

TESIS DOCTORAL

Reducción de dosis de tratamiento biológico en artritis reumatoide moderada a severa. Análisis de efectividad en una cohorte de pacientes en condiciones de práctica clínica.

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla



Sergio Antonio Rodríguez Montero

Tutor:

Prof. Antonio Grilo Reina.

Directores:

Dr. José Luis Marenco de la Fuente

Dra. María Luisa Velloso Feijoo

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



Sevilla, 9 de Julio de 2021

2

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Antonio Grilo Reina, al Dr. José Luís Marengo de la Fuente y a la Dra. María Luisa Velloso Feijoo, respectivamente tutor y directores de esta tesis, por su inestimable ayuda.

A Carmen Almeida, por su apoyo en la metodología y realización del estudio estadístico.

A los miembros de la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de Valme, por su ayuda.

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional.

A Marta, Adriana y Ángel, por estar siempre a mi lado y entender el esfuerzo, pese al tiempo que les he robado.



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE.....	4
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Epidemiología de la artritis reumatoide.....	10
1.2 Impacto sociosanitario de la artritis reumatoide.....	11
1.3 Etiología de la artritis reumatoide.....	13
1.3.1 Género.....	13
1.3.2 Factores genéticos.....	13
1.3.3. Factores ambientales.....	14
1.3.4 Autoanticuerpos.....	15
1.4 Patogenia de la artritis reumatoide.....	15
1.4.1 Linfocitos T.....	16
1.4.2 Linfocitos B.....	16
1.4.3 Otras células.....	16
1.4.4 Papel de las citoquinas.....	17
1.5 Clínica de la artritis reumatoide.....	17
1.5.1 Manifestaciones articulares.....	18
1.5.2 Manifestaciones extraarticulares.....	18
1.6 Diagnóstico de la artritis reumatoide.....	26
1.6.1 Criterios de clasificación.....	26
1.6.2 Utilidad diagnóstica de pruebas biológicas en AR de reciente comienzo.....	28
1.7 Evaluación de la artritis reumatoide.....	29
1.7.1 Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria.....	30
1.7.2 Evaluación de la discapacidad.....	37
1.8 Tratamiento de la artritis reumatoide.....	39
1.8.1 Analgésicos.....	42
1.8.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	42
1.8.3 Glucocorticoides.....	42
1.8.4 FAME.....	43
1.8.5 Eficacia y seguridad de los FAME biológicos.....	51
1.8.6 Optimización de dosis de tratamiento biológico.....	55
1.9 Pronóstico de la artritis reumatoide.....	57
1.9.1 Factores pronósticos de la artritis reumatoide.....	57
1.9.2 Discapacidad.....	59
1.9.3 Mortalidad.....	60
1.10 Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.....	61
1.10.1 Población de referencia del Área Hospitalaria de Valme.....	61
1.10.2 Indicadores Demográficos y Socioeconómicos.....	62
1.10.3 Tasa de natalidad.....	62
1.10.4 Tasa de paro global.....	62
2. JUSTIFICACIÓN	63



3. PAUTA DE REDUCCIÓN DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO.....	65
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	68
4.1. Hipótesis.....	68
4.2. Objetivos.....	68
5. PACIENTES Y MÉTODO.....	69
5.1. Diseño del estudio.....	69
5.2 Población de estudio.....	69
5.2.2. Criterios de Inclusión.....	69
5.2.3. Criterios de Exclusión.....	69
5.3 Mediciones y variables.....	69
5.3.1. Variables principales.....	70
5.3.2. Variables secundarias.....	70
5.4 Recogida y tratamiento de datos.....	71
5.5 Tamaño muestral.....	71
5.6 Análisis estadístico.....	71
6. RESULTADOS.....	73
6.1 Características de los pacientes.....	75
6.2 Tratamientos previos y al inicio del estudio.....	75
6.3 Efectividad a los 12 meses de iniciar la reducción de dosis.....	78
6.4 Efectividad tras sucesivas reducciones de dosis de biológico.....	80
6.5 Modificación del tratamiento de fondo tras iniciar la estrategia de reducción de dosis de biológico.....	86
6.6 Modificación de tratamiento biológico tras iniciar la estrategia de reducción de dosis.....	86
6.7 Predictores de buena respuesta a la estrategia de reducción de dosis.....	88
6.8 Estudio del grupo de pacientes que mantiene la estrategia de reducción de dosis frente al grupo que la abandona.....	91
6.9 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas.....	95
6.9.1 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas según sexo.....	95
6.9.2 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas según FR.....	96
6.9.3 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas según ACPA.....	98
6.10 Seguridad.....	99
6.10.1 Infecciones.....	100
6.10.2 Ingresos Hospitalarios.....	100
6.10.3 Éxitus.....	101
7. DISCUSIÓN.....	102
7.1 Perfil del paciente candidato a reducción de dosis de biológico.....	102
7.2 Efectividad a los 6 meses de iniciar la reducción de dosis.....	103
7.3 Efectividad a los 12 meses de iniciar la reducción de dosis.....	104
7.4 Efectividad tras sucesivas reducciones de dosis.....	106
7.5 Predictores de mantenimiento de baja actividad o remisión clínica.....	108
7.6 Seguridad y supervivencia.....	109
8 FORTALEZAS Y DEBILIDADES.....	111
9 CONCLUSIONES.....	112
10 RESUMEN DE LA TESIS.....	113
11. ANEXOS.....	123
12 BIBLIOGRAFÍA.....	126



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ABT: Abatacept
- ACPA: Anticuerpo anti péptido citrulinado
- ACR: American College of Rheumatology
- ADA: Adalimumab
- AIMS: Arthritis Impact Measurements Scales
- ANK: Anakinra
- AR: Artritis reumatoide
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- BONO: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- CDAI: Clinical Disease Activity Index
- CTZ: Certolizumab
- DAS: Disease Activity Score
- EGP: Evaluación global del paciente
- EGM: Evaluación global del médico
- EM: Esclerosis Múltiple
- EMEA: Agencia Europea del Medicamento
- EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial
- ETN: Etanercept
- EULAR: European League Against Rheumatism
- FAME: Fármaco Modificador de la Enfermedad
- FAMEb: FAME biológico
- FAMEs: FAME sintético
- FAMEsd: FAME sintético dirigido
- FR: Factor reumatoide
- GC: Glucocorticoides
- GLM: Golimumab
- GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos



- GUIPCAR: Guía de práctica clínica para el manejo de la AR de la SER
- GWAS: Estudios de asociación de genoma completo
- HAQ: Health Assessment Questionnaire
- HQ: Hidroxicloroquina
- IC: Intervalo de Confianza
- IF: Infliximab
- IFD: Articulaciones interfalángicas distales
- IFP: Articulaciones interfalángicas proximales
- IFN-γ: Interferón Gamma
- IL-1: Interleuquina 1
- IL1-R: Receptor de Interleuquina 1
- ILAR: International Leagues Against Rheumatism
- LGL: Leucemia de linfocitos grandes granulares
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- MCF: Articulaciones metcarpofalángicas
- MHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire
- MHC: Complejo mayor de la histocompatibilidad
- MTX: Metotrexato
- NK: Célula natural Killer
- OMERACT: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PAD: Peptidil arginina deiminasa
- PCR: Proteína C reactiva
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- RR: Riesgo Relativo
- RTX: Rituximab
- SAA: Proteína sérica amiloide A
- SAR: Sarilumab
- SDAI: Simplified Disease Activity Index
- SENS: Simple Erosion Narrowing Score



- SER: Sociedad Española de Reumatología
- SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido
- SSZ: Sulfasalazina
- TACAR: TAC de alta resolución
- TBC: Tuberculosis
- TCZ: Tocilizumab
- TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa
- T2T: Treat to Target
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



1 INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de curso crónico y distribución universal, que se manifiesta mediante el dolor e inflamación de pequeñas articulaciones, fundamentalmente de manos y pies, acompañándose también de rigidez. Sin tratamiento condiciona limitación funcional debido al daño articular que produce la inflamación persistente y, además conlleva una disminución de la esperanza de vida.

De forma global se estima una prevalencia del 1%, con una presencia constante en todos los países, independientemente de las áreas geográficas y de las razas, salvo escasas excepciones. Muestra una predilección por el sexo femenino.

La AR tiene como principal órgano diana la membrana sinovial y se considera una enfermedad propiamente articular, lo cual está justificado por el artrotropismo de los antígenos y las células inflamatorias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, durante su evolución, la AR puede producir numerosas manifestaciones extra-articulares, que ponen de relieve su comportamiento como enfermedad sistémica, capaz de afectar a múltiples órganos.

La etiología de la AR es compleja y multifactorial. El sistema inmune es el principal implicado en su desarrollo y cronificación, pero aún actualmente desconocemos la verdadera naturaleza de los antígenos implicados. Sí se conoce que la combinación de determinados factores genéticos y ambientales es necesaria para que se produzca la enfermedad, si bien la contribución de cada uno de ellos es necesaria pero no suficiente para el desarrollo pleno de la misma.

En las dos últimas décadas han tenido lugar grandes cambios en el tratamiento y control de la enfermedad, mejorando de manera notable la evolución de la misma. Entre los fármacos que manejamos para el control de los síntomas agudos encontramos los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y esteroides; y para el control de la enfermedad disponemos de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) químicos y biológicos. Estos últimos, los tratamientos biológicos, han cambiado drásticamente el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide, así como su calidad de vida.

El manejo de los FAMES biológicos se ha ido modificando en práctica clínica durante los últimos años, de modo que cuando un paciente presenta una respuesta muy pronunciada a este tratamiento y entra en remisión clínica prolongada, se puede plantear realizar una titulación de la dosis más baja eficaz, o eventualmente retirar el tratamiento. La evidencia científica a este respecto es limitada.



1.1 Epidemiología de la artritis reumatoide

No existe acuerdo acerca de cuándo se describió por primera vez la enfermedad y en la actualidad seguimos sin conocer bien la cronología de la AR. Algunos historiadores sugieren que fue en la antigüedad y otros hace 300-400 años. El término “artritis reumatoide” aparece por primera vez en 1876, introducido por Sir Alfred Garrod (1).

En los últimos años ha existido un acuerdo general, entre los investigadores, sobre la prevalencia de la AR estimándose en la mayoría de las poblaciones entre el 0,5%-1% en población adulta (2). Las prevalencias más bajas corresponden a las encontradas en países africanos y asiáticos y las más altas las encontramos en algunas tribus de indígenas americanos como los Chipewa, los Yamika o los Pima y en grupos de esquimales (3,4). Estudios realizados en el área mediterránea muestran cifras ligeramente inferiores a las encontradas en EEUU. En el norte de Grecia, en 1991, se estimó la prevalencia de AR, siendo del 0,2% en los hombres y del 0,5% en las mujeres (5). En un estudio francés, concretamente en la Bretaña Francesa, la prevalencia fue de 0,62%, siendo el 0,86% en mujeres y el 0,53% en hombres (6).

En nuestro país se dispone de datos de prevalencia del estudio EPISER, realizado durante los años 1998-1999 sobre una muestra prevista de 2.998 personas mayores de 20 años seleccionadas aleatoriamente de los padrones de 20 municipios españoles, extraídos estos por muestreo polietápico estratificado (7). El reclutamiento fue del 73% y la muestra final de 2.192 personas. La prevalencia resultante fue de 0,5% entre los mayores de 20 años (Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0,2 - 0,8), según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) de 1987. En total se calcula que en nuestro país existen más de 200.000 personas con AR. Los valores por sexos se situaron en el 0,6% para mujeres (IC 95%: 0,2 - 1,2) y en el 0,2% para los varones. En este estudio se observó además una menor prevalencia de la AR en áreas rurales (0,25%) que en las urbanas (0,6%) aunque no se puede demostrar que estas diferencias sean debidas al azar. Actualmente se han avanzado algunos resultados del estudio EPISER 2016 (8) en el que se ha observado un ligero aumento en la prevalencia de la artritis reumatoide: 0,82% (IC 95%: 0,59-1,15). Los cambios en la prevalencia pueden ser debidos a que en este último estudio se utilizaron más criterios de clasificación/diagnóstico y se incrementó el tamaño muestral más del doble, hasta 4.916 sujetos (3.336 sujetos con edad ≥ 40 años).

Los estudios de incidencia siempre plantean mayores dificultades metodológicas que los de prevalencia. En general, se necesita disponer de un sistema de registro de la enfermedad para poder captar todos los casos que aparecen en un área geográfica determinada. En el caso de la AR, un problema añadido es la definición de caso y el establecimiento del inicio de la enfermedad. Existe una falta de uniformidad en la



definición de la AR, lo que facilita la aparición de inconsistencias en los distintos estudios (9).

La gran mayoría de los registros existentes se ha creado en países desarrollados con una adecuada infraestructura sociosanitaria o, como en el caso de Estados Unidos, en registros sanitarios dentro de cohortes establecidas en áreas geográficas con límites claramente definidos. Uno de los más importantes es el Norfolk Arthritis Register, que cubre un sector predominantemente rural de más de 400.000 personas en Reino Unido. La incidencia anual observada es de 36/100.000 en mujeres y de 14/100.000 en varones; lo que supone menos de 0,5 casos nuevos por 1.000 personas y año. En este registro se observa cómo la enfermedad aparece raramente por debajo de los 45 años y sus curvas de edad son distintas entre varones y mujeres (10). Las sociedades médicas americanas, como las Health Maintenance Organizations (HMO), también han registrado la incidencia de la AR. A partir de los nuevos casos aparecidos en el área de influencia de Seattle, las HMO estimaron la incidencia anual de AR entre 1987 y 1989 en mujeres en 27,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes (11).

