como el tabaco, ya mencionados anteriormente, pueden llegar a romper ese equilibrio normal. Entonces puede aparecer la autoinmunidad de dos formas:

- 1) Por la predisposición genética a un fracaso en la autotolerancia.
- 2) Por reacción a factores ambientales que producen un daño tisular debido a la formación y depósito de inmunocomplejos, por el efecto de los ACPA y por los propios Linfocitos T autorreactivos. Ese daño tisular a su vez puede dar lugar a alteraciones en la presentación de antígenos y a una respuesta inflamatoria que dará lugar a una respuesta inmune aumentada.

En ambos casos la situación culminaría en una selección o regulación anormal de linfocitos autorreactivos que provocarán más daño tisular y el establecimiento de la enfermedad autoinmune.

a) INFLAMACIÓN AGUDA

Para empezar los macrófagos en el tejido de la articulación, por los fallos producidos a nivel de respuesta inmunológica en la AR, van a reconocer en autoantígenos PAMPs iniciando así una cascada de fosforilación que acaba con la liberación del NF- κ B que se transloca al núcleo e induce la liberación de citocinas como la IL-1, el TNF- α e IL-8, aumentando la permeabilidad vascular y ayudando al reclutamiento de células al lugar de la inflamación.

Por otra parte, la detección de estos PAMPs también es llevada a cabo por colectinas como la lectina de unión a manosa (MBL) y la famosa proteína C reactiva, que junto a otras se consideran

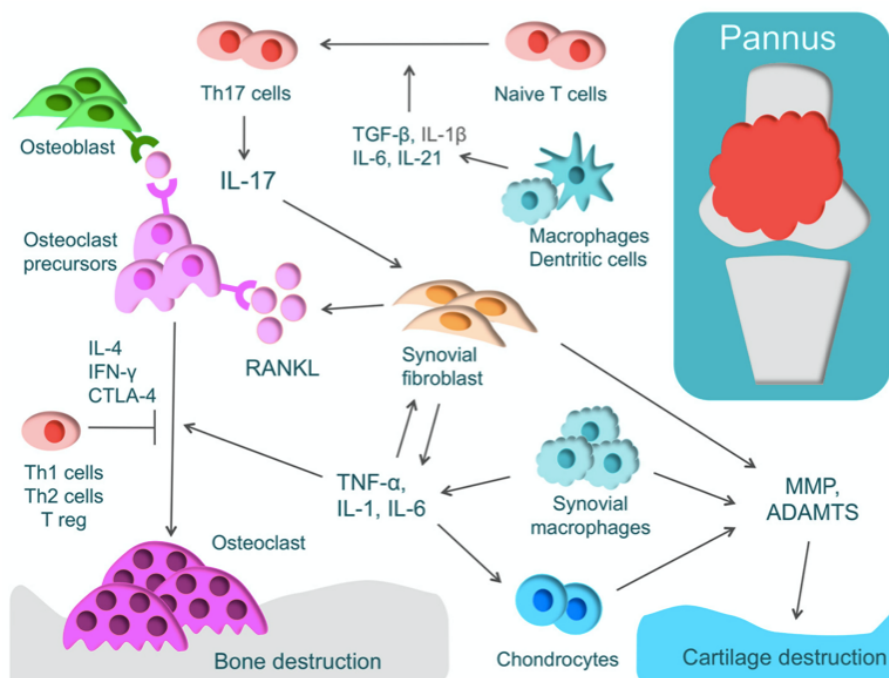
Las iniciadoras del sistema del complemento cuyos componentes más importantes en la reacción inflamatoria son C3a, C4a y C5a, las denominadas anafilatoxinas.

Las anafilatoxinas se unen a los receptores de membrana de los mastocitos que se activan y liberan mediadores de la inflamación. Parece que el proceso se inicia en la membrana con activación de la adenilato-ciclasa y de fosfolipasa A2 y culmina con la liberación de mediadores al espacio extracelular como la histamina, PGE2, leucotrienos y el factor activador de las plaquetas (PAF).

La liberación de estos mediadores facilita la llegada de las células inmunitarias al foco de la inflamación como los neutrófilos, las células presentadoras de antígeno y los linfocitos.

- INTERVENCIÓN DEL SISTEMA INMUNE, DESTRUCCIÓN DE LA ARTICULACIÓN

Figura 2. Fisiopatología de la AR: destrucción ósea y del cartílago.



Fuente: *Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: Pathogenesis and Treatment Strategy: A Literature Review* (Tateiwa et al., 2019)

Los macrófagos y CD cuando detectan en este caso un autoanticuerpo como extraño comienzan a producir citoquinas, principalmente TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β e IL-21 que constituyen unas de las citoquinas más importantes en la patogenia de la AR. Las células Th inmaduras se diferencian en sus diferentes subconjuntos (Th1, Th2 y Th17), y en este caso se estimula concretamente su diferenciación a Th17 por la acción de estas citoquinas.

Los Th17 son los principales productores de IL-17. La IL-17, que contribuye al daño óseo al inducir el activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) en los FLS. Además, la IL-17 también actúa activando a los FLS lo que potencia la retroalimentación positiva. Los Th17 también son los responsables de la activación de las células B, activándolas y estimulando la producción de autoanticuerpos. Actualmente se ha demostrado la influencia de un subconjunto peculiar de células B de baja memoria de DC en la destrucción articular en la AR (Thorarinsdottir et al., 2019). Algunos artículos también sugieren la existencia de relación entre las células B de la sangre periférica y las células B en el tejido sinovial en AR, y que estas son capaces de producir anticuerpos que poseen la capacidad de unirse a antígenos citrulinados, lo que estimula la producción de TNF- α por parte de los macrófagos siendo relevante en el proceso patogénico de la AR (Elliott et al., 2020).

Los FLS tiene un papel clave en la destrucción del tejido y cronicidad de la inflamación. Estos en la AR se transforman de inactivados y adquieren un fenotipo agresivo e invasivo dando lugar al pannus y el daño tisular en su mayoría (Izquierdo y Pablos, 2013). Esto se debe a que son activados por la IL-6, pero a su vez también la producen, lo que aumenta su proliferación, el reclutamiento y activación de otras células inmunológicas y la angiogénesis.

Los FLS además de producir IL-6, junto con los condrocitos liberan gran cantidad de metaloproteasas de matriz (MMP) y catepsinas, que provocaran el daño en el cartílago. Por tanto, la destrucción del cartílago está causada por la metaloproteinasa de la matriz (MMP) y una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS) producidas por condrocitos, FLS y macrófagos sinoviales.

Con respecto a la destrucción ósea, IFN- γ , IL-4 y la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), producidas por Th1, Th2 y Treg, respectivamente, regulan la diferenciación de osteoclastos. El contacto directo de célula a célula entre los osteoblastos y los progenitores de los osteoclastos estimula al activador del receptor de la vía del factor nuclear kappa B (RANK) / RANKL y, en consecuencia, promueve la diferenciación de los osteoclastos, principales responsables de la destrucción del hueso (Tateiwa et al., 2019).

Lo que ocurre en AR es que como los mediadores que promueven la diferenciación de Th17 se encuentran en altas concentraciones en la articulación, se produce un desbalance en la concentración de Th17/T reguladores aumentando el número de osteoclastos activos y así el daño en el hueso.

- PRINCIPALES CITOQUINAS EN LA INFLAMACIÓN DE LA AR

A parte de las funciones ya descritas de la IL-17, hay que destacar la acción de otras citoquinas fundamentales en la fisiopatología de la AR.

El TNF- α tiene un papel dominante en la inflamación debido a que promueve la activación de osteoclastos, condrocitos, endotelio vascular y fibroblastos sinoviales (FLS); induciendo el daño tisular y reclutamiento de otras células al foco de la inflamación. TNF- α e IL-1 son los principales iniciadores de la inflamación y por esto se consideraron las primeras dianas terapéuticas en el tratamiento.

Se podría decir que el papel de la IL-6 es fundamental en el desarrollo de la patogenia de la artritis reumatoide. Esta interleucina es una de las más abundantes en el líquido sinovial de los pacientes de AR. El incremento de la concentración de IL-6 durante la inflamación lleva a la perpetuación de la sinovitis crónica mediante los diferentes efectos que esta produce. La interleucina 6 también aumenta los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF que participa de forma clave en el mantenimiento del pannus estimulando la angiogénesis.

Otra de las funciones de la IL-6 es la activación de los linfocitos Th17 que combinado con los efectos que produce sobre los FLS, crea un bucle de retroalimentación positiva de la expresión de IL-6.

IL-6 también provoca la activación de las cinasas Janus (JAK): JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2. Cada JAK tiene una estimulación y una función diferente sobre la señalización celular. La activación de estas produce una fosforilación de la tirosina de STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription) o factores de transcripción que modifican la transcripción y funcionalidad celular. Las mutaciones o fallos en la señalización de estas enzimas es lo que se relaciona con el desarrollo de la autoinmunidad e inflamación de la AR.

La adiponectina también parece influir en la patogenia de la enfermedad promoviendo la diferenciación de linfocitos Th y estimulando los FLS (Liu et al., 2020). Aquí se demuestra la influencia de la obesidad/sobrepeso en el desarrollo de la AR.

Otras citocinas proinflamatorias importantes en la AR son:

- IL-18: estrechamente relacionada con la enfermedad cardiovascular en AR porque produce un aumento de la angiogénesis y de VCAM-1 e ICAM-1.
- IL-23: es una de las más importantes porque actúa como estimulante para las Th17. El eje IL-23/IL-17 ejerce el control sobre la retroalimentación positiva en la activación y proliferación de FLS, pudiendo favorecer la perpetuación de la inflamación.
- IL-27: en este caso aumenta la diferenciación a Th1 e inhibe la proliferación de linfocitos Th17. Además, suprime la adhesión de neutrófilos, y por tanto su producción de radicales libres del oxígeno y gránulos. Estos efectos producidos por IL-27 ha hecho que se replantee su potencial terapéutico abriendo nuevas líneas de investigación en el tratamiento (Sánchez-Ramón et al., 2010).
- IL-35: se produce por los linfocitos T reguladores y por tanto tiene la capacidad de inhibir a los linfocitos Th17.

- *INFLAMACIÓN CRÓNICA*

La formación del pannus, con una acumulación de las diferentes células inmunitarias y una respuesta de los linfocitos T autorreactivos, que activan la cascada de retroalimentación de la inflamación con la producción de las diferentes citoquinas proinflamatorias, es lo que amplifica la respuesta inflamatoria y acaba perpetuándola en AR.

6. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

La presentación clínica más típica se define por una poliartralgia sistémica distal, a pesar de esto se produce en la interfalángica proximal (IFP) siempre, no en la distal. Las afecciones articulares son en articulaciones pequeñas de pies y manos.

A. DOLOR INFLAMATORIO

Se diferencia del dolor mecánico por las siguientes características:

- Rigidez matutina de más de 30 minutos.
- Se suele exacerbar con el movimiento.
- Está presente en el reposo.
- Genera despertares en los pacientes afectados normalmente.

B. AFECCIÓN ARTICULAR

A nivel articular hay una erosión ósea más periférica del espacio interarticular, entre el cartílago y la membrana sinovial. Posteriormente se generan unas deformaciones. Estas deformaciones están desencadenadas por la alteración de las estructuras periarticulares, tales como los tendones y ligamentos y no por la articulación directamente. Esta es la razón por la que en todos los pacientes con AR se forman de la misma manera. El mismo *pannus* favorece esta desviación articular. Por orden de frecuentemente afectadas (50-70%) las articulaciones son:

Tabla 2. Manifestaciones articulares.

ARTICULACIÓN	MANOS Y MUÑECA	PIES	HOMBRO	RODILLA	CADERA	CODO	ESQUELETO AXIAL
ANATOMÍA	MCF e IFP	Retropie, mediopie y antepie	Diagnóstico complicado	-	Solo en estadios avanzados	-	Compromiso cervical
MANIFESTACIÓN	Desviación ulnar Cuello de cisne Deformidades en Z Dedos en ojal	Pie plano característico <i>Hallux valgus</i>	-	Marcha disfuncional	-	No suele alterar funcionalidad	Dolor y rigidez en la nuca

Fuente: *Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico* (Combe et al., 2015)

C. AFECCIÓN EXTRAARTICULAR

Los factores de riesgo más importantes que se relacionan con la aparición de afecciones extrarticulares son epítome compartido, seropositividad, aparición de una discapacidad temprana o el tabaquismo.

Tabla 3. Manifestaciones Extraarticulares.

LOCALIZACIÓN	AFECCIÓN
PIEL	Nódulos reumatoides Dermatitis neutrofílica Úlceras Reacción liquenoide o psoriasiforme
SÍNTOMAS SECOS	Síndrome de Sjögren
CARDIOVASCULAR	EAI con mayor compromiso CV (factor de corrección 1,5 en tabla SCORE)
HEMATOLÓGICO	Anemia Síndrome de Felty Mayor incidencia de linfomas

PULMONAR	Nódulos reumatoides Derrame pleural
OCULAR	Queratitis ulcerativa punteada Escleritis (indica actividad)
OTROS	Osteoporosis Debilidad muscular Cambio de tejido magro por graso Síndrome del túnel carpiano Neuropatías

Fuente: *Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico* (Combe et al., 2015)

D. EVOLUCIÓN. ÍNDICES DE EVOLUCIÓN

Existen dos tipos de medida de la evolución de la artritis reumatoide:

- **MEDIDORES QUE EVALUAN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Comparando valores basales de ciertos parámetros fisiológicos con los valores de estos tras un periodo de tiempo determinado. Normalmente se utilizan para analizar la respuesta a un tratamiento. Los más típicos son:

- Puntuación ACR (o de American College of Rheumatology) que consta de un cuestionario que permite recoger información de hasta siete componentes: recuento de las articulaciones dolorosas, valoración global del dolor y de la actividad de la enfermedad por el propio paciente, valoración de la actividad por el reumatólogo y valoración de la funcionalidad física por el paciente y el reumatólogo.
- Índice HAQ-DI (de Health Assessment Questionary-Disability Index) que, en este caso, consiste en otro cuestionario, pero esta vez de 20 preguntas que valoran la capacidad funcional en 8 aspectos clínicos. Cada pregunta se valora de 0-3 según 4 niveles de dificultad. El resultado también se valora de 0-3 en la misma estructura que las respuestas.
- **MEDIDORES QUE EVALUAN EL ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE**

En cada momento y de forma absoluta. Los más característicos son:

- DAS28 (Disease Activity Score-28): cuantifica dolor e inflamación en 28 articulaciones, velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos y la PCR y valoración global del estado de salud por parte del paciente. Por debajo de 2,6 puntos se considera remisión, entre 2,6-3,1 puntos baja actividad, entre 3,1-5,1 moderada y entre 5,1-9,4 gravedad o alta actividad.
- SDAI (Simplified Disease Activity Index): simplificación del anterior. En este caso la valoración general de la actividad de la enfermedad se lleva a cabo por la escala EVA de dolor y participa también el médico. Puntuación de 0-86. Por debajo de 3,3 es remisión, hasta 11 baja actividad, 11-26 moderada y más de 26 es alta.
- CDAI (Clinical Disease Activity Index): no incluye el valor de PCR y puede utilizarse sin la necesidad de realizar una analítica. Puntuación de 0-76. Por debajo de 2,8 es remisión, hasta 10 baja actividad, 10-22 moderada y más de 22 es alta. Tanto el SDAI como el CDAI se consideran de mayor utilidad que el DAS28.
- RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data): que obtiene toda la información directamente de la valoración del paciente. Excelente correlación con DAS28 y CDAI.

7. DIAGNÓSTICO

Normalmente cuando se sospecha AR en un paciente se le suele requerir:

A. CUADRO HEMÁTICO

En el cual puede aparecer anemia, trombocitosis como consecuencia de la reacción de fase aguda y leucocitosis leve por ser una respuesta inflamatoria.

B. PCR

Que se correlaciona con la actividad de la enfermedad, y normalmente también se pide VSG.

C. AUTOANTICUERPOS

Como ya se ha mencionado en el trabajo, la base autoinmune de la AR es la aparición de autoanticuerpos en la articulación como el Factor Reumatoide (FR) contra las propias IgG y los anticuerpos contra el colágeno de tipo II del cartílago. FR está presente en el 80% de los pacientes siendo rara su aparición al principio, pero suele aparecer tras el primer año de

enfermedad en la mayoría de los pacientes. La presencia de FR indica destrucción tisular y se relaciona con mayor gravedad y actividad (mayor afectación articular y manifestaciones extraarticulares), afectación sistémica y peor progreso y pronóstico. Por tanto, FR y Anti-CCP suelen estar positivos, este último en el 60-70% de los pacientes con un 95% de especificidad, y también indica mayor severidad de la enfermedad. A veces también se suelen solicitar ANA para diferencial de lupus eritematoso sistémico.

D. RADIOGRAFÍA DE MANOS Y PIES

Para comprobar si ya existe alteración de la arquitectura de las articulaciones y para control de la evolución de la enfermedad. En las imágenes se puede ver:

- Erosiones en la cortical ósea.
- Osteopenia periarticular.
- Angostamiento del espacio interarticular.
- Las diferentes deformidades ya mencionadas.

E. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL (URGENCIAS)

Aparecen leucocitos entre 2000-20000, con proteínas elevadas y complemento consumido.

F. ÚLTIMAS TÉCNICAS DESARROLLADAS

Actualmente se están utilizando nuevas técnicas de diagnóstico como la toma de imágenes no invasivas por PET (Tomografía por emisión de positrones) con fluoro-PEG-folato de alta sensibilidad y que presenta resultados bastante prometedores que permitirían mejorar el diagnóstico precoz de la AR (Verweij et al., 2020).

Las técnicas de ultrasonido en escala de grises (GSUS) y Power-Doppler (PDUS) además de ser novedosas y de alta sensibilidad, presentan una ventaja a la hora de detectar la sinovitis en pacientes con articulaciones que han sido sometidas a cirugía, que representan un 34% de los pacientes que han sufrido esta patología durante más de 30 años (Choate et al., 2020).

*CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Cabe mencionar que en el caso de la AR los criterios para diagnósticos no existen, y por ausencia de estos se recurre a criterios clasificatorios. Los criterios clasificatorios que se utilizan son los propuestos por ACR/EULAR recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de artritis reumatoide

<p>Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán sobre una determinada población diana que debe tener las siguientes características:</p> <p>1) presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada)</p> <p>2) dicha sinovitis no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad</p>	
<p>Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥ 6:</p> <p>A. Afectación articular*.</p> <p>1 articulación grande afectada§</p> <p>2-10 articulaciones grandes afectadas</p> <p>1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)</p> <p>4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)</p> <p>>10 articulaciones (al menos una pequeña)</p> <p>B. Serología (al menos se necesita un resultado)</p> <p>FR y anti-PCC negativos</p> <p>FR y/o anti-PCC positivos bajos (<3 valor normal)¶</p> <p>FR y/o anti-PCC positivos altos (>3 valor normal)¶</p> <p>C. Reactantes de fase aguda</p> <p>VSG y PCR normales</p> <p>VSG y/o PCR elevadas</p> <p>D. Duración de los síntomas</p> <p><6 semanas</p> <p>≥ 6 semanas</p>	<p>Puntuación</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>1</p>

FR: factor reumatoide; anti-PCC: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

* La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o dolorosa a la exploración y en la que pueda evidenciarse mediante pruebas de imagen la sinovitis.

§ "Articulaciones grandes" se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

¶ En aquellos lugares donde sólo se informa el FR como positivo o negativos, el resultado positivo debe puntuarse como positivo a títulos bajos.

Fuente: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative (Aletaha et al., 2010)

El diagnóstico rápido es clave para conseguir unos buenos objetivos terapéuticos, más si cabe conociendo que en el 50% de los casos el comienzo de la enfermedad pasa desapercibido con síntomas no específicos.

8. TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la AR es multidisciplinar, y está dirigido principalmente a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con el objetivo de mitigar los síntomas y signos de la enfermedad englobando tratamiento farmacológico (que será desarrollado en el capítulo de resultados y discusión de este TFM), y no farmacológico. Actualmente se ha revisado la influencia de las terapias complementarias (Fernández-Llanio Comella et al., 2016). Dentro del tratamiento no farmacológico destacan los siguientes:

A. TRATAMIENTO INTRAARTICULAR

Se lleva a cabo mediante infiltraciones y se utiliza para el tratamiento local implantando el fármaco en la anatomía de la articulación evitando así el tratamiento sistémico.

- **INFILTRACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES:** como primera opción se recurre a la infiltración de un glucocorticoide de liberación lenta con un anestésico local.
- **SINOVIOLISIS QUÍMICA:** infiltración en el tejido sinovial de un agente químico como el tetróxido de osmio que dará lugar a necrosis frenando el crecimiento del tejido.
- **SINOVIOLISIS RADIOISOTÓPICA:** en este caso se infiltra en el tejido sinovial un radiofármaco como el Radio-186.

B. REHABILITACIÓN Y TERAPIA FÍSICA

La terapia física tiene como objetivos los mismos que el tratamiento farmacológico que son: el alivio de los síntomas y discapacidades. La enfermedad suele conllevar un daño estructural irreversible, que limitará la capacidad del paciente incluso para realizar las actividades cotidianas más básicas, por eso es tan importante la rehabilitación y la terapia física.

- **EJERCICIO FÍSICO:** el dolor que produce esta enfermedad en los pacientes provoca que estos tengan una actitud más reacia hacia la práctica de ejercicio y movilidad. Esto a su vez aumenta el riesgo de atrofia muscular, lo que se considera como un verdadero obstáculo a la hora de alcanzar los objetivos de tratamiento. Por eso es necesaria la implantación de un programa de ejercicio de tipo aeróbico y fortalecimiento muscular que incluya una mejora en la flexibilidad, coordinación y destreza manual.
- **TERAPIA FÍSICA:** Existen múltiples terapias como la termoterapia, crioterapia, láser de baja potencia o TENS (estimulación eléctrica nerviosa transdérmica); algunas de estas con resultados muy prometedores.
- **TERAPIA OCUPACIONAL:** La clave de la terapia ocupacional es mantener activo al paciente para que pueda seguir desarrollando sus actividades diarias.

C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se lleva a cabo en pacientes en los que falla el tratamiento farmacológico y las demás terapias. A través de técnicas como la sinovectomía quirúrgica, con la implantación de prótesis articulares o por cirugía ortopédica del pie.

D. DIETA

El seguimiento de la dieta mediterránea con abundancia de aceites de pescado y sobre todo de aceite de oliva virgen con evidencias beneficiosas en enfermedades inflamatorias, puede resultar de gran ayuda en el desarrollo de la enfermedad (Alvarez-Nemegyei et al., 2016). Existen evidencias de mayor riesgo de desarrollar AR en pacientes con sobrepeso y obesidad, mayor en mujeres obesas, demostradas en metaanálisis recientes (Feng et al., 2019).

Tanto el tratamiento quirúrgico, como el fisioterapéutico y los hábitos de vida saludables (dieta y ejercicio) parecen provocar efectos favorables reduciendo la intensidad del dolor a leve moderada y mejorando la funcionalidad física y la calidad de vida (Geneen et al., 2017).

A pesar de la importancia que tiene el tratamiento no farmacológico, actualmente la remisión sin tratamiento farmacológico no es un objetivo alcanzable, al menos para todos los pacientes.

9. VALORACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO

La presencia de los diferentes factores de riesgo mencionados en las fases iniciales se ha relacionado con una peor evolución de la enfermedad, en cambio la ausencia de estos no garantiza que desarrolle de manera más favorable. Esta es una enfermedad compleja y como ella su tratamiento también lo es, de ahí la importancia de que este sea individualizado, importancia demostrada según las diferentes discrepancias en la mayoría de los ensayos clínicos.

Para dar con el tratamiento mas adecuado con un correcto perfil de seguridad evitando posibles complicaciones como las infecciones y posibles efectos adversos, favoreciendo el pronóstico necesitamos realizar una valoración previa:

- ANÁLISIS DE SANGRE: hemograma, transaminasas, función renal, VSG y PCR.
- CRIBADO DE HEPATITIS B Y C.
- EXCLUSIÓN DE TUBERCULOSIS ACTIVA O LATENTE.
- VALORACIÓN OFTALMOLOGICA.
- CRIBADO DE VIH.

- DESCARTAR:
 - 1) Otras infecciones activas
 - 2) Cáncer y enfermedades linfoproliferativas
 - 3) Insuficiencia cardiaca
 - 4) Enfermedad desmielinizante
 - 5) Otras comorbilidades importantes
 - 6) Embarazo
- ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS ADECUADAS: recogidas en la Tabla 5.

Tabla 5. Vacunas adecuadas en la valoración previa al tratamiento de AR.

Vacuna	Clasificación microbiológica	Principio activo	Recomendación
Varicela	Microorganismo vivos atenuado	Virus varicela atenuados, cepa Oka	Contraindicada
Parotiditis, Rubeola, y Sarampión	Microorganismo vivos atenuado	Virus parotiditis atenuados, Virus rubeola atenuados, Virus sarampión atenuados	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivos atenuado	Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivos atenuado	<i>Salmonella typhi</i> atenuados, cepa Ty21a	Contraindicada
	Polisacáridos simples	<i>Salmonella typhi</i> , PSC Vi	Posible
Poliomielitis	Microorganismos inactivados	Poliovirus inactivados 1, 2, 3	Posible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Virus (V) gripe fraccionados	Recomendada
	Subunidades	Ags superficie H y N del v gripal	
Gripe A (H1N1)	Subunidades	Virus gripe Ags superficie	Posible
<i>Haemophilus influenzae B</i>	Conjugada	PRP-TT	Posible
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Virus hepatitis A inactivados	Posible
	Virosomas	Virus hepatitis A inactivados	
Hepatitis B	Recombinante	HbsAg recombinante	Recomendada
Papilomavirus humano (VPH)	Recombinante	Proteínas L1 del VPH	Posible
Meningococo C	Conjugada	PSC de-O-acetilado MC	Posible
Neumococo	Polisacáridos simples	PSC neumococo 23-V	Recomendada
	Conjugada	Sacáridos neumococo-CRM197	
	Conjugada	Proteína D,PSC neumococos	
Difteria	Toxoide	Toxoide diftérico tipo adulto	Posible
Tétanos	Toxoide	Toxoide tetánico	Posible
Tos ferina	Toxoide	Toxoide pertúsico	Posible

Fuente: *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide*
(Criado et al., 2011)

- ESTABLECIMIENTO DE PAUTAS DE SEGUIMIENTO:
 - 1) 1-2 meses: en enfermedad moderada a grave.
 - 2) 3-6 meses: en enfermedad con actividad baja o en remisión.

V. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son realizar una revisión bibliográfica de los nuevos tratamientos farmacológicos existentes para la artritis reumatoide, con un análisis profundo de la seguridad/eficacia de éstos, así como valorar la contribución que puede aportar la Atención Farmacéutica del farmacéutico comunitario sobre esta patología.

VI. METODOLOGÍA

En la elaboración de este trabajo de fin de máster se parte de la información generalizada recibida en la clase de Artritis Reumatoide y Espondiloartropatías impartida por el Dr. Alejandro Muñoz Jiménez durante el primer cuatrimestre del Máster Universitario en Especialización Profesional en Farmacia (Especialidad OF) a través de la asignatura Farmacoterapia Y Farmacia Asistencial III: manejo del dolor y patologías del sistema músculo esquelético.

A partir de ahí se ha realizado una revisión bibliográfica, durante el segundo cuatrimestre del curso 2019-2020, de las principales fuentes y bases de datos a nivel de ciencias de la salud como pueden ser: *Pubmed*, *Medline*, *Scopus*, *Google Scholar* o *Web of Science*. Se ha intentado recoger artículos y documentos relevantes publicados en los últimos años, todos relacionados con el tema de este estudio. Se ha incidido principalmente en aquellos artículos que tratan sobre la patogenia y tratamiento de la artritis reumatoide.

La búsqueda ha sido realizada en inglés principalmente por ser la lengua vehicular en el campo científico, como también en castellano. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: *“arthritis”, “rheumatology”, “treatment” y “pathogeny”*; y los principales conectores: *“AND”, “OR”, “NOT”*. Se han combinado las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos válidos para el objetivo de trabajo. Cabe descartar que el conector *“NOT”* se intenta no utilizar demasiado, para evitar confusiones en el buscador de base de datos, el conector *“OR”* se utiliza juntando las palabras que significa casi lo mismo, y el conector *“AND”* se puede utilizar entre todas las palabras para poder dar una mayor sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- El diseño de los artículos son las revisiones sistemáticas, meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorizados, publicados recientemente, de acceso abierto, escritos en castellano o inglés.
- Artículos con alto índice de impacto.

- METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

La búsqueda se ha llevado a cabo desde lo general hacia lo más concreto y específico.

VII. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AR. VALORACIÓN EFICACIA/SEGURIDAD

La artritis reumatoide, lamentablemente, en la actualidad es una enfermedad sin cura, a excepción de los casos en los que remite espontáneamente. Esta remisión espontánea es más común durante el primer año tras el diagnóstico. Más adelante (10-15 años) se hace menos probable ocurriendo en un 20% de los pacientes, un 50-70% de ellos incluso pueden seguir trabajando a tiempo completo; y solo en el 10% los síntomas de la AR significan una incapacidad incluso para realizar las actividades cotidianas más sencillas.

Afortunadamente ahora existe una mayor efectividad de tratamiento para la AR debido a la aparición de una nueva estrategia terapéutica y el desarrollo de nuevos fármacos, lo que ha permitido dejar atrás la concepción antigua de tratamiento que se caracterizaba por la introducción tardía de los fármacos convencionales por miedo a la aparición de reacciones no deseadas y la conformidad a la hora de determinar objetivos de mejora.

Las nuevas estrategias terapéuticas responden a dos aspectos fundamentales como son:

- 1) Inicio precoz con FAME (fármaco modificador de la enfermedad), incluso en pacientes con AI aprovechando así lo que se conoce como ventana de oportunidad (15-20 semanas), donde la sinovitis es escasa y hay poco desarrollo de los procesos patológicos.
- 2) Mayor ambición en objetivos terapéuticos intentando alcanzar la remisión sostenida, definida en índices como el DAS28, o al menos disminuir su actividad hasta un nivel bajo.

A. FÁRMACOS UTILIZADOS

Existe un número considerable de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la artritis reumatoide:

a) AINEs

Al ser una enfermedad de carácter inflamatorio, se recurre a este tipo de fármacos por su poder analgésico e inflamatorio, pero no son modificadores de la enfermedad. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de las dos isoformas de la enzima COX, impidiendo la síntesis de eicosinoides productores de la inflamación y que derivan del ácido araquidónico. El manejo de estos fármacos depende de sus reacciones adversas de tal forma que debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1) Elegimos inhibidores de la COX-1 o de la COX-2 según su riesgo gastrointestinal. Normalmente se acompaña su uso con la administración de un IBP (Inhibidor de la bomba de protones) en pacientes con riesgo gastrointestinal.
- 2) Los AINE inhibidores de las COX-2 aumentan el riesgo cardiovascular.
- 3) Normalmente el fármaco de elección es el Naproxeno.
- 4) Debemos evitar su utilización en pacientes con insuficiencia renal y enfermedad inflamatoria intestinal.
- 5) Debemos tener en cuenta que en su respuesta hay un fuerte componente idiosincrático.
- 6) No utilizar más de un AINE de forma concomitante a excepción del ácido acetil salicílico a dosis en las que actúa como antiagregante.