En los países del entorno de España, la incidencia de AR más baja se ha observado en Francia, con un valor de apenas 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (12). En nuestro país, el estudio SERAP de la Sociedad Española de Reumatología (SER) permitió estimar la incidencia de AR a partir de un registro poblacional de artritis precoz. Se incluyeron todos los casos registrados durante el primer año de establecimiento del registro. Se calculó la incidencia de AR (más de 6 meses en el registro) y de artritis precoz (menos de 6 meses de evolución desde el inicio de los síntomas) utilizando los criterios diagnósticos de 1987. La incidencia anual de artritis de reciente comienzo fue de 24,5 casos por cada 100.000 habitantes (IC del 95%, 23,1-26,0) y la de AR fue de 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años (IC del 95%, 7,5-9,2). Por sexos, se obtuvieron valores de 11,3 casos por 100.000 (IC del 95%, 10,0-12,8) para las mujeres y de 5,2 casos por 100.000 (IC del 95%, 4,3-6,3) para los varones, y en ambos casos aumentaron con la edad (13).

1.2 Impacto sociosanitario de la artritis reumatoide.

La importancia de la AR en el individuo y en las poblaciones deriva de su alta prevalencia, su carácter crónico, con exacerbaciones y remisiones que originan un elevado consumo de recursos, y su potencial para producir discapacidad. La AR afecta de pleno numerosos aspectos de la vida del individuo, como la salud física y mental, el bienestar económico y las relaciones familiares, con amigos y con cuidadores de los pacientes.

Los principales efectos de la enfermedad en la sociedad se deben al consumo de recursos y a los costes asociados. La AR genera un importante consumo de recursos, tanto directos como indirectos, relacionados fundamentalmente con la enfermedad y la



discapacidad asociada, con el consiguiente impacto socioeconómico. En un estudio observacional prospectivo realizado en nuestro país a lo largo de un año, los principales recursos médicos fueron las visitas (100% de los pacientes; mediana, 22), fundamentalmente a atención primaria, reumatólogo, traumatólogo, urgencias, rehabilitador, enfermería y otros especialistas. Además, se produjo un importante consumo de fármacos (99% de pacientes; mediana, 17), sesiones de rehabilitación (14%; mediana, 1), tratamientos ortopédicos (26%), tratamientos alternativos (11%), pruebas de laboratorio (100%; mediana, 12), técnicas de imagen (59%) e ingresos hospitalarios (32%; mediana, 2). Entre los recursos no médicos (utilizados por el 88% de los pacientes), los más importantes fueron medios de transporte, comidas fuera de casa y ayuda doméstica. Por último, el 26% perdió algún día de trabajo y el 4% perdió el trabajo por la enfermedad (14). El consumo de recursos disminuye sustancialmente tras la introducción de tratamiento biológico, por la mejoría de la actividad de la enfermedad (15) y esta reducción en la necesidad de recursos es más cuanto mayor es el grado de cumplimiento de los pacientes.

El impacto económico de la AR es especialmente importante debido a la utilización de fármacos de elevado coste, como los biológicos, y a la limitación de recursos de los sistemas sanitarios actuales. La enfermedad tiene repercusiones sobre distintos actores y escenarios (paciente, familia, cuidadores, empleadores, recursos), por lo que en el cálculo del impacto económico se deben incluir costes directos (derivados de la enfermedad en sí misma o su discapacidad), indirectos (atribuibles a la pérdida de productividad y de recursos) e intangibles (relacionados con problemas psicosociales por estrés laboral, dificultades económicas, calidad de vida) (9). Además, es necesario tener presente que las diferentes definiciones, métodos de cálculo y perspectivas de análisis pueden originar discrepancias entre resultados de diferentes autores.

El estudio EMAR II, diseñado para evaluar la variabilidad en el abordaje de la AR y las espondiloartritis en España y realizado durante 2009-2010, muestra un coste médico directo total de 24.291 ± 45.382 euros por paciente durante los 2 años del estudio, con el tratamiento biológico, la comorbilidad y la edad del paciente como determinantes más significativos (16). En el año 2003, el coste promedio por paciente con AR en nuestro país era objetivamente menor, 10.419 dólares, de los que el 70% correspondía a costes directos y el 30%, a indirectos, siendo la duración de la enfermedad y el grado de discapacidad sus principales determinantes (17). Otros estudios europeos sobre evolución de costes antes y después de la introducción de fármacos biológicos, también demuestran un aumento considerable de los costes directos, secundario a la prescripción de los biológicos, si bien, por otro lado revelan disminución de las tasas de hospitalización, mejoría funcional y de la discapacidad laboral (18).



Los costes indirectos derivan, fundamentalmente, de la pérdida de productividad, la discapacidad o la muerte prematura del paciente. Los más importantes proceden del absentismo laboral (del paciente y de sus familiares) y de la disminución de la productividad laboral de pacientes que no se encuentran en buen estado. Estos parámetros son difícilmente medibles, lo que ocasiona que los costes indirectos suelen estar infraestimados (19). Se estima que alrededor del 25% de los pacientes con AR tiene que dejar de trabajar en los primeros 5 años de la enfermedad, y aumenta hasta el 40% cuando existe comorbilidad como depresión o problemas cardiorrespiratorios (20). En relación con el impacto laboral en España, en 2010, se contabilizaron más de 800.000 bajas por incapacidad temporal en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas, se perdieron más de 21 millones de días de trabajo y el coste de las prestaciones de seguridad social por este concepto ascendió a más de 1000 millones de euros. El coste mensual de las prestaciones de incapacidad permanente por este grupo de enfermedades ronda los 400 millones de euros (21).

1.3 Etiología de la artritis reumatoide

A pesar de los arduos esfuerzos para determinar las causas de la AR, sólo se ha avanzado de forma modesta en el conocimiento de su origen. Sí se han identificado factores, tanto genéticos como medioambientales, que juegan un determinado papel en el desarrollo de la AR.

1.3.1 Género

La AR es una de las múltiples enfermedades inflamatorias clínicas que predominan en mujeres (ratio 2:1 a 4:1). Presumiblemente la base de esta diferencia de género está relacionada con los efectos hormonales en la función inmune. El embarazo se asocia a menudo con una remisión de la enfermedad en el tercer trimestre, lo que podría estar relacionado con la expresión de citoquinas supresoras de la inflamación como la IL-10 (22). Existe algún estudio en el que se aprecia cómo en pacientes varones con AR los niveles de testosterona están disminuidos (23).

1.3.2 Factores genéticos

El ejemplo más convincente de un componente genético en el origen de la AR se basa en los gemelos monocigóticos, en los que la ratio de concordancia está entre el 30%-50% cuando un gemelo está afectado, frente al 1% de la población general. Aunque aún no comprendemos completamente la inmunogenética de la AR, se sabe que el factor de riesgo dominante, es el haplotipo del complejo mayor de la histocompatibilidad (MHC) de clase II de un individuo. De hecho, el análisis de los alelos asociados con la AR en las diferentes etnias puso en evidencia que compartían una secuencia de aminoácidos en las posiciones 67-74 de la tercera región hipervariable de la cadena β del antígeno de histocompatibilidad de clase II, que recibió el nombre del "epítipo compartido" (24).



De manera más reciente se han estudiado otros polimorfismos genéticos, como los del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α). Actualmente conocemos la existencia de asociaciones, estadísticamente significativas, entre la respuesta a la terapia anti TNF y un alelo situado en el locus del gen PTPRC, también conocido como CD 45 (25).

Varios estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han descubierto muchos loci de susceptibilidad implicados en la patogénesis de la AR. Algunos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) importantes relacionados con la AR son TRAF1, STAT4, CTLA4, IRF5, CCR6, PTPN22, IL23R y PADI4 (26).

1.3.3 Factores ambientales

1.3.3.1 Tabaquismo

El hábito tabáquico favorece el desarrollo de AR, sobre todo en pacientes que presentan anticuerpos frente al péptico citrulinado (ACPA) o epítipo compartido (27). Su asociación ha sido reproducida y confirmada en múltiples estudios de casos y controles y cohortes (28). Además, estudios recientes ponen de manifiesto que el consumo de tabaco puede influir en la expresión clínica de la enfermedad, determinar un curso evolutivo más grave y una mayor destrucción articular (29).

1.3.3.2 Infecciones

Se cree que las infecciones microbianas juegan un papel importante en el inicio y perpetuación de la AR. Estudios clínicos y en modelos animales sugieren que infecciones por numerosos microorganismos, ya sean bacterias como *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Proteus mirabilis* o micoplasma, ya sean virus como el de Epstein-Barr o el linfotropo humano de tipo I (HTLV-1), contribuyen a la etiopatogenia de la enfermedad (30). Se conoce que *P. gingivalis* es el único organismo procarionta conocido que contiene la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), que es esencial para la generación de autoantígenos citrulinados (31). Los mecanismos patogénicos de la infección en AR incluyen: generación de neo-autoantígenos, pérdida de tolerancia por mimetismo molecular, superantígenos microbianos y efecto directo en el tejido articular.

1.3.3.3 Factores socioeconómicos

Se ha sugerido que el estatus socioeconómico de un individuo influye tanto en el riesgo de desarrollo de la AR como en el curso de la enfermedad (32), de manera que individuos con menor nivel de estudios y socioeconómico tendrían mayor probabilidad de padecer AR (33). Sin embargo, estudios más recientes, sostienen que hay varios factores que pueden confundir o moderar la asociación entre el nivel socioeconómico y el riesgo de desarrollar AR (34), exponiendo la necesidad de nuevos estudios para desentrañar el efecto independiente de esta variable como factor de riesgo de la enfermedad.



1.3.3.4 Factores dietéticos

En los últimos años, un número creciente de estudios defiende que la dieta tiene un determinado papel en el riesgo y la progresión de la AR. Varios nutrientes, como los ácidos grasos poliinsaturados, presentan propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, con un papel protector para el desarrollo de la AR, mientras que otros como las carnes rojas y la sal tienen un efecto nocivo (35). La alteración de la microbiota intestinal y las modificaciones de la composición corporal son mecanismos indirectos de cómo la dieta puede influir en el inicio y la progresión de la AR

1.3.3.5 Sílice

Un reciente meta-análisis confirma la relación entre sílice y AR (36). El cálculo combinado de OR indicó una asociación significativa entre la exposición ocupacional a la sílice y el riesgo de desarrollar AR entre diferentes trabajadores (OR = 2,59, IC del 95% 1,73-3,45). Además, las estimaciones agrupadas de OR en fumadores fueron estadísticamente significativas (OR = 2,49; IC del 95% 1,13-3,86).

1.3.4 Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos es un sello distintivo de la enfermedad, entre estos se encuentran el FR y los anticuerpos contra proteínas modificadas postransduccionales como la citrulinación (ACPA) y la carbamilación (anticuerpos anti-CarP). Estos autoanticuerpos ya pueden detectarse años antes del inicio de la enfermedad en un subgrupo de pacientes y al inicio de los síntomas en un amplio espectro de isotipos (37). Pueden formar complejos inmunes en la articulación, lo que lleva a la atracción de células inmunitarias. Se han relacionado con mayor severidad de la enfermedad (38) y con más riesgo de presentar manifestaciones extraarticulares. Según la presencia de estos autoanticuerpos, los pacientes con AR pueden subdividirse en seropositivos y seronegativos.

1.4 Patogenia de la artritis reumatoide

El cuadro clínico de la AR es el resultado de una estrecha interacción entre células, mediadores solubles, autoanticuerpos y vías de transducción de señales del sistema inmunológico innato y adaptativo, todos involucrados en diferentes etapas de la enfermedad. Un elemento clave es la estimulación de la enzima PAD que convierte la arginina en citrulina, lo que origina autoantígenos que van a ser expresados por células presentadoras de antígenos en sus membranas; esto desencadena la activación de las células T, que a continuación harán lo mismo con las células B.

Es poco probable la existencia de un sólo “antígeno reumatoide”. Parece más plausible que en la patogenia de esta enfermedad estén implicados diferentes antígenos, como el colágeno tipo I o los diferentes antígenos citrulinados; incluso el antígeno que inicia el proceso puede ser distinto en cada individuo, articulación o etapa de la enfermedad.



Se han detectado autoanticuerpos como los ACPAs o FR hasta 10 años antes del inicio de la enfermedad, y se conoce que influyen en el desencadenamiento y en el curso clínico de la misma.

Del mismo modo que los autoanticuerpos, en este proceso también tienen un rol importante las citoquinas, cuyos niveles se elevan progresivamente en el periodo previo al inicio de los síntomas. Los inmunocomplejos, asimismo, participan en la patogenia activando mastocitos y otras líneas celulares en la sinovial. Todo esto unido al aumento de permeabilidad vascular y a la fijación del complemento contribuye a desencadenar la enfermedad, produciendo inflamación de la sinovial que va erosionando el cartílago y el hueso subcondral.