Algunos ejemplos de AINE que se utilizan en el tratamiento de la AR son: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, etoricoxib, celecoxib.

b) GLUCOCORTICOIDES

Se unen a receptores nucleares modificando la expresión de genes, por tanto, se recurre a ellos por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora. Se utilizan con mucha frecuencia junto con los FAME convencionales (38-55% de los casos), porque actúan inhibiendo la inflamación, produciendo alivio rápido. Además, poseen gran diversidad y escasez de reacciones adversas a dosis bajas (<7,5 mg/día de prednisona o equivalente). También se pueden utilizar más adelante junto a FAME si los síntomas no están controlados. Puesto que no se consideran modificadores de la enfermedad, su combinación con un FAME es más eficaz que el FAME en monoterapia. Su

principal inconveniente es la retirada definitiva de estos, ya que los pacientes experimentan un empeoramiento significativo cuando se suspende el tratamiento, lo que la hace muy difícil.

Algunos ejemplos de glucocorticoides utilizados en la AR son: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona o dexometasona.

c) FAME O FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN EL TRATAMIENTO

Previenen el daño articular y la discapacidad. Es un grupo heterogéneo, pero con ciertas características en común en el que se incluyen fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Las características comunes son:

- Acción específica.
- Alivian, pero no totalmente, la sintomatología.
- Respuesta terapéutica lenta (2-6 meses).
- No tienen la capacidad de revertir los cambios degenerativos.
- Su principal factor limitante son sus efectos secundarios.

Se dividen en dos grupos:

1) FAME sintéticos: que se dividen a su vez en:

- **Convencionales o clásicos**, que no se dirigen a dianas terapéuticas concretas y están diseñados de forma tradicional. Actúan como inmunodepresores llegando incluso a destruir las células del sistema inmune. Son:

a) **METOTREXATO** (EFG; BERTANEL®, GLOFER®, IMETH®, METOJECT®): es un antagonista del ácido fólico. Interfiere en procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular. Es el FAME convencional de elección en AR (Tornero Molina et al., 2015), por su eficacia clínica y radiológica. Indicado en artritis reumatoide activa y grave en adultos, formas poliartriticas de artritis idiopática juvenil activa y grave cuando la respuesta a AINEs ha sido inadecuada. Su dosis es de entre 5-25 mg/semana, administrándose un solo día a la semana, normalmente el mismo, ya sea vía oral o subcutánea. Se recomienda añadir suplementos de ácido fólico (5-10 mg/semana). Tiene numerosas interacciones y efectos secundarios frecuentes, pero el principal es que produce

toxicidad hepática. Queda contraindicado en insuficiencia renal y hepática graves, úlcera péptica, pacientes vacunados con vacunas de microorganismos vivos atenuados, embarazo, lactancia, así como en pacientes con inmunodeficiencias.

- b) LEFLUNOMIDA (EFG; ARAVA®): Su metabolito activo inhibe al enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana, clave en la síntesis de bases nucleicas en los linfocitos, y ejerce una actividad antiproliferativa. Se utiliza en pacientes que no toleran el metotrexato o en combinación. Con respecto a la posología es de 10-20mg/día, administrada solo por vía oral (Alfaro-Lara et al., 2019). Su principal efecto limitante es la diarrea, pero también se ha recogido entre sus efectos el aumento de las transaminasas, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, pérdida de peso, hipertensión arterial e incluso casos de hepatotoxicidad grave. Está contraindicada en inmunodeficiencia significativa, depresión medular, infección grave, insuficiencia hepática, embarazo y lactancia. Hay que tener en cuenta que leflunomida tiene un tiempo de permanencia alto a la hora de realizar cualquier cambio de FAME en el tratamiento. A pesar de lo anterior es un fármaco muy utilizado por su eficacia comparable con la del metotrexato.

- c) SULFASALAZINA: es un inmunodepresor cuya dosis habitual es de 2-3 g/día también por vía oral. Sus efectos no deseados mas frecuentes son náuseas, vómitos y dolor abdominal, pero también puede aparecer leucopenia (con suspensión en el 50% de los casos), irritabilidad o depresión. Sulfasalazina es un FAME utilizable durante el embarazo y no está contraindicado por la lactancia.

- d) CLOROQUINA (RESOCHIN®), HIDROXICLOROQUINA (DOLQUINE®): inhiben la proliferación linfocitaria, la síntesis de IL-1, la producción de radicales superóxidos, y bloquean la fosfolipasa que participa en la síntesis de prostaglandinas. Su posología consiste en la administración de 200-400mg/día de fármaco. Su principal inconveniente es la toxicidad oftalmológica, por ello se prefiere la hidroxicloroquina que tiene menor incidencia de retinopatía. Son menos eficaces que el resto, pero es seguro en embarazo y lactancia.

- e) OTROS UTILIZADOS SON: PENICILAMINA (CUPRIPEN®), AZATIOPRINA (IMUREL®) O CICLOSPORINA (EFG; SANDIMMUN®).

- **Dirigidos**, que como su propio nombre indica tienen targets específicos, normalmente inhiben la quinasa Janus. Son los más novedosos y producen mejoría incluso en pacientes previamente tratados con biológicos. Actualmente son BARITICINIB (OLUMIANT®) Y TOFACITINIB (XELJANZ®). Su uso es relevante en clínica, por poseer una rápida y segura administración por vía oral y un perfil toxicológico aceptable. Es una alternativa terapéutica bastante útil ya que permite hacer frente más fácilmente a sus efectos secundarios que en el caso de los biológicos.

2) FAME biológicos: se usan cuando el paciente no alcanza remisión clínica tras el uso de glucocorticoides y FAME. Su coste de producción es elevado ya que, la mayoría son anticuerpos monoclonales que se dirigen a moléculas concretas produciendo inmunosupresión selectiva. Existen FAME biológicos anti-TNF- α , inhibidores de las interleucinas o que actúan sobre CD. Todos tienen eficacia similar, llevándose a cabo la elección de uno u otro según las particularidades del paciente. Su importancia también radica en que limitan la utilización de fármacos más tóxicos. Su principal problema es que tienen un coste de producción muy elevado.

a) AGENTES ANTI-TNF- α : Inhiben la actividad del TNF- α . Su mayor complicación son las infecciones, las alteraciones hematológicas y mayor frecuencia de neoplasias. Son:

- IMFLIXIMAB (ORIGINAL: REMICADE®: BIOSIMILARES: FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA®): Anticuerpo monoclonal murino, que actúa formando complejos estables con el TNF- α , y evitando así su unión a receptores, y que conlleva una inhibición de la secreción de IL-6 e IL-8 y del factor que estimula a granulocitos y macrófagos por las células del endotelio (Strand et al., 2017). Indicado en artritis reumatoide, en combinación con metotrexato para reducción de síntomas y signos en enfermedad activa cuando la respuesta a los FAMES, incluido metotrexato, ha sido inadecuada; o con enfermedad grave, activa y progresiva no tratada previamente con metotrexato u otros FAMES. Administración cada 8 semanas por vía intravenosa. Su efecto adverso más importante son las infecciones virales. Está contraindicado en embarazo o lactancia, insuficiencia cardíaca moderada o leve y en tuberculosis activa.

- ADALIMUMAB (HUMIRA®): es un anticuerpo monoclonal humano recombinante, con el mismo mecanismo de acción. Indicado en artritis reumatoide activa en adultos, con respuesta insuficiente a FAMEs incluyendo metotrexato o no tratados previamente en combinación con metotrexato y como monoterapia en caso de intolerancia o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. También en artritis idiopática juvenil poliarticular activa a partir de los 2 años con respuesta insuficiente a FAMEs en combinación con metotrexato y como monoterapia en caso de intolerancia o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible; y en artritis asociada a entesitis activa a partir de los 6 años con respuesta insuficiente, o son intolerantes al tratamiento convencional. Administración subcutánea semanal o cada 15 días. Su efecto adverso más mencionable son las molestias gastrointestinales e infecciones respiratorias incluyendo hasta neumonía. Contraindicado en embarazo y lactancia.

- GOLIMUMAB (SIMPONI®): Es otro anticuerpo monoclonal con el mismo mecanismo de acción. Indicado en los mismos casos que adalimumab. Sus eventos adversos mas frecuentes son resfriado común, faringitis, rinitis o laringitis. Se recomienda inyectar subcutáneamente una vez al mes, siempre el mismo día del mes.

- ETANERCEPT (ENBREL® Y EL BIOSIMILAR BENAPALI®): En este caso se trata de una proteína de fusión formada por dos moléculas unidas por un fragmento Fc de IgG1 humana. Inhibe de forma competitiva la unión del TNF- α a sus receptores de membrana. Indicado en artritis reumatoide activa de moderada a grave, solo o en combinación con metotrexato, cuando la respuesta a FAMEs, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido insuficiente; en artritis reumatoide progresiva, activa y grave no tratada previamente con metotrexato; y en artritis idiopática juvenil como tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños > 2 años y adolescentes con respuesta inadecuada, o intolerancia probada, al metotrexato. También esta indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional. Administración 1 ó 2 veces por semana vía subcutánea. Sus reacciones adversas mas frecuentes son infecciones respiratorias y de la piel y reacciones en el lugar de inyección. Contraindicado en embarazo y lactancia, en pacientes con infecciones activas, o en tratamiento con anakinra.

- CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®): es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG) para prolongar la semivida de eliminación plasmática. Indicado en artritis reumatoide en combinación con metotrexato para artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos., cuando la respuesta FAMEs, incluido metotrexato haya sido inadecuada; puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. También en artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato u otros FAMEs. Administración subcutánea cada 2 semanas.