1.4.1 Linfocitos T

En los pacientes con AR la presencia de linfocitos T en la membrana sinovial esta aumentada, fundamentalmente a expensas de CD4+ de los subtipos Th1, productoras de citoquinas implicadas en la inflamación como la IL2 y el interferón Gamma (IFN- γ), y Th17, productoras de IL17. Por otro lado, existe un déficit de células T reguladoras y de células Th2, productoras de citoquinas antiinflamatorias como IL4 e IL10.

Las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y células B activadas) a través de las moléculas de histocompatibilidad clase II, presentan el antígeno al linfocito T CD4 helper, poniéndose en marcha la activación de poblaciones de células T. Se han encontrado abundantes células T CD4 de memoria en los infiltrados sinoviales (39).

Existen numerosas funciones atribuibles a las células T, destacando su estímulo sobre los sinoviocitos fibroblásticos o monocitos para la síntesis de citoquinas; la generación de inmunoglobulinas a través de la estimulación de células B; y el estímulo del proceso de osteoclastogénesis, con el consiguiente daño sobre el cartílago y el hueso (40,41).

1.4.2 Linfocitos B

Aunque representan una minoría de las líneas celulares en la membrana sinovial, las células B son unas de las protagonistas en la patogenia de la enfermedad, debido a que la expansión clonal de células B autorreactivas es la alteración autoinmune más evidente de la enfermedad. Estas células tienen múltiples funciones además de la generación de autoanticuerpos, también son células presentadores de antígenos, son responsables de la formación de citoquinas proinflamatorias y actúan modulando a las células T (42).

1.4.3 Otras células

Es bien conocido que los monocitos pueden diferenciarse en macrófagos M1, con fenotipo proinflamatorio, o en macrófagos M2, con fenotipo antiinflamatorio. Una vez



que los monocitos migran a la sinovial de los pacientes con AR, se diferencian en macrófagos proinflamatorios (M1), liberando varias citoquinas y quimiocinas que contribuyen a la amplificación y perpetuación de inflamación local y del daño tisular (43).

La expansión de los sinoviocitos en la membrana sinovial es uno de los procesos principales que acontece en la AR. El factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de los fibroblastos, IL1 y TNF, citoquinas derivadas de los fibroblastos y monocitos, intervienen en la expansión tisular de manera decisiva. Dicha expansión es facilitada por los fenómenos de neovascularización, controlados por citoquinas derivadas de macrófagos y fibroblastos sinoviales (44).

1.4.4 Papel de las citoquinas

La importancia jerárquica del TNF y la IL-6, está fuertemente respaldada por la acumulación de beneficios clínicos tras su inhibición. El perfil funcional del TNF en particular es fundamental para la fisiopatología de la AR. Esta citoquina prepara o media directamente la activación, adhesión y migración de leucocitos, activación endotelial y angiogénesis, nocicepción, expresión de quimiocinas, activación de células estromales, activación de condrocitos y, con RANKL contribuye a la activación y función efectora de los osteoclastos. La IL-6 media efectos bastante similares a los del TNF en el entorno sinovial local, con la función adicional de impulsar directamente la respuesta de fase aguda (45) y relacionarse con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

La IL-17, tiene múltiples funciones superpuestas con TNF e IL-6. Promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias adicionales (incluyendo TNF, IL-6, IL-1 y GM-CSF), quimiocinas (CXC-quimiocina 8 y CC-quimiocinas 2 y 3) y metaloproteinasas de matriz, además de facilitar la activación de los osteoclastos y la angiogénesis (46).

La IL-23 es un miembro de la familia IL-12 que estabiliza la expresión de IL-17 por las células TH17 y parece "autorizar" al linfocito TH17 a convertirse en patógeno. Hasta hace unos años se pensaba que la AR se debía fundamentalmente a un aumento de la respuesta Th1 mediada por TNF α e IFN- γ ; pero la descripción del eje IL17/IL23 como modulador de la inflamación, cambia esta creencia (47,48).

La IL-15 tiene un papel proinflamatorio claramente definido en la activación de las células T y células natural Killer (NK) y en la promoción del diálogo entre las células T y los macrófagos en la sinovitis de la AR, de modo que se relaciona con la presencia de erosiones óseas, ya que favorece la activación de la osteoclastogénesis (45).

1.5 Clínica de la artritis reumatoide

La AR es una patología inflamatoria de naturaleza autoinmune y curso crónico, caracterizada inicialmente por la afectación de la membrana sinovial o sinovitis, que se



extiende hasta otras estructuras articulares como el hueso, el cartílago articular, ligamentos y tendones, causando a la larga su destrucción. Debido a su carácter sistémico, la inflamación crónica puede afectar a otros órganos, como el sistema nervioso periférico, el corazón, los pulmones, la piel o los ojos, provocando graves lesiones e incluso poniendo en riesgo la vida del paciente.

1.5.1 Manifestaciones articulares

La AR comienza habitualmente con inflamación de las pequeñas articulaciones de las manos, aunque a lo largo de su evolución puede comprometer otras localizaciones siendo las más frecuentes las muñecas, pequeñas articulaciones de los pies y rodillas. Las articulaciones interfalángicas distales (IFD) de las manos, las de la columna dorsal y lumbar suelen mantenerse indemnes, si bien, todas las articulaciones diartrodiales pueden estar involucradas en la enfermedad. Generalmente, el comienzo de los síntomas es gradual.

La clínica cardinal de la AR consiste en:

- Inflamación articular debido al aumento de volumen del líquido sinovial o por hipertrofia sinovial. Las articulaciones más frecuentemente afectadas en el inicio son las metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y muñecas.
- Dolor articular: suele tener un ritmo inflamatorio, siendo más intenso tras un periodo de inmovilidad.
- Rigidez articular: limitación en el movimiento articular por el acúmulo de líquido sinovial, que empeora tras el reposo. Se manifiesta en mayor o menor medida según la actividad de la AR.
- Debilidad muscular y atrofia: secundarias a la menor movilización articular que ocasiona el dolor; genera un empeoramiento de la limitación funcional.
- Deformidad articular: en el estadio más evolucionado de la enfermedad.

1.5.2 Manifestaciones extraarticulares

La afectación del sistema musculoesquelético al margen de las articulaciones (huesos y músculos) y de órganos que no forman parte del sistema musculoesquelético (piel, ojos, pulmón, corazón, riñón, vasos sanguíneos, glándulas salivales, sistemas nerviosos central y periférico, y médula ósea) ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes con AR durante la evolución de la enfermedad (49).

Los factores de riesgo para la enfermedad extraarticular incluyen la enfermedad seropositiva para FR, anticuerpos antinucleares (ANA), edad, alelos del "epítipo compartido", duración de la enfermedad, la discapacidad temprana y el tabaquismo (50–52). Los pacientes con AR extraarticular grave a menudo tienen niveles elevados de FR al inicio de las manifestaciones sistémicas y es más probable que tengan anticuerpos



circulantes contra las proteínas citrulinadas que los pacientes con AR que carecen de enfermedad extraarticular (53).

1.5.2.1 Manifestaciones pleuropulmonares

Son frecuentes en la AR, pero generalmente producen pocos síntomas.

Las manifestaciones pleuropulmonares más comunes son la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la afectación pleural.

Enfermedad pulmonar intersticial

La EPI es la forma más frecuente en la que se afectan los pulmones en la AR (54). Su presentación clínica, el espectro de la enfermedad y la patogenia de la EPI asociada a la AR son similares a las de las neumonías intersticiales idiopáticas (IIP). En un estudio estadounidense de bases de datos que examinó las reclamaciones de seguros de 2003 a 2014, la prevalencia de EPI asociada a AR osciló entre 3,2 y 6,0 casos por 100.000, y la incidencia osciló entre 2,7 y 3,8 por 100.000 (55). Su prevalencia está estimada en España en el 3,7%, según el estudio de la SER denominado EMECAR (Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide) (56). La probabilidad de desarrollar EPI es mayor para pacientes varones, de edad avanzada, con AR grave, hábito tabáquico y ACPA (57). De comienzo insidioso y curso lentamente progresivo, suele aparecer en AR evolucionada. No obstante, una minoría de pacientes desarrollan EPI aguda rápidamente progresiva, con un pronóstico más sombrío

Afectación pleural

Aunque es común en la AR, suele ser poco sintomática (58). Puede manifestarse como derrame pleural, pleuritis inducida por fármacos (MTX, IF), fístula broncopleural o empiema. Generalmente aparece en fases avanzadas de la enfermedad, pero también puede precederla; es más habitual en varones y, hasta en un tercio de los casos, coincide con EPI. Cuando aparecen síntomas o signos en la pleuritis reumatoide, el dolor torácico y / o la fiebre son los más comunes.

Obstrucción de las vías aéreas

Se ha reportado casos de afectación tanto de las vías inferiores como superiores. La artritis cricoaritenoides es la razón fundamental por la que se afectan las vía superiores. Causas menos frecuentes son nódulos reumatoides en las cuerdas vocales o vasculitis que involucra al nervio recurrente o al vago. La afectación de las vías aéreas inferiores puede ser en forma de bronquiectasias o bronquiolitis obliterante entre otras. Su prevalencia es controvertida. En un estudio de pacientes con AR y sin evidencia de EPI, se observó mediante TAC de alta resolución (TACAR) cambios de las vías respiratorias pequeñas en el 70% de pacientes (59).



Nódulos reumatoides

Su presencia es específica de artritis reumatoide. En cuanto a su frecuencia fluctúa entre menos del 1% en radiografía convencional de tórax y un 32% en estudios anatomopatológicos (60). Los nódulos reumatoides pueden ser únicos o múltiples, pueden medir desde pocos milímetros hasta varios centímetros y se sitúan en lóbulos superiores a nivel subpleural. Histológicamente son similares a los nódulos de otras localizaciones, con necrosis central, células epitelioides en empalizada, un infiltrado de células mononucleares y vasculitis asociada (60). Habitualmente no generan síntomas, sólo en caso de complicaciones (cavitación, infección...).

El Síndrome de Caplan, representa una variación, que provoca una veloz aparición de numerosos nódulos junto con un trastorno obstructivo de la ventilación (61). Tiene lugar en AR (generalmente FR positivo) con neumoconiosis debida a la inhalación de polvos inorgánicos. Se caracteriza por la aparición de numerosos nódulos periféricos junto con una moderada obstrucción del flujo aéreo. Se diferencian del resto de nódulos reumatoides en que suelen tener una capa de polvo negro que rodea un área necrótica central. Su pronóstico es bueno.

Bronquiolitis obliterante

Es una afección rara, generalmente fatal, caracterizada por un estrechamiento concéntrico progresivo de los bronquiolos. Es más frecuente en mujeres con FR (62). Se presenta de forma aguda con tos y disnea. Manifestaciones clínicas sugestivas de neumonía organizativa, como malestar general, pérdida de peso y fiebre, no son frecuentes. Suele precisar TAC para el diagnóstico.

Toxicidad pulmonar farmacológica

Se han identificado diversas formas de toxicidad pulmonar y pleural inducida por numerosos agentes utilizados para tratar la AR, no sólo metotrexato, y siempre deben incluirse en el diagnóstico diferencial cuando aparecen nuevos síntomas respiratorios y anomalías radiográficas. Los posibles efectos adversos incluyen neumonitis y fibrosis intersticial, enfermedad pleural, bronquiolitis obliterante, infección, edema pulmonar no cardiogénico, síndrome reno-pulmonar con hemorragia pulmonar, broncoconstricción y lupus inducido por fármacos. Entre los fármacos causantes se encuentran leflunomida, metotrexato y determinados biológicos, en especial anti-TNF (63).

1.5.2.2 Manifestaciones cardíacas

Existen distintas formas de enfermedad cardíaca que pueden tener lugar en pacientes con AR, incluida la enfermedad pericárdica y miocárdica, enfermedad de las arterias coronarias y alteraciones del ritmo cardíaco. Algunas de estas afecciones son más



comunes en pacientes con AR que en la población general y contribuyen a un mayor riesgo de muerte en los pacientes afectados.

Pericarditis

Se trata de la manifestación cardíaca más frecuente en AR, si bien, las manifestaciones clínicas son poco comunes. Se suelen identificar en estudios ecocardiográficos. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con FR y enfermedad activa, así como con otras manifestaciones extraarticulares. Puede emplearse AINES y colchicina para el control sintomático (64).

Miocarditis

Es una manifestación poco frecuente, que aparece en pacientes con actividad inflamatoria y otras manifestaciones extraarticulares (65). Se distingue una forma granulomatosa (más típica) y una forma intersticial. Puede llegar a producir insuficiencia mitral por afectación directa del endocardio, e incluso bloqueo auriculoventricular afectación del sistema de conducción.

Enfermedad cardiovascular

En los pacientes con AR se describe un incremento del riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita (66). Aunque la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales puede ser mayor en pacientes con AR que en la población general y el uso de AINES y glucocorticoides puede contribuir a un mayor riesgo, la AR en sí misma es considerada un factor de riesgo independiente para coronariopatía, sobre todo en pacientes con afectación sistémica (67). La inflamación crónica tiene un determinado papel en la aceleración de la aterosclerosis en AR; a esto contribuyen sobre todo el TNF- α y la IL6, pero también el funcionamiento anómalo de las células inmunes (68).