- b) AGENTES ANTI-CTLA-4: ABATACEPT (ORENCIA®): proteína de fusión que consta de dos subunidades formadas por una secuencia de aminoácidos idénticas, modificadas a partir de una fracción antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unida a un fragmento modificado de IgG1 humana. Ambas subunidades están unidas por puentes disulfuro. El CTLA-4 se expresa en la superficie de los linfocitos T activados y puede unirse tanto a CD80 como a CD86 de las APC, que estimulan a estos linfocitos (Weijers et al., 2017). CTLA-4 compite en la unión de esas proteínas con el receptor CD28 de los linfocitos con mayor afinidad inhibiendo la estimulación. Como consecuencia se reduce la proliferación de linfocitos T, que lleva a una menor producción de citoquinas, interferón y TNF- α . Administración cada 4 semanas de forma intravenosa, aunque actualmente también dispone de formas para administración subcutánea. Precaución porque puede provocar lecturas falsas en las determinaciones de glucemia.

- c) AGENTES ANTI-CD20: RITUXIMAB (MABTHERA® Y EL BIOSIMILAR TRUXIMA®): su mecanismo de acción se basa en su unión al antígeno CD20 de linfocitos B. Su dominio Fab se une a CD20 y el Fc a efectores de la lisis celular. La unión de este fármaco a los CD20 de los linfocitos B induce su apoptosis (Harrold et al., 2017). Está indicado en Artritis reumatoide en combinación con metotrexato para tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Su administración es en ciclos de 2 administraciones cada 2 semanas por vía intravenosa. Como en la mayoría de los biológicos su evento adverso mas frecuente son las infecciones.

d) AGENTES ANTI-INTERLEUCINAS:

- TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®): es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores solubles y de membrana de la IL-6 de forma específica presentes en monocitos, neutrófilos, linfocitos, hepatocitos, osteoblastos y keratinocitos, bloqueando la señalización bioquímica de esta interleucina. Está indicado en tratamiento de artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX, en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAMES o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). También puede ser utilizado en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado al igual que en el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica activa desde 1 año a mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Como en la AR puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX. En combinación con MTX está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) desde los 2 años a mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado. Administración cada 4 semanas de forma intravenosa, aunque actualmente existen también formas para inyección subcutánea. Puede producir de forma muy frecuente resfriado con rinitis y faringitis.

- ANAKINRA (KINERET®): es una proteína de fusión que actúa como antagonista competitivo de los receptores de la IL-1, principal responsable de la activación de los osteoclastos que forman el *pannus*. Indicado en AR en adulto para el tratamiento de los signos y síntomas de artritis reumatoide en combinación con metotrexato, que no haya respondido a la administración de metotrexato solo. Administración diaria de forma subcutánea. Puede producir hipercolesterolemia, neutropenia, trombocitopenia e infecciones graves.

Tabla 6. FAMEs en AR.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) en Artritis Reumatoide (AR)				
Tipo de fármaco (dosis) ^a	Marcas registradas Original / Biosimilar	Diana molecular	Estructura	
FAME sintéticos (synthetic DMARD)				
FAME convencionales (conventional DMARD)	Metotrexato (10-25 mg/semana)	----	Desconocida	Moléculas pequeñas químicas
	Sulfasalazina ^b (2-4 g/día)	----	Desconocida	
	Leflunomida (20 mg/día)	----	Dihidroorotato deshidrogenasa	
FAME dirigidos (targeted DMARD)	Tofacitinib ▼ (10 mg/día)	Xeljanz®	JAK 1,2,3	Moléculas pequeñas químicas (JAK inhibitors)
	Baricitinib ▼ (2-4 mg/día)	Olumiant®	JAK 1,2	
FAME biológicos (biologic DMARD)				
Etanercept (50 mg/semana)	Enbrel®; Benpal®; Erelzi®	TNF	Proteína de fusión	
Infliximab [IV: 3-5 mg/kg/8 semanas]	Remicade®; Flixabi®; Inflectra®; Remxima®; Zessly®		mAb quimérico	
Adalimumab (40 mg/2 semanas)	Humira®; Amgevita®; Hulio®; Hyrimoz®; Imraldi®		mAb humano	
Golimumab (50 mg/mes)	Simponi®		mAb humano	
Certolizumab pegol (400 mg/4 semanas ó 200 mg/2 semanas)	Cimzia®		Fragmento Fab' de mAb humanizado	
Anakinra (100 mg/día)	Kineret®		Receptor IL-1	Proteína de fusión
Tocilizumab (162 mg/semana)	RoActemra®	Receptor IL-6	mAb humanizado	
Sarilumab ▼ (150-200 mg/2 semanas)	Kevzara®	Receptor IL-6	mAb humano	
Rituximab [IV: 1000 mg/2 semanas; 2 ciclos]	MabThera®; Rixathon®; Truxima®	CD20 (células B)	mAb quimérico	
Abatacept (125 mg/semana)	Orencia®	CD80/CD86 (coestimulación)	Proteína de fusión	

(a): Se incluyen sólo dosis de mantenimiento en adultos en indicaciones incluidas en ficha técnica; en forma de autoadministración (oral o subcutánea), o [administración intravenosa]. (b): Indicación no incluida en ficha técnica.
▼: sujeto a seguimiento adicional de seguridad.
Abreviaturas:
DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; IL: interleuquina; mAb: anticuerpo monoclonal

Modificado de: *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review* (Aletaha y Smolen, 2018)

B. APORTACIÓN DE LOS FAMEs BIOLÓGICOS, SINTÉTICOS Y DIRIGIDOS EN EL MANEJO ACTUAL DE LA AR: ESTUDIOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

a) NUEVOS FAMEs BIOLÓGICOS

La aparición de los fármacos biológicos gracias a la introducción de la ingeniería genética en el desarrollo de fármacos supuso una revolución en los tratamientos reumatológicos. Esto hizo y hace que surgieran numerosos estudios y ensayos de comparación entre los FAME convencionales que ya eran utilizados y los nuevos biológicos.

En una revisión sistemática de literatura sobre este tema bastante novedosa se compara, por ejemplo, las terapias con fármacos biológicos frente a terapias utilizadas de combinación de convencionales o FAMEs convencionales en monoterapia para pacientes con AR temprana en remisión durante 12 meses. El resultado fue concluyente mostrando un número mayor de elección de fármacos biológicos para estrategias de remisión comparado con los FAME convencionales (Verhoeven et al., 2019). Más concretamente un análisis reciente conjunto de

varios ensayos comparó TCZ + MTX y MTX + prednisona en AR temprana como tratamiento inicial, sin embargo, esta no presento mejoras tras 24 meses, ni diferencias en función y daño (Verhoeven et al., 2019).

Podemos concluir que la eficacia de los FAME biológicos está lo suficientemente demostrada, no obstante, el alto coste de estos tratamientos y la escasa información sobre su seguridad a largo plazo obligan a extremar la racionalidad en su utilización.

b) NUEVOS BIOSIMILARES

Con la llegada de los biosimilares, se obtiene un potencial ahorro de costes en comparación con los biológicos de referencia. Además, ya hay numerosos ensayos que han demostrado la seguridad, eficacia y tolerabilidad en el cambio de ciertos fármacos de referencia por su biosimilar, como muestra el ensayo NOR-SWITCH que compara en estos términos el tratamiento de pacientes de AR con IFX frente a su biosimilar CT-P13 (Goll et al., 2019).

La aparición de los FAMEs biológicos y sus biosimilares ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades reumáticas como es el caso de la AR, pero su uso no está extenso de riesgos para la seguridad del paciente por la toxicidad derivada de sus mecanismos de acción y por la evolución a ritmo menor de las innovaciones en el sistema de salud, lo que ha provocado que aumente el número de informe de eventos adversos prevenibles (Schmajuk et al., 2020).

Objeto de estudio reciente ha sido el mecanismo de acción de los Anti-TNF- α concretamente, se ha visto como bloquean una proteína de señalización sobreexpresada en la AR; al hacerlo, sin embargo, también inhiben una proteína de señalización importante en la respuesta inmune normal. El resultado principal de este proceso es un mayor riesgo de infección tanto por patógenos bacterianos como por patógenos fúngicos y oportunistas más atípicos (Schmajuk et al., 2020). Además, la mayoría de los biológicos ponen a los pacientes en mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis, pudiendo llevar hasta la muerte del paciente.

c) NUEVOS FAMEs DIRIGIDOS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Además del desarrollo de los FAME sintéticos convencionales y los biológicos, los últimos avances de fármacos en materia de reumatología han ido enfocados al estudio de los FAME sintéticos dirigidos, en concreto los inhibidores de la quinasa Janus (JAK-inh).

Estos nuevos FAMEs se diferencian en la vía de administración, el perfil de seguridad y eficacia y los costos de fabricación con los FAMEs biológicos, lo que puede suponer una alternativa de tratamiento, que en ocasiones es incluso ventajosa. La evidencia demostrada de superioridad o no inferioridad de JAK-inh frente a adalimumab en diversos ECA (Taylor et al., 2017), ha propiciado que la última actualización de la guía EULAR (Smolen et al., 2020) recomiende su uso como una alternativa a los biológicos en pacientes con AR refractarios a FAME convencionales y con mal pronóstico. Esta preferencia de uso estará marcada como en otras ocasiones por las características individuales del paciente y costos. Además, los datos de los ECA evidenciaron una eficacia rápida y mantenida de los JAK-inh, y su perfil de seguridad parece ser similar al de otros tratamientos autorizados para la AR. Sin embargo, algunos efectos secundarios, incluidos los eventos tromboembólicos o la reactivación del HZV, parecen ocurrir específicamente con esta clase de medicamentos. Debido a una mayor selectividad de objetivos, los JAK-inh de segunda generación puede mostrar un mejor perfil de seguridad. Por este motivo las líneas de desarrollo de nuevos fármacos se están empezando a centrar en la búsqueda de nuevos JAK-inh, pero esta vez que actúen de forma específica.

Por el momento tanto FDA como EMA, en 2019 aprobaron el primer fármaco JAK-inh selectivo para la AR, Upadacitinib, que ejerce su mecanismo a través de la inhibición selectiva de JAK-1, demostrando su eficacia y seguridad en ensayos clínicos.

Nuevos ensayos controlados aleatorios (ECA) de fase III, han demostrado su eficacia frente a placebo (Silvagni et al., 2019), utilizado en combinación con MTX frente a tratamientos de adalimumab + MTX (Fleischmann et al., 2019), y en monoterapia frente al uso aislado de MTX (Smolen et al., 2019); en pacientes con respuesta inadecuada a otros FAME sintéticos convencionales y biológicos. A pesar de que otro inhibidor selectivo de la JAK-1, filgotinib, también ha demostrado ser más eficaz que el placebo en pacientes con respuesta inadecuada a FAME biológico (Genovese et al., 2019), por ahora, como ya se ha mencionado, las recomendaciones de la EULAR para el uso de fármacos en la AR, se limitan a incluir varios JAK-inh en el tratamiento de pacientes con un tratamiento inicial ineficaz con FAME convencional; pero sin destacar la prioridad de estos frente a otros fármacos (Smolen et al., 2020).

C. MEDICINA DE PRECISIÓN

El actual interés de estudio e inversión por la medicina de precisión plantea una revolución en la práctica clínica, de la cual también puede salir beneficiado el paciente con AR. Ocupando una

parte sustancial en la investigación de la enfermedad (Smolen et al., 2020), es una de las variables necesarias poco resueltas en la gestión de la AR, los resultados son heterogéneos. A pesar de la existencia de biomarcadores genéticos y séricos que son de utilidad, es necesaria una ampliación de conocimiento sobre estos.

Para comprender la patogenia de la enfermedad, fue de mucha utilidad la aparición de los biomarcadores genéticos, pero estos, no demostraron replicabilidad completa en anteriores respuestas terapéuticas. Guan et al., ya consiguieron integrar biomarcas gráficas, clínicas y genéticas, a través de la utilización del aprendizaje automático, referentes a la respuesta clínica tras 24 meses de Anti-TNF- α ; demostrando la importancia de los factores clínicos sobre los genéticos a la hora de predecir la respuesta del Anti-TNF- α , y que la combinación de ambos mejora aún más la predicción (Guan et al., 2019).

La aparición del aprendizaje automático y del *big data*, podría ayudar a decodificar gran cantidad de información sobre los ya mencionados biomarcadores séricos, genéticos, y sobre biomarcadores sinoviales, actualmente en el punto de mira de investigación por ser la membrana sinovial el principal punto de inflamación en AR.

2. ELECCIÓN DE ESTRATEGIA

A pesar del desarrollo continuo de nuevos fármacos con nuevas dianas moleculares, las estrategias de tratamiento siguen siendo claves en el tratamiento de la AR. Debido también a las actuales tendencias de comunicación con el paciente el tratamiento debe ser una decisión consensuada, previa información adecuada sobre la enfermedad, alternativas terapéuticas y objetivos, entre el profesional reumatólogo y el paciente (*treat to target*) (Batko et al., 2019). Los profesionales de la salud aliados deben centrarse en las habilidades de comunicación fomentando una estrecha cooperación, para lograr un adecuado manejo de la enfermedad. Ser capaces de identificar los diferentes subgrupos de pacientes a los que aplicar las diferentes estrategias a través de los distintos fármacos podría ser una de las mayores contribuciones en el proceso de manejo de la AR.

Existen tres tipos de estrategias terapéuticas:

- SECUENCIAL: como su propio nombre indica consiste en la suspensión y posterior sustitución de un FAME por otro, hasta que se utilicen todos los disponibles. Es poco utilizada por ser menos eficaz.

- ESCALADA (*Step up*): generalmente el metotrexato suele ser el primer FAME de elección, y esta estrategia consiste en añadir un segundo FAME de cualquier tipo, tras una respuesta inicial insuficiente de este. Es la más utilizada por ser más segura (no expone al paciente a una dosis mayor de la necesaria), pero también obtiene los resultados de forma más lenta.
- INDUCCIÓN O COMBINADA: es totalmente diferente y se basa en iniciar tratamiento con una combinación de FAME, para un control más rápido, pero con mayor peligro de toxicidad. Fundamental aplicar una reducción progresiva (*step down*) cuando se alcanzan los objetivos, para mantener siempre que sea posible la dosis mínima requerida y evitar en lo posible esa toxicidad.

Las conclusiones sobre la elección de estrategia no son homogéneas por la falta de datos comparativos en términos de seguridad y eficacia sólidos que permitan instaurar unas recomendaciones de aplicación claras. Los estudios de comparación de eficacia y seguridad representan un campo de investigación muy importante y fructífero.

3. ALGORITMO DE TRATAMIENTO

El algoritmo general propuesto por el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) se refleja en la figura 3.

A continuación, se exponen una serie de cuestiones con respecto al planteamiento de tratamiento de la AR, a las que se responden con recomendaciones propuestas por parte de la SER (Criado et al., 2011).

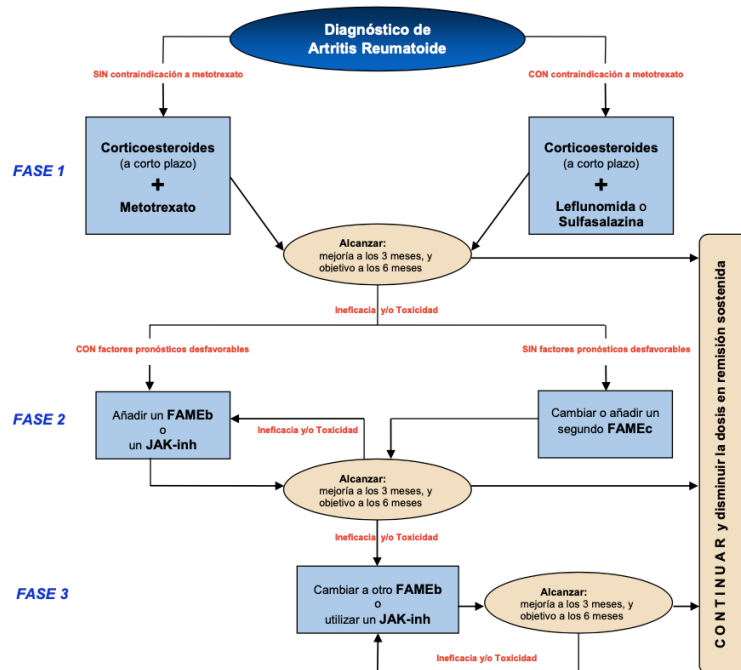
A. INICIAL

En la Fase I tras el diagnóstico de AR, lo primero que se debe tener en cuenta es si existe contraindicación a MTX o no. En caso afirmativo los sustitutos son leflunomida o sulfasalazina. En ambos casos el FAME se acompaña de glucocorticoide para tratamiento a corto plazo.

Para el tratamiento inicial se recomienda dosis de glucocorticoide equivalente a 10-30 mg/día de Prednisona en combinación con uno o varios FAME seguido de una reducción progresiva. No se recomienda una triple terapia de FAME al inicio, excepto en pacientes en los cuales están contraindicados los glucocorticoides.

La finalidad en cada fase del tratamiento es alcanzar la mejoría a los 3 meses y el objetivo terapéutico en 6, para continuar con el tratamiento y disminuir la dosis en remisión sostenida. La ineficacia del tratamiento propuesto y/o su toxicidad marcan el paso a la siguiente fase.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide (AR)



Fuente: CADIME, Algoritmo de tratamiento de la Artritis Reumatoide (Jiménez et al., 2019)

B. PACIENTE RESISTENTE A FAME CONVENCIONAL

En la Fase 2, lo primero a tener en cuenta tras no haber logrado el objetivo terapéutico de la Fase 1, es si el paciente presenta un pronóstico desfavorable o no. En caso afirmativo la estrategia a seguir será la adicción de un FAME biológico o uno dirigido (JAK-inh). Puede surgir la cuestión de si es más eficaz un FAME biológico o uno dirigido, pero se concluye que la eficacia de ambos depende también de las características del paciente.

Según la SER cuando sucede fracaso con metotrexato se recomienda una u otra según las características individuales del paciente siendo considerada de mayor eficacia la terapia de MTX + Anti-TNF- α frente a una triple terapia.

C. TRATAMIENTO CON EL PRIMER BIOLÓGICO

En el caso en el que el paciente presente un pronóstico desfavorable y la estrategia elegida sea añadir al tratamiento convencional un FAME biológico hay que tener en cuenta:

- La dosis óptima de metotrexato + biológico con la que se ha demostrado conseguir mejores resultados y menor producción de anticuerpos es de al menos 10mg de metotrexato por semana (MTX + Anti-TNF- α).
- En pacientes con indicación terapéutica de un biológico por contraindicación o tolerancia de metotrexato lo más aconsejado es el uso concomitante de leflunomida más un biológico (Tocilizumab).
- Los biológicos de primera línea no están aconsejados junto al metotrexato y en monoterapia están más aconsejados los inhibidores de la IL-6 frente a los Anti-TNF- α .
- Cuando no es posible el uso de un convencional en monoterapia, los dirigidos son también una buena alternativa de tratamiento.

D. FALLO DEL PRIMER FAME BIOLÓGICO

Como en la Fase I si el objetivo de la fase II se alcanza a los 6 meses se continúa con el tratamiento y se disminuye dosis en remisión sostenida, pero en caso de ineficacia y/o toxicidad al añadir el primer biológico, por ejemplo, un primer Anti-TNF- α , se puede recurrir tanto a un segundo anti-TNF- α como a un segundo biológico con otra diana terapéutica.

Independientemente de cuál fuese el primer biológico, tras el fallo terapéutico con este podría recurrirse tanto a otro biológico como a un dirigido.

4. TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

La AR es una enfermedad autoinmune de tipo inflamatoria y sistémica, afecta a diferentes partes de la anatomía humana, causando multitud de síntomas.

Por ello también es una patología que lleva asociada numerosas comorbilidades. A continuación, se expone las peculiaridades de tratamiento en ciertas situaciones que pueden dar lugar a esas comorbilidades de la AR. Las comorbilidades que asocian una mayor mortalidad según Van den

Hoek et., al son: enfermedades cardiovasculares y respiratorias, neoplasias y depresión (van den Hoek et al., 2016).

A. RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular representa la mayor proporción de exceso de mortalidad en la artritis reumatoide, representando el 39,6% de las muertes en una revisión de 50 estudios que incluyeron 91 618 pacientes y 33 250 muertes (England et al., 2018), siendo las manifestaciones más frecuentes la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Parece ser que las citoquinas proinflamatorias en AR favorecen la aterogénesis acelerada (England et al., 2018), jugando así un papel central en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular la respuesta inmunológica.

Por tanto, el riesgo CV es algo que se debe tener muy en cuenta a la hora de elegir el tratamiento. El metotrexato disminuye el riesgo cardiovascular, además, el tratamiento biológico con un Anti-TNF- α mejora la función endotelial. Por supuesto cabe mencionar la especial precaución que se debe tomar a la hora de prescribir AINEs, deben usarse de forma aguda y para periodos cortos de tiempo (Hürlimann et al., 2002).