1.5.2.3 Amiloidosis

Su prevalencia varía según las series consultadas. En la cohorte EMECAR de AR (SER, 1999-2005), la prevalencia de amiloidosis es del 0,6% (69).

Se caracteriza por la presencia de depósitos insolubles, de proteínas normales del suero, en la matriz extracelular de uno o más órganos. La amiloidosis secundaria a la AR se produce por el depósito de amiloide A sérico, este es degradado por los macrófagos en fragmentos más pequeños que se depositan en los tejidos.

El desarrollo de proteinuria o insuficiencia renal, alteraciones en el hábito intestinal, miocardiopatía y/o hepatomegalia en un paciente con AR nos debe hacer sospechar el desarrollo de esta complicación. Así mismo debemos estar alerta en pacientes con elevación persistente de los reactantes de fase aguda con escasa actividad clínica (70).



1.5.2.4 Manifestaciones cutáneas

Nódulos reumatoides

Constituyen la manifestación cutánea más frecuente de la AR, estando presentes en un 30-40% de los pacientes (71). Se asocian con la positividad para el FR. Generalmente no causan dolor y sus dimensiones no superan los 3 cm. La formación acelerada de múltiples nódulos reumatoides también puede ocurrir en asociación con ciertos medicamentos, particularmente metotrexato (72).

Aparecen generalmente en la piel y los tejidos subcutáneos en puntos de presión como el olécranon, pero pueden formarse en cualquier parte del cuerpo o sobre él, incluidos los pulmones.

Dermatitis neutrofílica

Se da principalmente en el sexo femenino y AR seropositiva de larga evolución (73). Se manifiesta clínicamente como lesiones asintomáticas tipo pápulas, nódulos, o placas eritematosas. Otras formas como el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso pueden asociarse a la AR pero no son específicos de la misma.

Úlceras cutáneas

La presencia de lesiones ulcerativas en pacientes con AR puede originarse por estasis venoso, insuficiencia arterial, infiltración neutrofílica y/o vasculitis. Un estudio encontró que las úlceras de las extremidades inferiores eran relativamente comunes en pacientes con AR, y ocurrían con una incidencia acumulada de aproximadamente el 1% de los pacientes cada año después del diagnóstico de AR (74). Cuando se asocian con vasculitis, puede resultar en complicaciones graves, requiriendo incluso amputación.

Toxicidad cutánea farmacológica

Los fármacos empleados en el tratamiento de la AR pueden ocasionar como evento adverso: reacciones exantemáticas, erupciones urticariformes y vasculitis leucocitoclásticas. Los corticoides pueden provocar atrofia cutánea y eccematosis.

1.5.2.5 Osteopenia

La pérdida de masa ósea en la AR es frecuente tanto en esqueleto axial como periférico. Estos pacientes tienen un riesgo entre 60-100% mayor de fractura osteoporótica en comparación con la población sana (75). Existen tres formas principales de osteopenia en estos pacientes: a nivel sistémico pueden perder masa ósea debido a la inflamación, a la menor movilización y al uso de corticoides; focalmente por un aumento de la osteoclastogénesis (76); y a nivel periarticular de forma secundaria al secuestro de la formación ósea por citoquinas.



1.5.2.6 Debilidad muscular

Es un síntoma muy común en pacientes con AR. En su origen podemos encontrar diversas causas que se superponen entre sí:

- Inflamación de la membrana sinovial, que origina impotencia funcional articular con la consiguiente amiotrofia por desuso. Este efecto es más visible en la rodilla
- Vasculitis, que puede afectar tanto a los vasos del sistema musculoesquelético como a los de nervio periférico.
- Origen iatrogénico, sobre todo por glucocorticoides, pero también por antipalúdicos y estatinas.
- Miositis, puede verse de forma ocasional en biopsias musculares o necropsias de pacientes AR, pero una verdadera polimiositis, con niveles elevados de creatin quinasa sérica y hallazgos típicos en la electromiografía y biopsia muscular, es rara en la AR (77).

1.5.2.7 Manifestaciones oculares

La manifestación ocular más frecuente es la queratoconjuntivitis seca (15-25%), que suele manifestarse en fases avanzadas de la enfermedad.

La epiescleritis puede ser una manifestación de la AR y aparece en torno al 5% de los pacientes según las series. Su inicio es agudo, y provoca malestar más que dolor. Además, suele ser un trastorno benigno y autolimitado. La escleritis es menos frecuente, un 2%, sin embargo, presenta un pronóstico más ominoso, puede desencadenar perforación ocular, y predomina en pacientes con AR agresiva (78).

Entre los problemas oculares derivados de fármacos en la AR destacan las cataratas subcapsulares posteriores por glucocorticoides y la maculopatía secundaria a antipalúdicos.

1.5.2.8 Vasculitis

Puede asentar sobre pequeño vaso hasta vaso grande (aortitis) revistiendo diversos niveles de gravedad. La vasculitis leucocitoclástica es la más detectada en biopsias. También puede aparecer vasculitis necrotizante. Afecta fundamentalmente a la piel y nervio periférico, generalmente en pacientes con AR severa de larga evolución, presencia de FR y reactantes de fase aguda elevados. Varios estudios han informado altas tasas de morbilidad y mortalidad (33-43%) (79).

1.5.2.9 Síndrome de Sjögren secundario

Los síntomas de sequedad ocular y / o oral son las características distintivas de este trastorno, aunque también pueden verse afectados otros sistemas.



La tinción de conjuntiva y córnea con rosa de Bengala o el test de Schirmer nos permiten valorar la xeroftalmia. Para cuantificar la secreción de saliva podemos emplear el método de Lashley.

1.5.2.10 Manifestaciones renales

Los efectos directos de la AR en el riñón son raros e incluyen una glomerulonefritis focal, generalmente del tipo mesangioproliferativo sin progresión rápida de la disfunción renal; posible nefropatía membranosa; y vasculitis reumatoide. La toxicidad farmacológica es más frecuente, ya que varios de los fármacos utilizados en la AR, incluidos los AINES, pueden causar enfermedad renal. Hay informes raros de desarrollo de glomerulonefritis en pacientes tratados con inhibidores del TNF (80).

1.5.2.11 Manifestaciones neurológicas

Se puede ver afectado el sistema nervioso central y el periférico. La forma de afectación neurológica más frecuente es el síndrome del túnel carpiano. De hecho, más de la mitad de los pacientes pueden presentar neuropatía periférica en estudios electrofisiológicos, si bien menos de la mitad son sintomáticos (81). También puede aparecer mielopatía o radiculopatía. Los pacientes con inestabilidad de la columna cervical, más comúnmente en la articulación de C1 y C2, tienen un mayor riesgo de mielopatía y requieren especial atención.

Los pacientes con vasculitis reumatoide pueden experimentar una enfermedad neurológica más grave, como mononeuritis múltiple o polineuropatía simétrica.

La afectación del sistema nervioso central es infrecuente y puede causar isquemia, infarto o sangrado, que puede resultar en ataques isquémicos transitorios o ictus (82).

1.5.2.12 Manifestaciones hematológicas

La mayoría de las manifestaciones hematológicas de la AR se relacionan con su actividad y su severidad.

Anemia

Es la manifestación hematológica más frecuente, con una prevalencia entre 30-70% (83) y guarda relación con la actividad inflamatoria. Suele ser una anemia de trastornos crónicos, generalmente asintomática, con valores de hemoglobina superiores a 10 gr/dL.

Una anemia de tipo megaloblástico, hipoplásica o aplásica puede presentarse en pacientes tratados con metotrexato (MTX) u otros inmunosupresores (84).



Síndrome de Felty

Es una manifestación poco frecuente, pero grave, que se da en individuos con AR seropositiva. Aparece en un 0,3% de los pacientes según lo reportado en el estudio EMECAR (56). Consiste en esplenomegalia, neutropenia (<2000/mm³) y leucopenia (<3500/mm³), aunque también pueden disminuir la serie roja y las plaquetas.

Leucemia de linfocitos granulares grandes

También conocida como "síndrome pseudo-Felty" la leucemia de linfocitos grandes granulares (LGL) debe distinguirse del síndrome de Felty. Los pacientes con leucemia LGL tienen una proliferación clonal de LGL circulantes, neutropenia, esplenomegalia e infecciones frecuentes.

Enfermedad linfoproliferativa

La probabilidad de linfoma está incrementada, sobre todo en pacientes con enfermedad activa de larga evolución. Algunos estudios sugieren un papel etiopatogénico para fármacos como MTX (85).

Manifestaciones metabólicas y endocrinas

La AR también puede provocar alteraciones del estado nutricional, junto con sarcopenia y un aumento del tejido adiposo. Puede existir un incremento de la lipoproteína (LDL) en el suero de los pacientes con AR respecto a los de la población general (86), y una aterogénesis acelerada.

También existe un mayor riesgo de disfunción tiroidea entre los pacientes con AR, sobre todo hipotiroidismo subclínico (87).

Infecciones

En la AR existe un aumento del riesgo de infecciones. Esto es debido en parte a la enfermedad y en parte al uso de determinados agentes terapéuticos, especialmente los biológicos (88). Se trata de infecciones sobre todo de vías respiratorias, piel y musculoesqueléticas.

Para la artritis infecciosa se estima una prevalencia entre 0,3-3%, siendo el *Staphylococcus aureus* el germen más frecuentemente implicado.

Es mandatorio realizar un estudio previo para descartar infecciones latentes como la tuberculosis o hepatitis B y C en pacientes que vayan a recibir fármacos biológicos (89), además de vacunar frente a neumococo, VHB y anualmente frente a la gripe.



Neoplasias

Al contrario de lo que ocurre con el aumento de riesgo de linfoma, en AR, no parece existir una clara relación con la aparición de neoplasias sólidas, salvo el carcinoma pulmonar, en el que parece haber un aumento de su incidencia, sobre todo en varones con hábito tabáquico (90).

1.6 Diagnóstico de la artritis reumatoide

El diagnóstico de AR se realiza mediante la combinación de la historia clínica, el examen físico, y exploraciones complementarias analíticas y de imagen.

La anamnesis debe identificar el ritmo, severidad y localización del dolor. El examen físico debe ir encaminado a evaluar la inflamación y limitación articulares así como las manifestaciones extraarticulares. El estudio de laboratorio es de utilidad, en especial la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), el FR, los ACPA y, por último, el análisis del líquido sinovial. Las pruebas de imagen, como radiografías de manos, muñecas y pies, aportan una información muy valiosa.

Es fundamental discriminar entre la AR y las restantes patologías que pueden cursar con sinovitis.

El éxito terapéutico en el control clínico de la AR, depende en gran medida del momento en que se inicie el tratamiento específico de la enfermedad. De ahí que el diagnóstico precoz se considere prioritario.

1.6.1 Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación ACR (91) que datan de 1987, han sido los más utilizados y aceptados hasta el 2010, presentando adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de AR establecida. No obstante, este sistema de criterios no es válido para identificar pacientes en fases precoces de la enfermedad. Por esta razón, en 2010 se presentaron los criterios de clasificación EULAR/ACR (92).



Tabla 1. Criterios de clasificación de la ACR de 1987

Rigidez matutina	Rigidez articular que dura mínimo 1 hora por la mañana
Artritis de 3 ó más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico
Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Se considera AR probable cuando están presentes 4 ó más criterios de los 7 que conforman la lista. Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad entre el 75% - 95% y una especificidad del 73% - 95% (91,93,94).

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

Enfermedad definida si presenta sinovitis en al menos una articulación, en ausencia de un diagnóstico que lo justifique, y una puntuación de 6 (de un total de 10) en cuatro dominios:	
Número y lugar de afectación articular	0 – 5
Anormalidades serológicas	0 – 3
Elevación de reactantes de fase	0 – 1
Duración de la sintomatología	0 – 1



El sistema de criterios EULAR/ACR, al igual que los ACR de 1987 son criterios de clasificación, no de diagnóstico; por tanto, su objetivo es identificar el subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de padecer una AR crónica y erosiva, entre una población de pacientes con artritis de origen no filiado. Sin embargo, el reumatólogo puede realizar el diagnóstico de AR sin cumplimiento estricto de los criterios de clasificación.

1.6.2 Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas en AR de reciente comienzo

La identificación de los autoanticuerpos (FR y ACPA) es el test con más interés desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico.

1.6.2.1 Reactantes de fase aguda

La VSG tiende a correlacionarse con la actividad y la severidad de la enfermedad y puede ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica. Sin embargo, puede estar muy influenciada por el tamaño, la forma y el número de glóbulos rojos, así como por otros componentes del plasma, como las inmunoglobulinas. Por lo tanto, los resultados pueden ser imprecisos y, a veces, engañosos.

La PCR se ha propuesto como una medida objetiva de actividad de la enfermedad en la AR. A diferencia de la VSG, la PCR se puede medir utilizando muestras de suero almacenadas y es independiente de la concentración de hemoglobina.

La progresión del daño radiológico, evaluado por los recuentos de erosión, es significativamente más probable cuando la PCR y la VSG están elevadas, independientemente de la presencia o ausencia de FR (95). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los reactantes no son específicos y sus niveles aumentan en otras circunstancias, como en infecciones, intervenciones quirúrgicas o contusiones.