B. INFECCIONES GRAVES

El aumento del riesgo de aparición de infecciones graves durante el tratamiento de la AR es uno de los efectos más indeseados de éste, y una de las mayores causas de mortalidad. Esto se debe a que la inhibición de dianas concretas por parte de ciertos FAMES biológicos y dirigidos también pueden causar respuestas inmunológicas no deseadas. Es crucial detectar infecciones tanto antes como durante el tratamiento con estos fármacos.

En pacientes con AR que han sufrido una infección grave durante el tratamiento con biológicos se recomienda sobretodo el uso de Abatecept, en cambio, si se opta por un tratamiento con un biológico anti-TNF- α mejor recurrimos a Etanercept.

C. CÁNCER

En pacientes con antecedentes de cáncer se recomienda una valoración de tratamiento individualizada y más consensuada entre el paciente, reumatólogo, oncólogo y el resto de los

profesionales que puedan llegar a participar del tratamiento, puesto que no existe evidencia alguna para recomendar un fármaco biológico por encima del resto.

D. EMBARAZO

- AINEs: si se precisa el uso de AINEs se deben establecer entre las primeras semanas de gestación y el último trimestre, y siempre recurriendo a AINE de vida más corta como por ejemplo el Ibuprofeno.
- GLUCOCORTICOIDES: se suelen utilizar los corticoides no fluorados a dosis media/baja como por ejemplo prednisona.
- SINTÉTICOS:
 - Metotrexato: El fármaco MTX se considera de la categoría X según FDA y es teratogénico y abortivo. El tratamiento con MTX debería ser interrumpido al menos 3 meses antes del planeamiento de la gestación tanto en hombres como en mujeres y no debe ser utilizado ni durante el embarazo ni durante la lactancia, por tanto, durante el tratamiento con MTX también se recomienda utilizar el método anticonceptivo seguro tanto en el varón como en la mujer. El tratamiento con ácido fólico no debería interrumpirse durante todo el embarazo.
 - Leflunomida: Se considera un fármaco de la categoría X según la FDA y se ha demostrado que es embriotóxico. Las mujeres antes de iniciar el tratamiento tienen que presentar la prueba de embarazo negativa y tienen que ser advertidas de utilizar el método anticonceptivo seguro durante el tratamiento. La discontinuación de este no es suficiente antes de planear un embarazo dada su larga vida media (1 año sin tratamiento).
 - Sulfasalazina e Hidroxicloroquina son las alternativas seguras a metotrexato en embarazo.
- DIRIGIDOS: está contraindicado el uso tanto de Tofacitinib como de Baracitinib durante el embarazo.
- BIOLÓGICOS: los más seguros en el embarazo son los del grupo Anti-TNF- α .

E. LACTANCIA

La lactancia no está contraindicada en AR. Si se presenta durante el tratamiento los fármacos compatibles son: AINEs, glucocorticoides, azatioprina, sulfasalazina y los Anti-TNF- α , que parecen ser los biológicos mas seguros al igual que en el embarazo.

5. CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO EN LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA AR

Todos los profesionales en farmacia, desde los diferentes ámbitos profesionales pueden contribuir con un asesoramiento y asistencia sanitaria adecuados a los pacientes con AR. La proximidad y accesibilidad a la farmacia comunitaria permite la labor asistencial proactiva del farmacéutico a través de la cartera de los diferentes servicios profesionales. Teniendo en cuenta que cada día dos millones de pacientes acuden a las más de 22.000 farmacias en España, y que en ellas se ofrecen al año 182 millones de consejos sanitarios, queda demostrado el poder de divulgación del farmacéutico comunitario, capaz de suministrar una información rigurosa y de promover un mejor uso racional de medicamentos.

A. EDUCACIÓN SANITARIA

El farmacéutico no solo puede, debe aportar información, siempre con rigor científico fundamentalmente sobre los medicamentos y sus pautas de administración, ya que es el profesional sanitario con más experiencia en el medicamento. La información rigurosa y el asesoramiento práctico son piezas claves para alcanzar los objetivos de tratamiento y más en pacientes tan medicados como lo son los que sufren artritis reumatoide.

B. DETECCIÓN PRECOZ

En ciertas enfermedades, como es le caso de la AR, un diagnostico precoz, permite un establecimiento temprano del tratamiento, siendo el momento del inicio crucial para conseguir la eficacia de este.

C. OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTO

La importancia del farmacéutico comunitario en el tratamiento de esta enfermedad se basa en dos elementos principales. El primero es que la mayoría de los pacientes que sufren AR a su vez

sufren también otras patologías como hipertensión arterial o diabetes y por tanto suelen ser pacientes polimedicados. La segunda tiene que ver con la seguridad de los medicamentos en el tratamiento de la AR ya que tienen numerosas interacciones y contraindicaciones además de un perfil toxicológico complicado.

Con esto queda reflejado sobradamente el importante papel del farmacéutico como mayor conocedor del fármaco, cuya acción debe estar dirigida fundamentalmente a optimizar el tratamiento del paciente y hacer que este cumpla con las indicaciones sobre el estilo de vida dadas por el reumatólogo, así como con el propio tratamiento, aprovechando que es el sanitario de más fácil acceso para el paciente. El farmacéutico deberá tener una actitud activa en todas aquellas situaciones derivadas de la administración del tratamiento como la dispensación aportando al paciente toda la información necesaria; el seguimiento farmacoterapéutico sistematizado y correctamente documentado y registrado, detectando posibles interacciones, contraindicaciones y precauciones, ya que la mayoría de pacientes de la AR son polimedicados, y analizando los procesos de administración que en el caso de estos fármacos no suele ser sencillo; o la farmacovigilancia por la posible frecuente aparición de efectos adversos, con su notificación correspondiente.

Por otra parte, la adherencia al tratamiento por parte del paciente es importante en cualquier tratamiento, pero en el tratamiento de una enfermedad crónica como es la AR puede marcar la diferencia, sobre todo en los primeros seis meses de tratamiento (Pasma et al., 2015). En la AR es fundamental una elección de tratamiento adecuado, pero además también es clave a la hora de gestionar la enfermedad en un paciente, conocer si este es adherente al tratamiento o no. La no adherencia al tratamiento puede traer una serie de riesgos sustanciales para el paciente como pueden ser el aumento de la intensidad de las recaídas, que a su vez puede aumentar el riesgo de resistencias al tratamiento y el empeoramiento del daño articular y mayor discapacidad. Por eso otra de las labores imprescindibles del farmacéutico debe ser la promoción de la adherencia.

Según la OMS hay una serie de factores claves en el paciente que influyen en la adherencia al tratamiento a largo plazo, los cuales son:

Tabla 7. Factores que afectan a la adherencia del paciente.

<p>Factores socioeconómicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - El estado socioeconómico deficiente y la pobreza. - El analfabetismo y bajo nivel educativo. - El desempleo. - La falta de redes de apoyo social y la disfunción familiar. - Las condiciones de vida inestable. - La lejanía del centro de tratamiento. - El coste elevado del transporte público y de la medicación. - Las situaciones ambientales cambiantes.
<ul style="list-style-type: none"> - La cultura y las creencias populares acerca de la enfermedad y el tratamiento.
<p>Factores relacionados sistema de asistencia sanitaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - El efecto negativo que puede tener el que los servicios de salud en general recibidos sean deficientes. - El poco personal profesional disponible para atender a los pacientes y por tanto que las consultas médicas sean breves. - La poca capacidad del sistema de salud para que los profesionales puedan educar a los pacientes sobre su enfermedad y el autocuidado. - La falta de conocimiento de los profesionales sobre la conducta de la adherencia del tratamiento.
<p>Factores relacionados con la enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> - La evolución de la enfermedad (aguda o crónica). - La gravedad de los síntomas. - El grado de severidad de la discapacidad (física, psicológica y social). - La disponibilidad de tratamientos efectivos.
<p>Factores relacionados con el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complejidad de los modernos regímenes terapéuticos. - Escasa cultura de salud. - Falta de comprensión de los beneficios terapéuticos. - Ocurrencia de efectos adversos no discutidos. - Problemas con el régimen prescrito (efectos adversos). - El coste de los medicamentos. - Instrucciones insuficientes. - Fallo en la relación médico-paciente. - Desacuerdo del paciente respecto al tratamiento - Mala memoria
<p>Factores relacionados con el paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los recursos disponibles del paciente - Actitud individual de cada persona - Creencias y conocimientos que tienen sobre la enfermedad y la terapia - La motivación en su adherencia al tratamiento

Fuente: *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide*(Criado et al., 2011)

Además, el farmacéutico siempre deberá estar dispuesto a proporcionar información sobre ciertas situaciones especiales como son:

- **EMBARAZO Y LACTANCIA:** puesto que muchos de los fármacos utilizados pueden causar malformaciones en el feto o acabar con su vida. Además, algunos como el metotrexato puede producir oligospermia reversible. La información sobre el embarazo en estos pacientes es crucial y es primordial aconsejar el uso de anticonceptivos eficaces tanto en hombres como mujeres en edad fértil y sexualmente activos hasta tres meses después de haber suspendido el tratamiento. En general los fármacos biológicos son más seguros en el embarazo, pero muchos se excretan en la leche materna, por eso no es aconsejable recurrir a la lactancia hasta incluso 3-5 meses tras la suspensión de tratamiento.
- **VACUNACIÓN:** No es recomendada la vacunación de microorganismos vivos a niños cuya madre se haya administrado la última dosis de tratamiento antes de los últimos 3-5 meses. Por otra parte, se recomienda cierta vacunación antes de empezar el tratamiento con algunos biológicos concretos por su riesgo de infección, concretamente haciendo especial mención a las infecciones por neumococo que llevan a neumonía.
- **AINEs:** con toxicidad tanto a nivel gastrointestinal, como a nivel cardíaco y respiratorio, se debe prestar especial atención a pacientes de AR que sufran además otras patologías implicadas a estos niveles. En este sentido el paracetamol puede ser una buena alternativa, no extensa de riesgo, en estas situaciones especiales.
- **ALIMENTACIÓN:** como ya se ha mencionado en este trabajo anteriormente, no hay evidencias científicas de que una dieta concreta afecte a la evolución de la AR, pero sí que la obesidad es un factor de riesgo que puede dificultar el desarrollo de la enfermedad. La recomendación de seguimiento de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen, aceite de pescado, verdura y fruta al paciente con el objetivo de controlar el peso y el IMC ($25\text{kg}/\text{m}^2$) es también papel del farmacéutico.