1.6.2.2 Factor reumatoide

Es un autoanticuerpo frente a la fracción Fc de la Inmunoglobulina G (IgG) habitualmente del isotipo IgM. Se encuentran en el 75-80% de los pacientes con AR en algún momento durante el curso de su enfermedad. Su identificación ayuda al diagnóstico, si bien el hecho de que no esté presente no descarta la enfermedad. En algunos pacientes se detecta años antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, o más raramente después del diagnóstico; y con el tratamiento pueden descender sus niveles e incluso negativizarse.

EL FR puede aparecer en casos de enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y otras enfermedades reumáticas (96), pero también puede aparecer a títulos bajos en personas mayores sanas.



La presencia del FR conlleva una connotación de mayor severidad de la enfermedad y por lo tanto de peor pronóstico (97).

1.6.2.3 Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado

La enzima PAD es la responsable de convertir la arginina a citrulina (98) dando lugar a autoantígenos frente a los que aparecen los ACPA. Los ACPA son considerados de mayor utilidad que el FR, ya que aparece en menos del 1% de la población sana (99), son más específicos (96% frente al 86%) y tienen similar sensibilidad. Además, un 40% de los pacientes con AR y FR negativo tienen ACPA positivos.

La presencia de ACPA se relaciona con la gravedad y al igual que el FR pueden detectarse varios años antes del inicio de los síntomas. En pacientes con artritis sin criterios de AR, condicionan mayor probabilidad de evolucionar hacia una AR.

Se ha comprobado que el tabaquismo induce la citrulinación de proteínas en los pulmones (100). Se puede observar una disminución en los títulos de ACPA en pacientes tratados de manera efectiva, y sobre todo precozmente, con FAME no biológicos o biológicos, pero el descenso es de menor magnitud que la disminución del FR que puede observarse en tales pacientes (101).

1.7 Evaluación de la artritis reumatoide

La AR presenta en su evolución fases de mayor actividad inflamatoria (brotes) que pueden alternar con periodos de menor actividad o remisión clínica. La inflamación mantenida a nivel de las articulaciones conduce a la aparición de daño estructural. Este a su vez repercute sobre el estado funcional del paciente y sobre su calidad de vida. La valoración del enfermo debe tener en cuenta ambos aspectos de la enfermedad, grado de actividad inflamatoria y daño estructural.

En la primera conferencia OMERACT en 1992 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), se alcanzó un consenso sobre el conjunto mínimo de parámetros que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar a los enfermos incluidos en los ensayos clínicos (102,103). Estas recomendaciones fueron ratificadas posteriormente por otros organismos científicos de conocida relevancia como la ACR (104), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la European League Against Rheumatism (EULAR) y la International Leagues Against Rheumatism (ILAR) (105). Este conjunto mínimo de parámetros ha demostrado ser útil también en la práctica clínica.



Tabla 3. Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR recomendados por OMERACT 1993

1) Número de articulaciones dolorosas
2) Número de articulaciones tumefactas
3) Dolor
4) Evaluación global de la enfermedad realizada por el enfermo
5) Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico
6) Reactantes de fase aguda
7) Capacidad funcional física
8) Daño radiológico (AR de más de 1 año de evolución)*

* La evaluación del daño radiológico se recomendó para estudios de una duración igual o superior a 1 año, aunque los resultados de otras investigaciones realizadas, han demostrado que se pueden observar cambios en las radiografías de manos y pies en los 6 primeros meses de enfermedad (106).

El seguimiento de los pacientes mediante estos parámetros aporta grandes ventajas, así como la inclusión de estos en formularios específicos (Ver anexos) facilitándonos su uso en la práctica clínica (107,108).

1.7.1 Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria

Para la medición del grado de actividad inflamatoria empleamos una serie de parámetros, y el resultado de estos quedará sintetizado en los índices de actividad compuestos diseñados para ello: Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI) y Clinical Disease Activity Index (CDAI).

1.7.1.1 Recuentos articulares

La evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas se realiza mediante métodos validados basados en el recuento de, al menos, 28 articulaciones, utilizados en el cálculo de los índices combinados (DAS28, SDAI).

La Guía de práctica clínica para el manejo de la AR de la SER (GUIPCAR), actualizada en 2017 (2), recomienda los recuentos articulares basados en la simple cuantificación de la presencia o ausencia de dolor (número de articulaciones dolorosas) y tumefacción (número de articulaciones tumefactas) en las articulaciones evaluadas. Así mismo recomienda la utilización de homúnculos para anotar las articulaciones dolorosas y tumefactas y otros aspectos de interés clínico.

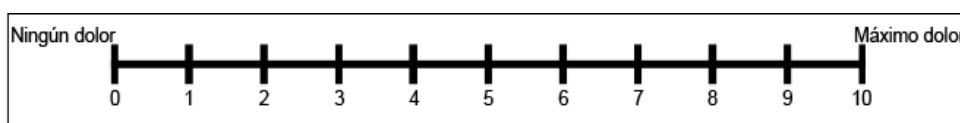


1.7.1.2 Evaluación del dolor

Para la medición del dolor, la ACR y OMERACT recomienda el uso de una escala visual analógica (EVA) o una escala de tipo Likert. Ambas presentan una buena correlación y son sensibles a los cambios clínicamente relevantes, con cierta ventaja para la EVA (109,110).

La EVA es una escala numérica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm, va acompañada de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor (10) (Figura 1). Esta escala la rellena el propio paciente.

Figura 1. EVA de dolor



1.7.1.3 Evaluación global de la enfermedad

La evaluación global de la enfermedad desde el punto de vista del médico y del paciente son bastantes diferentes. Por ese motivo la debemos medir desde ambas perspectivas. Por otra parte, la evaluación global del médico es la única forma de cuantificar su opinión a lo largo de la enfermedad. Para su medición utilizaremos una EVA de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen: muy bien (0) y muy mal (10). La evaluación global es muy sensible a los cambios clínicos (110).

Figura 2. Escala para evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico.



1.7.1.4 Reactantes de fase aguda

La medición de estos parámetros de laboratorio tiene una marcada importancia para la evaluación de la mayoría de los procesos inflamatorios, particularmente en los articulares. Sus niveles se asocian a la intensidad de la inflamación subyacente. Los reactantes de fase aguda más utilizados en la práctica clínica diaria son la VSG y la PCR. Ambos parámetros fueron incluidos en las recomendaciones del ACR y han mostrado una utilidad parecida en la evaluación de la actividad inflamatoria (111). La VSG tiene la ventaja de ser barata y estar disponible en cualquier laboratorio, y el inconveniente de



su escasa especificidad, pues sus valores se modifican por diversos factores independientes de la inflamación articular. Los niveles elevados de estos parámetros, sobre todo de la PCR, de forma mantenida se ha relacionado con el peor pronóstico (95).

La proteína amiloide sérica A (SAA) a menudo se considera un reactante de fase, sintetizado en gran parte por hepatocitos bajo la regulación transcripcional de citoquinas proinflamatorias, si bien no es usada en práctica clínica (112). La sobreproducción mantenida de SAA es responsable de la aparición de amiloidosis AA, consecuencia de su acumulación en los tejidos, que ven alterados su funcionalidad y estructura. Actualmente, esto sucede con poca frecuencia en los trastornos inflamatorios crónicos.

1.7.1.5 Índices de actividad compuestos: DAS, SDAI, CDAI

Los índices compuestos expresan la información de varios parámetros en un único número, que refleja la actividad de la AR, mediante algún tipo de algoritmo o relación matemática que permite su combinación. Difieren entre sí en el número de parámetros incluidos y métodos utilizados para su cálculo.

Existen diversos índices compuestos. Su validez fue examinada en la conferencia OMERACT. Dado que poseen una validez superior a la de los parámetros que los componen, su uso nos permite eludir la duplicidad e incrementar la sensibilidad al cambio.

Índice DAS

Este índice se ha consolidado como variable fundamental para valorar la actividad de la AR. Evalúa el estado clínico de un enfermo en un preciso momento. Es una medida de rango continuo, de tipo lineal, que no precisa establecer un punto de referencia previo, y que permite una medición continuada del estado de actividad clínico tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos. La popularidad y la importancia del DAS son evidentes no sólo porque es la medida utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos de AR, sino también porque se ha incluido en diversas guías de práctica clínica para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con AR (113). Incorpora estas variables: recuento de articulaciones inflamadas de un total de 44 (NAT44), índice de Ritchie (IR), velocidad de sedimentación y valoración general de la salud realizada por el enfermo (EGP) empleando una escala visual analógica (0-100 mm).

El DAS se determina con la fórmula:

$$DAS = 0,54(\sqrt{IR}) + 0,065(NAT44) + 0,33(\ln VSG) + 0,0072(EGP)$$



El DAS modificado o DAS28 (114), es recomendado por EULAR por delante del DAS, ya que al basarse en un cómputo de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) e inflamadas (NAT28), es más eficaz en práctica clínica.

Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

Los dos índices (DAS y DAS28) resultan en un valor que varía de 0 a 10, y se consideran el cimiento de los criterios de mejora de EULAR (115). Es importante aclarar que un mismo paciente dará puntuaciones distintas según usemos DAS o DAS28, si bien existen fórmulas que aproximan los resultados obtenidos de un método a otro (116).

Índice SDAI

Es un índice propuesto más recientemente y más sencillo de calcular, dado que utiliza una suma lineal de variables no transformadas. El SDAI ha sido validado para su uso en ensayos clínicos y práctica clínica (117). Se realiza mediante la suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl. El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

En la que el SDAI (índice simplificado de actividad) es igual a la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (ambas del recuento de 28 articulaciones), más la valoración global del paciente, la del médico y el valor de la PCR en miligramos por litro.

Índice CDAI

El CDAI resulta aún más simple que el SDAI, puesto que se obtiene de la suma de 4 parámetros, sin incluir ninguno de laboratorio: NAD y NAT para un recuento de 28 articulaciones, así como la evaluación de actividad por el enfermo y por el reumatólogo empleando una escala analógica visual (0-10) (118).

Índice RAPID3

RAPID3 (evaluación de rutina de los datos del índice de pacientes) es un índice agrupado de las 3 medidas del conjunto de datos básicos de artritis reumatoide (AR) del American College of Rheumatology informadas por los pacientes: función, dolor y estimación global del estado del paciente (119). Cada una de las 3 medidas individuales se puntúa de 0 a 10, para un total de 30 puntos. La gravedad de la enfermedad puede clasificarse según las puntuaciones de RAPID3: > 12 = alta; 6,1 - 12 = moderado; 3,1 - 6 = bajo; ≤ 3 = remisión.



Las puntuaciones de RAPID3 se correlacionan con la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) y el índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI) en los ensayos clínicos y la atención clínica.

La GGIPCAR recomienda la utilización del DAS28 y/o el SDAI (120).

1.7.1.6 Clasificación del grado de actividad inflamatoria

Está demostrado que, si se realiza de forma regular una medición de la actividad de la AR, su evolución resulta más favorable, puesto que de este modo, podemos comenzar, ajustar o modificar el tratamiento, lo que facilita alcanzar los objetivos terapéuticos (121).

La actividad de la AR puede fluctuar durante el curso de la enfermedad en función del paciente, de su respuesta terapéutica y del estadio evolutivo.

En cuanto a la actividad inflamatoria, se distinguen cuatro categorías: actividad alta, moderada, baja y por último remisión. Diversos criterios han sido desarrollados con el fin de clasificar al enfermo en alguna de estas categorías, destacando los criterios de actividad inflamatoria que se basan en el DAS28 y los de remisión clínica de EULAR y ACR. Sin embargo, los criterios ACR de remisión y las medidas de respuesta EULAR no se diseñaron para su uso como meta clínica para pacientes individuales con AR en la práctica clínica habitual. Por otro lado, al DAS28 se le puede encontrar la objeción de que, en ocasiones, puede atribuir una situación de remisión clínica a pacientes que en realidad no han alcanzado este estado, de ahí que recientemente exista una tendencia a recomendar la utilización del SDAI (122).

1.7.1.7 Criterios de respuesta al tratamiento

Criterios de respuesta ACR

Este sistema de criterios, no reflejan la situación clínica actual del paciente, lo cual supone una limitación para su uso en la práctica diaria. Su resultado se expresa de forma dicotómica: no respuesta / respuesta.

Para alcanzar una respuesta ACR 20 el paciente debe haber mejorado como mínimo un 20% en el cómputo de articulaciones dolorosas e inflamadas y, además, en 3 o más de las siguientes variables: EGP, EGM, discapacidad física y VSG o PCR (123).

Del mismo modo, al incrementar al 50% y 70% el punto de corte, obtenemos la respuesta ACR 50 y ACR 70, respectivamente. Es necesario saber que la respuesta ACR no se diseñó para su uso como objetivo terapéutico en el manejo clínico de pacientes individuales con AR en la práctica clínica habitual.



Criterios de respuesta EULAR

Los criterios EULAR sí tienen en cuenta el estado clínico actual del paciente, a diferencia de los criterios ACR. La definición de respuesta viene dada por los índices DAS o DAS28. Su validez resulta comparable a la de los criterios ACR, según se ha demostrado en los ensayos clínicos de pacientes con AR (114).

Tabla 4. Respuesta EULAR (según DAS original)

	Descenso en DAS		
DAS actual	> 1,2	1,2 – 0,6	< 0,6
< 2,4	Satisfactoria		
2,4 - 3,7		Insatisfactoria	
> 3,7			

Tabla 5. Respuesta EULAR (según DAS28)

	Descenso en DAS 28		
DAS 28 actual	> 1,2	1,2 – 0,6	< 0,6
< 3,2	Satisfactoria		
3,2 – 5,1		Insatisfactoria	
> 5,1			

1.7.1.8 Criterios de remisión clínica

Criterios de remisión clínica ACR

La ACR establece 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR, que se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Criterios de remisión clínica para la AR según ACR

1. Duración máxima de la rigidez matutina 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4. Ausencia de dolor articular a la presión
5. Ausencia de inflamación sinovial y tenosinovial
6. VSG normal



Se exige la presencia de 5 de los 6 criterios a lo largo de, al menos, 2 meses para hablar de remisión completa (124), alcanzando una sensibilidad de 72-80% y especificidad de 96-100%.

Criterios de remisión clínica basados en índices

Dado que utilizan las mismas variables que se usan para evaluar la actividad de la AR, estos criterios representan los empleados con más frecuencia para definir remisión en práctica clínica y en ensayos clínicos (125).

El punto de corte del índice DAS28 empleado para definir remisión, se ha establecido tradicionalmente en $\leq 2,6$, si bien se ha propuesto un descenso de este valor hasta 2,4 por diversos autores (126).

El punto de corte establecido para definir remisión usando el SDAI es 3,3 (127), mientras que para CDAI este valor ha de ser inferior a 2,8 (128).

Remisión Booleana

La definición ACR / EULAR de remisión booleana exige que el paciente cumpla con todos los siguientes requisitos: recuento de articulaciones dolorosas ≤ 1 , recuento de articulaciones tumefactas ≤ 1 , PCR ≤ 1 mg / dl y evaluación global del paciente (PGA) ≤ 1 (en una escala de 0 a 10) (129).

Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices

Más allá de la remisión clínica, resulta necesario discriminar otros niveles de actividad; en concreto alta, moderada y baja actividad de la AR.

Los valores de corte para el índice DAS28 serían:

Actividad alta DAS28 $> 5,1$, actividad baja DAS28 $\leq 3,2$; y en los valores intermedios actividad moderada (130).

En cuanto al SDAI, para actividad baja el valor de corte es < 11 y para alta actividad > 40 . El CDAI contempla actividad baja: CDAI $< 10,1$; actividad moderada 10,1-22 y actividad alta CDAI > 22 (131).

Una rectificación de los valores límite del DAS28 y SDAI fue propuesta en 2005 (127). Ver tabla 7.



Tabla 7. Categorías de actividad según DAS, DAS28 y SDAI. Puntos de corte

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS28	Remisión	< 2,6	< 2,4
	Actividad baja	< 3,2	< 3,6
	Actividad moderada	3,2 < DAS28 < 5,1	3,6 < DAS28 < 5,5
	Actividad alta	≥5,1	≥5,5
SDAI	Remisión	< 5	< 3,3
	Actividad baja	< 20	< 11
	Actividad moderada	20 < SDAI < 40	11 < SDAI < 26
CDAI	Remisión	< 2,8	
	Actividad baja	< 10,1	
	Actividad moderada	10,1 < CDAI < 22	
	Actividad alta	> 22	

1.7.2 Evaluación de la discapacidad

Para estimar la discapacidad ocasionada por la AR se han desarrollado diversos cuestionarios cuya validez ha sido contrastada. Estos cuestionarios también permiten valorar el dolor, y están estandarizados. Son los siguientes:

- AIMS, Arthritis Impact Measurements Scales
- HAQ, Health Assessment Questionnaire
- MHAQ Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) (versión reducida del HAQ)

El HAQ evalúa la discapacidad física autopercibida por el enfermo para llevar a cabo diferentes tareas básicas del día a día, mediante un cuestionario de 20 ítems que se



organizan en ocho dominios: prensión, alcanzar, higiene personal, caminar, levantarse, asearse, vestirse y otras actividades. Cada uno de estos puntos se valora de 0 a 3 según la dificultad en realizar esa actividad concreta. Se selecciona el ítem de mayor puntuación para cada dominio, de modo que el resultado final es la media de la suma de los ocho dominios. Este resultado puede oscilar entre 0, que expresa la ausencia de incapacidad y 3 que expresa la incapacidad máxima (132). Se ha desarrollado una versión adaptada y traducida del HAQ para España (133).

La versión simplificada del HAQ es el MHAQ, que comprende únicamente ocho ítems, lo cual facilita su aplicación en práctica clínica (134).

El AIMS, además de valorar la capacidad funcional, también hace una estimación de ciertos aspectos sociales, psicológicos y del dolor (135). Por ello, tiene mayor complejidad y precisa más tiempo. El AIMS2 es posterior e incluye tres nuevas escalas. Una versión simplificada del AIMS2, el AIMS2-SF fue propuesta a final de la década de los noventa y representa una forma de cuestionario más eficiente (136).

Los denominados cuestionarios genéricos, nos hacen posible comparar la salud de estos enfermos con otros afectos de otras patologías. Destacan el SF-36 (137), el PSN (138), el SIP (139) y el EuroQoL-5D (140).

La GUIPCAR recomienda el HAQ por encima del resto de cuestionarios (120).

1.7.3 Evaluación del daño estructural

1.7.3.1 Índices radiológicos

Documentar la progresión del daño articular en AR exige la realización de radiografías de las manos y los pies basalmente (cuando se diagnostica la artritis) y posteriormente de forma anual a lo largo los tres primeros años de enfermedad. A partir de ahí se recomienda repetir el estudio radiológico cuando se considere necesario (120).

Se han desarrollado diversos procedimientos para cuantificar las alteraciones estructurales en radiografía simple, pero al ser laboriosos se suelen reservar para investigación (141). El método de Larsen (142,143) y el de Sharp (144–146) son los más empleados en estudios de investigación. Por otro lado, el Simple Erosion Narrowing Score (SENS), al ser más simple y tener menor requerimiento de tiempo, resulta más aplicable en práctica clínica (147).

1.7.3.2 Ecografía

El estudio del aparato musculoesquelético mediante ultrasonidos (ecografía de alta resolución) representa una técnica de bajo coste, accesible e inocua, que permite



detectar de forma directa la inflamación de la sinovial y las erosiones óseas. El empleo del Doppler color y del Doppler energía detecta el aumento de la vascularización de la sinovitis, lo que facilita la diferenciación con el derrame articular, y también de las erosiones, permitiendo la diferenciación con geodas y quistes sinoviales subcondrales (148). Esta técnica requiere entrenamiento por parte del médico.

En aquellas situaciones en que la exploración física resulta dudosa acerca de la existencia de inflamación articular, o bien cuando la detección de derrame articular, sinovitis, o erosiones puedan suponer un cambio en el manejo terapéutico del paciente, se recomienda el empleo de la ecografía. Las desventajas de la ecografía son su carácter explorador-dependiente, los problemas que plantea la reproducibilidad de los resultados y las limitaciones técnicas de la prueba en la evaluación de articulaciones profundas.

Dado el creciente interés por la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con AR, la ecografía carotídea se está realizando con más frecuencia (149).

1.7.3.3 Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN), al detectar edema óseo en las articulaciones, es útil para predecir el daño estructural, ya que es sabido que las erosiones aparecen sobre zonas del hueso que previamente han estado inflamadas, siendo el edema la expresión de dicha inflamación en la RMN (150). Constituye una técnica más sensible que la simple exploración física a la hora de detectar inflamación articular y además, identifica las lesiones articulares de forma más precoz que la radiografía simple.

Su empleo se reserva para aquellas situaciones en las que aporte información de relevancia clínica, que no se pueda conseguir mediante radiografía o ecografía.

1.8 Tratamiento de la artritis reumatoide

El manejo terapéutico de la AR debe ir dirigido a controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad incluyendo el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de la misma.

Desde el punto de vista de la estrategia terapéutica existen dos aspectos fundamentales: la importancia del tratamiento precoz con FAME y la necesidad de ser más ambiciosos en el objetivo terapéutico, intentando lograr cuanto antes la remisión de la enfermedad y realizando evaluaciones frecuentes. Es la denominada estrategia de tratamiento hasta el objetivo o “treat to target” (T2T) (2).



La respuesta clínica se considera satisfactoria cuando se alcanza la remisión de la enfermedad. En determinadas situaciones, sobre todo en la AR establecida, el objetivo terapéutico de remisión resulta difícilmente alcanzable, por lo que un estado de baja actividad de la enfermedad se puede considerar aceptable (151). Es recomendable realizar un ajuste terapéutico cada 3 meses hasta conseguir el objetivo terapéutico.

En una reciente publicación de EULAR se recogen una serie de recomendaciones actualizadas para el tratamiento de la AR. El siguiente esquema representa la secuencia de actuaciones terapéuticas incluidas en dicha publicación (ver figura 3).

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

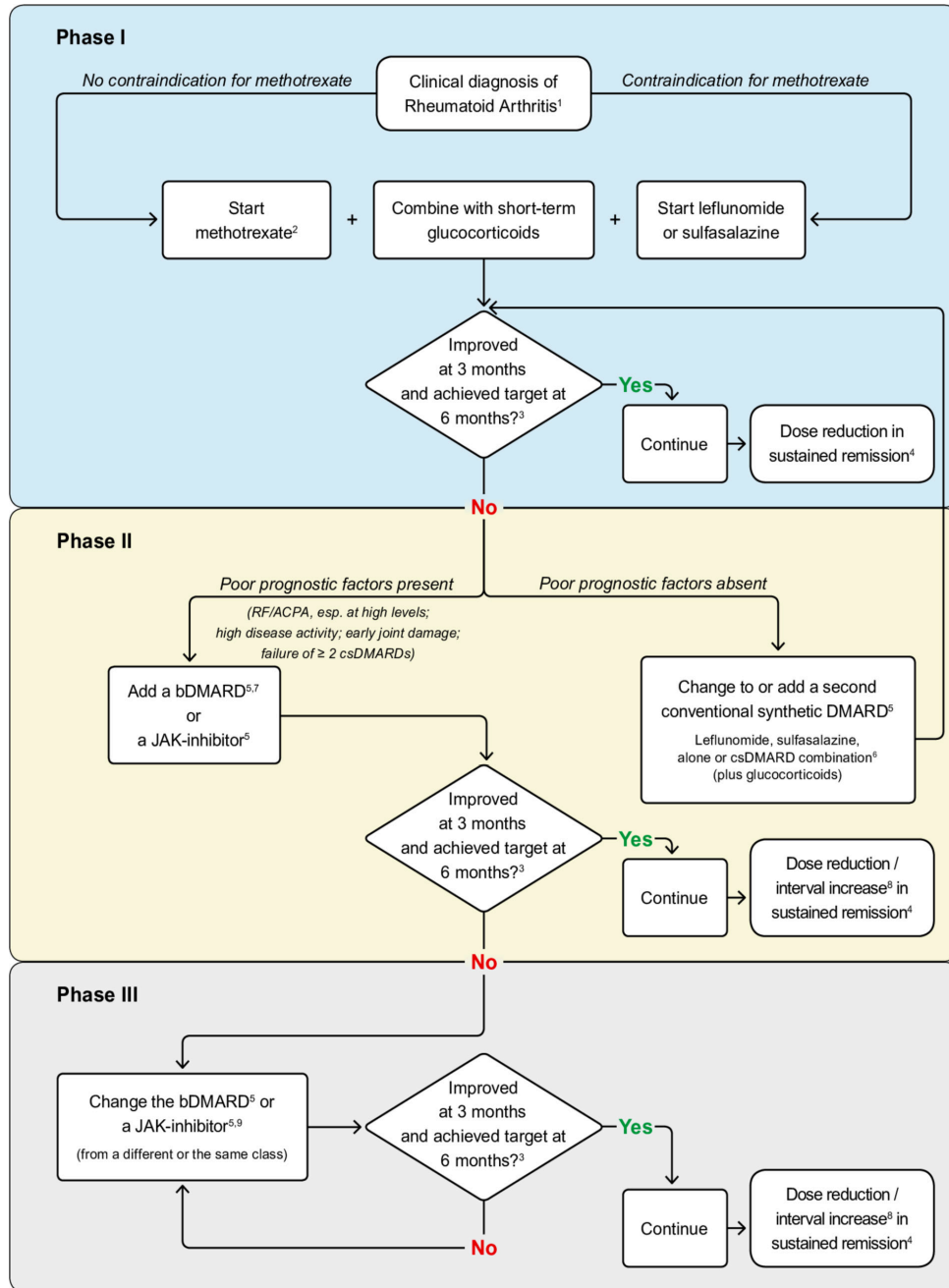
FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

Figura 3. Algoritmo terapéutico de la AR, actualización de 2019. Tomado de Smolen (152)



1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.
 2. "Methotrexate should be part of the first treatment strategy". While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.
 3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.
 4. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.
 5. Consider contraindications and risks.
 6. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.
 7. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages.
 8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD.
 9. Efficacy and safety of bDMARDs after JAK-inhibitor failure is not fully known; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. Efficacy and safety of a JAK-inhibitor after insufficient response to a previous JAK-inhibitor is unknown.