VIII. CONCLUSIONES

Los resultados de este Trabajo Fin de Máster nos permiten concluir:

1. La artritis reumatoide es la forma de artritis más común en España, una patología actualmente sin cura y baja tasa de remisión, con un tratamiento caro, lo que produce numerosos costos a nuestro sistema sanitario. Un diagnóstico precoz, un inicio

temprano del tratamiento, y una correcta elección de éste junto con la estrategia a través de un consenso entre reumatólogo, otros profesionales sanitarios y el paciente, se antojan factores claves en la mejora de la calidad del paciente.

2. Los FAME convencionales, concretamente MTX, son el tratamiento base de la AR, a pesar de su perfil de seguridad. Con la aparición de los FAMEs biológicos se abre el abanico de posibilidad de tratamiento mejorando el perfil de complicaciones más prevenibles y controlables al ejercer una inmunosupresión selectiva.
3. El desarrollo de nuevos fármacos como los inhibidores de la quinasa Janus ha permitido una resolución de los eventos adversos más rápida y fácilmente afrontables por su mecanismo de acción dirigido y su menor persistencia en el organismo, demostrando además una respuesta rápida y eficaz. A pesar de todos los avances se sigue trabajando en nuevas líneas de investigación como los Jak-inh de segunda generación que al ser más selectivos tienen un mayor potencial de eficacia y un posible mejor perfil de seguridad.
4. El uso del aprendizaje automático y big data pueden suponer una revolución en la investigación de biomarcadores sinoviales que permitan un mejor entendimiento y gestión de la AR.
5. En esta gestión de la enfermedad el trabajo del farmacéutico comunitario como experto en el medicamento y profesional sanitario de mas accesibilidad para el paciente, es un factor crucial, ya que a través de los diferentes servicios profesionales asistenciales, gracias a su implicación proactiva en la educación sanitaria, diagnóstico precoz, dispensación, seguimiento farmacoterapéutico, farmacovigilancia, control de situaciones especiales y promoción de la adherencia; pueden mejorar considerablemente la calidad de vida del paciente y disminuir los costos para el sistema de salud.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Abreu M. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: How bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;11:215. <https://doi.org/10.1038/nri2728>.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA* 2018;320:1360-72. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
4. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2019;15:133-9. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>.
5. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:461-8. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0624-2>.
6. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:590 LP - 593. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214514>.
7. Alvarez-Nemegyei J, Buenfil-Rello FA, Pacheco-Pantoja EL. Association Between Body Composition and Inflammatory Activity in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2016;12:190-5. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2015.09.007>.
8. Arase H. Rheumatoid Rescue of Misfolded Cellular Proteins by MHC Class II Molecules: A New Hypothesis for Autoimmune Diseases. vol. 129. 1.^a ed. Elsevier Inc.; 2016. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2015.09.005>.
9. Batko, Batko, Krzanowski, Žuber. Physician Adherence to Treat-to-Target and Practice Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* 2019;8:1416. <https://doi.org/10.3390/jcm8091416>.
10. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*

- 2010;69:490 LP - 494. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105759>.
11. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide 2002;29:86-9.
 12. Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2011;11:445-56. <https://doi.org/10.1038/nri3007>.
 13. Choate EA, Kaeley GS, Brook J, Altman RD, Fitzgerald JD, Floegel-Shetty AR, et al. Ultrasound detects synovitis in replaced and other surgically operated joints in rheumatoid arthritis patients. *BMC Rheumatol* 2020;4:2-8. <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0107-2>.
 14. Combe B, Lukas C, Morel J. Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico. *EMC - Apar Locomot* 2015;48:1-17. [https://doi.org/10.1016/s1286-935x\(15\)74992-0](https://doi.org/10.1016/s1286-935x(15)74992-0).
 15. Connect PE. Mecanismos de la autoinmunidad. *Inmunol Cel y Mol* 2018:1-8.
 16. Criado A, Díaz del Campo P, Cano L. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De Pacientes Con Artritis Reumatoide. *Soc Española Reumatol* 2011.
 17. Elliott SE, Kongpachith S, Lingampalli N, Adamska JZ, Cannon BJ, Blum LK, et al. B cells in rheumatoid arthritis synovial tissues encode focused antibody repertoires that include antibodies that stimulate macrophage TNF- α production. *Clin Immunol* 2020;212:108360. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108360>.
 18. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018;361:k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>.
 19. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3579081>.
 20. Fernández-Llanio Comella N, Fernández Matilla M, Castellano Cuesta JA. Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin* 2016;12:151-7. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.10.011>.
 21. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2019;71:1788-800. <https://doi.org/10.1002/art.41032>.
 22. Geneen LJ, More RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults. *J Sociol* 2017:135-9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3>. www.cochranelibrary.com.

23. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:315-25. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9055>.
24. Gerlag DM, Raza K, Van Baarsen LGM, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: Report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:638-41. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200990>.
25. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med* 2019;285:653-69. <https://doi.org/10.1111/joim.12880>.
26. Gómez A. *Anticuerpos anti-PCC* 2005;32:85-7.
27. Guan Y, Zhang H, Quang D, Wang Z, Parker SCJ, Pappas DA, et al. Machine Learning to Predict Anti-Tumor Necrosis Factor Drug Responses of Rheumatoid Arthritis Patients by Integrating Clinical and Genetic Markers. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2019;71:1987-96. <https://doi.org/10.1002/art.41056>.
28. Harrold LR, John A, Best J, Zlotnick S, Karki C, Li Y, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol* 2017;36:2135-40. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3742-2>.
29. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tjhuis GJ, Nurmohamed MT, Dekker J, et al. Association of Somatic Comorbidities and Comorbid Depression With Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: A 14-Year Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res* 2016;68:1055-60. <https://doi.org/10.1002/acr.22812>.
30. Hooper L V. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004;12:129-34. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.01.001>.
31. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000037521.71373.44>.
32. Izquierdo E, Pablos L. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología Fibroblastos sinoviales* 2013;14:121-8.
33. Jeong Y, Kim J-W, You HJ, Park S-J, Lee J, Ju JH, et al. Gut Microbial Composition and

- Function Are Altered in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* 2019;8:693. <https://doi.org/10.3390/jcm8050693>.
34. Jiménez V, Laínez M del M, Martínez E, Martínez B. Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide (AR) 2019;76:2017-8.
 35. John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis* 1998;57:361-5. <https://doi.org/10.1136/ard.57.6.361>.
 36. Kurowska W, Kuca-Warnawin EH, Radzikowska A, Maslinski W. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol* 2017;42:390-8. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72807>.
 37. Liu R, Zhao P, Zhang Q, Che N, Xu L, Qian J, et al. Adiponectin promotes fibroblast-like synoviocytes producing IL-6 to enhance T follicular helper cells response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:11-8.
 38. Mcdermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology* 2014;142:24-31. <https://doi.org/10.1111/imm.12231>.
 39. Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2011;8:226-36. <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.78>.
 40. Okada Y, Eyre S, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann Rheum Dis* 2019;78:446-53. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213678>.
 41. Pasma A, Schenk C V., Timman R, Busschbach JJV, van den Bemt BJB, Molenaar E, et al. Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. *Arthritis Res Ther* 2015;17:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0801-4>.
 42. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza LF, Ramírez-Bello J. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): Una actualización. *Gac Med Mex* 2016;152:218-27.
 43. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin* 2010;6:20-4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.11.010>.
 44. Saxena V, Lienesch DW, Zhou M, Bommireddy R, Azhar M, Doetschman T, et al. Dual Roles of Immunoregulatory Cytokine TGF- β in the Pathogenesis of Autoimmunity-Mediated Organ Damage. *J Immunol* 2008;180:1903-12. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.3.1903>.
 45. Schmajuk G, Li J, Evans M, Anastasiou C, Izadi Z, Kay JL, et al. RISE registry reveals

- potential gaps in medication safety for new users of biologics and targeted synthetic DMARDs. *Semin Arthritis Rheum* 2020;000. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.003>.
46. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017;4:1-7. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>.
 47. Silvagni E, Di Battista M, Bonifacio AF, Zucchi D, Governato G, Scirè CA. One year in review 2019: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:519-34.
 48. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:S685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
 49. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2019;393:2303-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30419-2).
 50. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* 2017;31:299-316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>.
 51. Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: Pathogenesis and Treatment Strategy: A Literature Review. *Cells* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/cells8080818>.
 52. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>.
 53. Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Jonsson C, Granhagen Önnheim K, Nilsson J, Forslind K, et al. CD21⁻/low B cells associate with joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Immunol* 2019;90:1-15. <https://doi.org/10.1111/sji.12792>.
 54. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recommendations for the Use of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Up and Down Scaling of the Dose and Administration Routes. *Reumatol Clínica (English Ed)* 2015;11:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2014.02.006>.
 55. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Artritis reumatoide. *Med* 2017;12:1615-25. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.010>.

56. Verhoeven M, de Hair MJ, Tekstra J, Bijlsma JW, van Laar JM, Pethoe-Schramm A, et al. Initiating tocilizumab, with or without methotrexate, compared with starting methotrexate with prednisone within step-up treatment strategies in early rheumatoid arthritis: an indirect comparison of effectiveness and safety of the U-Act-Early and CAMERA-. *Ann Rheum Dis* 2019a;78:1333-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215304>.
57. Verhoeven M, Welsing PMJ, Bijlsma JWJ, van Laar JM, Lafeber FPJG, Tekstra J, et al. Effectiveness of Remission Induction Strategies for Early Rheumatoid Arthritis: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep* 2019b;21:1-10. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0821-1>.
58. Verweij NJF, Yaqub M, Bruijnen STG, Pieplensbosch S, ter Wee MM, Jansen G, et al. First in man study of [18F]fluoro-PEG-folate PET: a novel macrophage imaging technique to visualize rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2020;10:1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57841-x>.
59. Weijers L, Baerwald C, Mennini FS, Rodríguez-Heredia JM, Bergman MJ, Choquette D, et al. Cost per response for abatacept versus adalimumab in rheumatoid arthritis by ACPA subgroups in Germany, Italy, Spain, US and Canada. *Rheumatol Int* 2017;37:1111-23. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3739-9>.
60. Welsh RM, Che JW, Brehm MA, Selin LK. Heterologous immunity between viruses. *Immunol Rev* 2010;235:244-66. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2010.00897.x>.