1.8.1 Analgésicos

Se contemplan únicamente como complemento en la terapia de la AR. Metamizol y paracetamol son los más empleados.

1.8.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Se caracterizan por interferir la producción de eicosanoides y tener un efecto analgésico y antiinflamatorio moderado. Actualmente más de 20 AINE diferentes están disponibles en múltiples formas farmacéuticas para su utilización en humanos. Dado que no se ha demostrado que los AINES ejerzan efecto alguno sobre el pronóstico de la AR, se emplean sobre todo en la fase inicial de la enfermedad como terapia para el control de los síntomas hasta que los FAMEs desarrollan su efectividad completa. También pueden utilizarse de forma puntual como analgésicos.

La mayoría de AINEs en uso clínico inhiben con diferente actividad las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX): COX-1 y COX-2. No existe evidencia de que combinaciones de AINEs sean más eficaces que cada uno de ellos por separado y ningún ensayo clínico controlado, de un tamaño suficiente, ha comparado la eficacia de los AINE entre sí (2). En cuanto a la seguridad, ibuprofeno es el que parece tener mejor perfil.

Las manifestaciones digestivas, renales y cardiovasculares, representan los efectos secundarios más comunes. Los efectos cardiovasculares parecen ser un efecto de clase más evidente con el uso prolongado de inhibidores de la COX-2. De ahí que una evaluación previa del balance riesgo-beneficio sea básica.

Existe un documento de consenso de la SER con recomendaciones para el uso apropiado de los AINEs (153).

1.8.3 Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) se encuentran entre los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más usados en la AR. Tienen un reconocido papel como tratamiento sintomático administrados a bajas dosis, si bien, la investigación en la última década ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides retrasa tanto el inicio como la progresión de daño radiográfico de la articulación, por lo que se les puede considerar como un FAME convencional más (2).

Se recomienda utilizarlos a dosis bajas (inferiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalente) y dado que presentan un efecto deletéreo sobre la masa ósea, se deben asociar suplementos de calcio junto con vitamina D.



Se deben considerar los glucocorticoides a corto plazo al iniciar o cambiar FAMES, en diferentes dosis, regímenes y vías de administración, pero deben reducirse tan rápidamente como sea clínicamente posible (152).

Las infiltraciones con corticoides intraarticulares, han probado su efecto en la reducción del daño estructural en articulaciones con inflamación persistente (121).

1.8.4 FAME

Los FAME constituyen un grupo heterogéneo de compuestos con diferentes mecanismos de acción y toxicidades que se utilizan en la AR para detener la inflamación y evitar los desenlaces de la enfermedad en todos los aspectos. El desarrollo y aprobación de fármacos biológicos y de fármacos sintéticos dirigidos contra dianas específicas ha incrementado la familia de los FAME con compuestos que bloquean, selectivamente o con alta especificidad, dianas terapéuticas extra o intracelulares.

Actualmente, los FAME están separados en dos grandes categorías:

- FAME sintéticos (FAMEs): medicamentos que primero fueron sintetizados y de los que posteriormente se descubrió su actividad anti reumática.
- FAME biológicos (FAMEb): fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular. Incluye a todos los compuestos biológicos originales y a sus biosimilares.

1.8.4.1 FAME sintéticos

Son un conjunto de fármacos que han demostrado eficacia en el control de la sinovitis. Así mismo retrasan, e incluso llegan a frenar, el avance del daño radiológico articular. Tienen un inicio de acción lento, por lo que es necesario asociarlos a tratamiento sintomático, como AINEs o glucocorticoides. La presencia de predictores de mala evolución así como la actividad inflamatoria, son los principales criterios a tener en cuenta al elegir el FAME que se va a instaurar. Aún a fecha de hoy no está completamente establecido el mecanismo de acción en todos los casos.

Es mandatorio iniciar la terapia con FAMES tan precozmente como se diagnostique la AR, puesto que numerosos estudios demuestran que la instauración temprana de este tratamiento se asocia con mayor probabilidad de respuesta favorable (154).

Metotrexato

Es un análogo del ácido fólico. Actúa mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa, con lo que evita la síntesis de ADN en las células que se encuentran en proceso de división. Comenzó a utilizarse en los años 50, si bien su eficacia no quedó probada en AR hasta los ochenta (155).



Es el FAMES de elección y debe formar parte de la estrategia terapéutica inicial en pacientes con AR activa, puesto que su eficacia clínica es superior a la de otros FAMES (156). Además también es efectivo en cuanto al enlentecimiento del daño estructural detectado por radiografía (157). La escalada rápida recomendada para metotrexato consiste en un aumento progresivo de dosis hasta alcanzar los 20 ó 25 mg semanales a las 8 semanas del inicio (158). Se puede administrar de forma oral o subcutánea. Algunos estudios sugieren que en pacientes con MTX oral y mal cumplimiento, eficacia insuficiente y/o efectos secundarios gastrointestinales, se debe considerar el cambio a la vía parenteral, obteniendo mejores resultados de eficacia (159).

En cuanto a su tolerabilidad, se describe una proporción variable de pacientes que experimentan sintomatología digestiva de forma secundaria. Se ha publicado que hasta un 60% de los pacientes puede presentar toxicidad gastrointestinal (160) (estomatitis, náuseas, vómitos,..), si bien habitualmente, estos efectos son leves y reversibles al reducir la dosis del fármaco, administrarlo por la noche, o cambiar la vía de administración de oral a parenteral. Los efectos secundarios a nivel hepático, medular y pulmonar son su principal problema de seguridad. Con el objeto de disminuir la toxicidad medular y hepática se recomienda administrar ácido fólico o folínico a baja dosis (161).

En pacientes que presenten enfermedad renal o que tomen otros fármacos que afecten al filtrado glomerular, se debe extremar la precaución, puesto que metotrexato se elimina por vía renal casi al cien por cien (162).

Dada su marcada naturaleza teratógena, es mandatorio suspenderlo entre 3 y 6 meses antes de programar la gestación. De igual forma, en pacientes sin deseo gestacional pero en edad fértil, es obligado el empleo de métodos anticonceptivos.

Sulfasalazina

La sulfasalazina (SSZ) fue usada en sus inicios en enfermedad inflamatoria intestinal. Es un fármaco de síntesis a partir de una sulfamida y ácido salicílico. Su efecto es escaso en cuanto a la progresión radiológica, por lo que no debe emplearse en AR severa, salvo que se haga asociándolo a otros fármacos más potentes como MTX (163). Cuando se presentan eventos adversos suelen ser de tipo digestivo, junto con mareo o cefalea. No ocasiona infertilidad ni se le conocen efectos teratógenos, con lo que se puede emplear en mujeres con edad fértil, siendo posible incluso continuar el tratamiento en caso de embarazo. Para conseguir efectividad clínica ha de emplearse una dosis entre 2-3 gramos al día por vía oral.



Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HQ) pertenece a la familia de los antipalúdicos. Globalmente su toxicidad se considera baja, pero por su acción lisosomotrópica, puede provocar acúmulo de lipofusina, pigmento tóxico para fotorreceptores y células del epitelio pigmentario de la retina, por lo que, durante su uso crónico resulta imprescindible realizar controles periódicos por oftalmología, con el fin de evitar una maculopatía irreversible. Dado que su eficacia es, como mucho, moderada en la AR, y no se ha documentado que consiga enlentecer el daño estructural, se debe plantear su uso, exclusivamente en formas leves y sin predictores de mala evolución (164).

Leflunomida

La acción inmunomoduladora de la leflunomida (LF) consiste en la reducción de los linfocitos T activados. Representa una buena alternativa en la práctica clínica para pacientes con repuesta inadecuada o toxicidad a MTX, dado que en numerosos estudios ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para la AR (165), además de enlentecer el daño estructural, siendo parecido a SSZ y MTX en cuanto al aspecto de seguridad. En general es bien tolerado y sus reacciones adversas más importantes son diarreas, náuseas, alopecia y reacciones cutáneas.

Otros FAMES

Las sales de oro, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil y Dpenicilamina, son otros FAMES que están actualmente en desuso para la AR, fundamentalmente por tener más problemas de seguridad y una menor eficacia.

Tratamiento combinado con FAMES

En aquellos pacientes en los que no se consigue el control de la enfermedad con un único FAMES, se puede considerar el tratamiento combinado con varios FAMES, ya que asociar mecanismos de acción diferentes permite alcanzar mayor eficacia.

El tratamiento concomitante con MTX, HQ y SSZ, conocido como triple terapia, ha demostrado superioridad en eficacia frente a la asociación MTX e HQ o SSZ, así como frente a MTX en monoterapia, mostrando un perfil de seguridad similar (166).

Sin embargo, actualmente existen diferentes motivos para usar cada vez menos la terapia combinada en el tratamiento de inicio, desde el mayor efecto cuando los FAMES se asocian con biológicos en comparación con la combinación entre ellos, al mayor número de acontecimientos adversos comparados con la monoterapia. De hecho en la última actualización del documento de consenso EULAR sobre el manejo de la AR (152), se reserva un único escenario clínico para la combinación en aquellos pacientes refractarios o con toxicidad al primer FAMES, siempre que no existan factores de mal pronóstico.



1.8.4.1 FAME biológicos

El avance en el conocimiento de la compleja fisiopatología de la AR ha propiciado, desde finales de la década de los 90, el desarrollo de fármacos diseñados para actuar sobre los diferentes componentes que participan en el inicio y perpetuación de la respuesta inmune. De este modo, el empleo de los denominados FAME biológicos se ha extendido ampliamente en la práctica clínica. Los tratamientos biológicos constituyen un tipo de fármacos sistémicos, creados mediante técnicas de biología molecular, cuya estructura se parece a la de proteínas humanas, concretamente a las inmunoglobulinas o anticuerpos.

Su nomenclatura nos da información de la estructura del fármaco; de modo que la terminación –mab identifica a los anticuerpos monoclonales (humanizados si terminan en –umab y quiméricos si terminan en -imab) y la terminación –cept identifica a un receptor. Es importante destacar que cuanto menor sea el componente humanizado de un anticuerpo monoclonal, mayor será su inmunogenicidad. Es decir, que aquellos agentes que posean una mayor parte de origen no humano (por ejemplo, de ratón) pueden ocasionar más efectos secundarios y ver reducida su eficacia.

Existen básicamente tres especies de moléculas atendiendo a su estructura:

- Antagonistas recombinantes de receptores de superficie celular. En este grupo se incluye anakinra (ANK), dirigido al receptor de la interleuquina 1. Se trata de proteínas que compiten con una determinada citoquina por unirse a su receptor en la superficie de la célula, con lo que consiguen bloquear su efecto.
- Anticuerpos monoclonales. Por ejemplo: rituximab (RTX) o infliximab (IF). Comprenden una parte variable (humanizada o quimérica) que recibe el nombre de Fab, cuya función es la unión al antígeno, y otra parte constante Fc procedente de la inmunoglobulina G1 humana. Tienen la ventaja de unirse tanto a la citoquina diana en la membrana celular como a la forma libre de la citoquina en el suero. Certolizumab (CTZ) es un anticuerpo que muestra la singularidad de carecer de parte constante. Además, su parte variable tiene unida una molécula de polietilenglicol, lo que en teoría le aporta mejores propiedades farmacológicas.
- Antagonistas de receptores solubles: representan receptores de citoquinas de membrana celular con una estructura incompleta (carecen de los dominios intracitoplasmáticos y transmembrana). Compiten con las citoquinas por la unión a los receptores de membrana, impidiendo la activación de los mismos. Etanercept (ETN) es el prototipo, estando integrado por la Fc de la inmunoglobulina G1 unida al receptor p75 del TNF.



En el documento de consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas en AR (167), se contempla como FAMEb indicados en primera línea los anti-TNF, RTX, abatacept (ABT) y tocilizumab (TCZ).

Antes de iniciar el FAME biológico es mandatorio realizar un screening de tuberculosis (TBC) latente con una radiografía simple de tórax y una prueba de mantoux (2), así como descartar infección por virus de hepatitis B mediante serología, ya que existe un riesgo de reactivación de infección tunerculosa latente, especialmente con bloqueadores del TNF (168) y de infección por virus de hepatitis B tanto con anti-TNF como con rituximab (169).

El inicio de tratamiento biológico está indicado en aquellos pacientes que presenten una AR con respuesta incompleta a FAMEs (al menos a uno), preferentemente MTX. Naturalmente, la indicación también contempla la refractariedad a la terapia combinada de FAMEs.

Inhibidores del TNF

El factor de necrosis tumoral α es una citoquina proinflamatoria sintetizada en los linfocitos tipo Th 1 y los macrófagos con una alta capacidad para iniciar y perpetuar la cascada inflamatoria al inducir la síntesis de diversas citoquinas proinflamatorias como la IL-1 o la IL-6 e. El TNF- α , o caquexina, es sintetizado inicialmente como una proteína precursora transmembrana. La cola citoplasmática de esta proteína luego se escinde para liberar TNF-alfa soluble. Fue descrito en 1975 y reconocido por su capacidad para lisar tumores en una variedad de modelos in vitro y de ratón, de ahí su nombre.

La actividad biológica de TNF- α requiere la agregación de tres monómeros de TNF- α para formar TNF- α trimérico, que luego actúa uniéndose a uno de los dos tipos de receptores: TNFR1 o TNFR2 (170). Ambos receptores, una vez activados ejercen múltiples efectos sobre el sistema inmunológico, incluidos los siguientes [6]:

- Estimulación de la liberación de citoquinas IL-1beta, IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)
- Regulación al alza de la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y quimiocinas (MCP-1, MIP-2, RANTES y MIP-1 α)
- Coordinación de la migración de leucocitos a órganos seleccionados.

Existen 5 fármacos anti-TNF- α con indicación para la AR: certolizumab, golimumab, adalimumab, etanercept e infliximab. Su eficacia en monoterapia es parecida a la de MTX en monoterapia; sin embargo la asociación de un anti-TNF con MTX ha mostrado



superioridad respecto a cualquiera de los 2 en monoterapia, en lo que se refiere a eficacia y enlentecimiento del daño estructural (171).

Además de estas moléculas originales, recientemente se han aprobado 3 biosimilares con función anti-TNF- α , es decir, medicamentos de origen biotecnológico, producidos de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia. Estos son: el biosimilar de infliximab, el de etanercept y el de adalimumab.

Bloqueo de la interleuquina 1

En los pacientes con AR, las concentraciones de interleuquina 1 (IL-1) en plasma y líquido sinovial están elevadas y se correlacionan con varios parámetros de la actividad de la enfermedad. Existe una producción de IL-1 α endógena que inhibe competitivamente la unión de la IL-1 α y la IL-1 β a su receptor (IL1-R) sin producir ninguna señal en la célula diana; sin embargo, en pacientes con AR esta producción parece ser insuficiente para equilibrar estos niveles más altos de IL-1. La IL-1 β estimula la proliferación de los sinoviocitos y síntesis de colagenasas por los mismos, lo cual constituye una de las principales vías de degradación del cartílago y de erosión ósea en las artropatías inflamatorias crónicas.

Anakinra (ANK) es un antagonista del receptor de la IL-1 humana, producido por recombinación genética. Se une al receptor de alta afinidad de la IL-1 situado en la superficie celular y lo bloquea, impidiendo su activación por esta citoquina proinflamatoria. La molécula de ANK es idéntica a la existente de forma fisiológica en humanos. Fue aprobada para el tratamiento de la AR refractaria a MTX (172), sin embargo resulta sólo modestamente eficaz para la AR, lo cual, junto con su administración parenteral y diaria, ha motivado un uso marginal.

Otros inhibidores de IL-1, como Canakinumab y Riloncept, no han sido aprobados por la EMA para su uso en AR.

Rituximab

Las células B juegan un papel en la patogenia de la AR: Los linfocitos B se reclutan en el líquido sinovial, donde contribuyen a la inflamación local a través de la secreción de mediadores proinflamatorios (citoquinas, quimiocinas, micro-ARN) y presentan antígenos a las células T. Además, se encargan de la génesis de autoanticuerpos como los ACPA o el FR.

RTX es un anticuerpo monoclonal humano-murino dirigido contra CD20, una molécula de superficie de las células B, que causa depleción de células B a través de diferentes



mecanismos dependientes de anticuerpos. Los linfocitos B experimentan un proceso secuencial de maduración y desarrollo que incluyen la expresión de la molécula de superficie CD20, un antígeno específico de la línea celular B que empieza en el estadio pre-B y se atenúa o desaparece en las células plasmáticas.

Originalmente, fue un fármaco diseñado para el tratamiento de linfomas no Hodgkin; Con su uso sucesivo, se comprobó cómo, en pacientes con linfoma y AR asociada, produjo una mejoría que justificó su uso en AR y posteriormente en otras enfermedades inflamatorias crónicas como lupus eritematoso sistémico. En la actualidad su eficacia en AR está ampliamente demostrada (173), aprobándose su indicación en casos de enfermedad refractaria a, al menos, un agente anti-TNF, o con intolerancia a los mismos.

Bloqueo de la interleuquina 6

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica con un papel fundamental en la fisiopatología de la AR. Se encuentra en abundancia en el líquido sinovial y el suero de pacientes con AR y su nivel guarda relación con la actividad inflamatoria y la destrucción articular de la misma.

Durante la última década se ha acumulado una amplia experiencia clínica acerca de tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como antagonista del receptor de IL-6, en ensayos clínicos y entornos del mundo real, lo que ha servido para establecer firmemente su eficacia en AR. Actualmente está indicado en el tratamiento de AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX, así como en AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAMEs o con anti-TNF. Tiene la peculiaridad de que puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX, manteniendo su eficacia clínica (174).

De forma más reciente se ha aprobado para su uso en AR sarilumab (SAR), un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor- α de IL-6. Se diferencia de TCZ en que es totalmente humano, ha mostrado in vitro 20 veces más afinidad por su diana y su vida media es mayor (175).

Inhibidor de la coestimulación entre linfocitos B y T

Abatacept (ABT) resulta de la fusión del Fc de la inmunoglobulina G1 humana y el dominio extracelular CTLA-4 humano. Debido a su estructura compite por la unión al CD86 y CD80 presente en las células presentadoras de antígeno, lo que evita a su vez la unión de éstas al linfocito T a través del CD28, modulando de este modo la señal coestimuladora necesaria para la activación de las células T (176).



Gracias a este mecanismo de acción, ABT inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Actualmente su indicación es la AR refractaria a uno o más FAMEs o a bloqueadores del TNF- α .

1.8.4.2 FAME sintéticos dirigidos

La incorporación más reciente al arsenal terapéutico de la AR es la familia de los FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), constituida por pequeñas moléculas capaces de atravesar la membrana citoplasmática e inhibir de forma bastante específica diferentes vías de señalización, principalmente la vía “Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription” (JAK-STAT).

Es sabido que múltiples citoquinas relevantes en la patogenia de la AR (IL-6, IL-12, IL-15, IL-23, IFN, GM-CSF) señalizan a través de la vía JAK-STAT (177). Además, variantes genéticas de STAT1, STAT4 y TYK2 confieren un riesgo incrementado para desarrollar la enfermedad (178). Los dos primeros inhibidores de la vía de señalización JAK aprobados para su uso en AR, son: tofacitinib, inhibidor dual de JAK1 y JAK3, y baricitinib que actúa inhibiendo preferentemente JAK1 y JAK2. Ambos han demostrado unos excelentes resultados tanto en pacientes naïve a FAMEs, como en pacientes activos con AR moderada a grave y fallo previo a FAMEs y/o a anti-TNF, con un perfil de seguridad muy parecido al del bloqueo de IL6, aunque con una incidencia de herpes zóster algo mayor en algunas poblaciones que la de otros biológicos (179). Ambos fármacos se pueden utilizar en nuestro país desde 2017.

De modo más reciente la EMEA ha aprobado upadacitinib, un inhibidor específico de JAK1, para su uso en AR refractaria a uno o más FAME (sintéticos o biológicos), estando ya disponible en nuestro país. Mientras tanto, filgotinib, otro inhibidor selectivo de JAK1, ha recibido la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea (CE), pero aún no está disponible para su prescripción.

Resultados recientes de un ensayo clínico de fase 3 han mostrado que los pacientes con AR que fueron tratados con un inhibidor de Jak1 y Jak2 lograron mejoras significativamente mayores en el dolor que aquellos tratados con un antagonista del TNF; ambos tratamientos dieron como resultado cambios similares en las medidas clínicas estándar y los marcadores de inflamación. Estos hallazgos sugieren que la inhibición de JAK1 y JAK2 puede aliviar el dolor en la AR causado por mecanismos inflamatorios y no inflamatorios y son consistentes con la participación general de la vía del transductor de señal de JAK y el activador de la transcripción (JAK / STAT) en la mediación de la acción, expresión y regulación de una multitud de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (180).



1.8.5 Eficacia y seguridad de los FAME biológicos

1.8.5.1 Eficacia

En pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX, existe evidencia (nivel de evidencia 1a) para los 10 agentes biológicos disponibles en España (ABT, ADA, ANK, CTZ, ETN, GLM, IF, RTX, TCZ y SAR), que confirma el efecto de rescate y la mayor eficacia terapéutica de la combinación FAME biológico + MTX frente a la continuación de la terapia con MTX en monoterapia (167). Se considera eficacia terapéutica no sólo la mejoría del paciente desde el punto de vista clínico documentada mediante índices de actividad, sino también el enlentecimiento de la progresión del daño radiológico articular. En esta situación clínica de refractariedad a un primer FAMEs, la combinación FAME biológico + MTX vs MTX presenta un riesgo relativo (RR) de alcanzar la respuesta ACR70 de 4,07 (IC 95%: 3,21-5,17). También existen datos que confirman para esta línea de tratamiento la mayor eficacia de la combinación FAME biológico + FAME sintético, distinto del MTX, vs FAME sintético, en pacientes con respuesta incompleta a FAME sintético (RR para conseguir respuesta ACR70: 4,74 [IC 95%:2,63-8,56]) (181).

Todos los FAME biológicos (excepto ANK) muestran una eficacia terapéutica similar en el tratamiento de la AR con respuesta incompleta a MTX (nivel de evidencia 1a) (167). Dos ensayos clínicos (Nivel de evidencia 1b) han comparado directamente entre sí el efecto terapéutico de 2 agentes biológicos: el estudio AMPLE (182), que comparó ABT + MTX vs ADA + MTX en AR con menos de 2 años de evolución, y el estudio ADACTA (183), que comparó la monoterapia con TCZ frente a la monoterapia con ADA. En el primero la respuesta clínica y radiológica fue similar, mientras que en el segundo TCZ fue más eficaz que ADA.

En la AR activa con respuesta incompleta a MTX se suele iniciar el tratamiento biológico con anti-TNF combinado con MTX por diversas razones, entre las que se encuentran probablemente una mayor experiencia de los clínicos con estos agentes y mayor información de seguridad a largo plazo. Los ensayos clínicos y los metaanálisis (184,185) han demostrado con un nivel de evidencia 1a que los anti-TNF combinados con MTX son superiores a la monoterapia con estos agentes biológicos, especialmente en lo que se refiere a la disminución de la velocidad de progresión del daño articular radiológico.

En la AR con respuesta insuficiente a MTX, la elección de ABT, RTX, TCZ o SAR depende de diferentes factores: preferencias del paciente, coste económico del fármaco, comorbilidades, vía de administración, experiencia del clínico e indicaciones (RTX no tiene aprobación para la indicación en fallo a MTX). Estos agentes biológicos parecen muy similares entre sí, con las siguientes consideraciones (186–188):

- La respuesta a RTX es mayor en pacientes con FR y/o ACPA.



- La inmunosupresión/inmunomodulación ejercida por estos 4 FAME biológicos se revierte más rápidamente con ABT, TCZ y SAR que con RTX, cuyos efectos sobre la función inmune pueden durar más tiempo.
- Determinados condicionantes de comorbilidad (enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca congestiva, linfoma) pueden contraindicar la indicación de un anti-TNF y favorecer la indicación de alguno de estos agentes biológicos.
- ABT podría presentar un menor riesgo de desencadenar infecciones graves, lo cual resulta de especial interés en pacientes ancianos y con comorbilidades.

No se recomienda la combinación de agentes biológicos entre sí porque no aportan mayor eficacia al control de la AR e incrementan el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos, especialmente infecciones (167).

1.8.5.2 Seguridad

La creación de registros de tratamientos biológicos ha permitido obtener datos más precisos sobre la seguridad a corto y largo plazo de los agentes biológicos (189). Sin embargo, en el análisis de los efectos adversos, es necesario tener en cuenta que los FAMEb se utilizan en pacientes con AR moderada o severa, que de por sí ya presentan mayor riesgo que la población normal de padecer infecciones, enfermedades cardiovasculares y linfomas.

Dentro del conjunto de eventos adversos descritos es obligatorio destacar:

Infecciones

Atendiendo a los resultados procedentes de vigilancia posmarketing y estudios observacionales, el empleo de FAMEb está relacionado con un incremento de infecciones graves, si bien, datos procedentes de ensayos randomizados y de otros estudios observacionales (190–192), no son concluyentes a este respecto. Diversos registros nacionales de terapias biológicas, muestran un incremento entre el 20 y el 40% de riesgo de infecciones graves en pacientes tratados con anti TNF, sobre todo en los primeros meses del tratamiento (193–195).

BIOBADASER es el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas. Inició su actividad en el año 2000 y tuvo continuidad con la fase II en el año 2006. Fue clave a la hora de establecer la relación entre terapia anti-TNF y la reactivación de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas, como consecuencia de lo cual, se establecieron una serie de recomendaciones para la prevención de TBC latente en pacientes que iniciaran tratamiento con anti TNF. Además de esta asociación, en este registro se ha descrito un incremento de infecciones por varicela zóster (196). La fase III de BIOBADASER se puso en marcha en 2017 para responder a un entorno farmacológico cambiante con la aparición de los biosimilares y los FAMEsd, registrando



268,9 acontecimientos adversos por 1.000 pacientes-año. Es interesante destacar que las infecciones siguen siendo el evento adverso más frecuente de estas terapias, representando el 21,2% del total (197).

Es conocido el mayor riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes estables que reciben tratamiento con anti TNF (198), si bien no está claro que los pacientes con virus de la hepatitis C presenten un deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral (199).

En lo referente al tratamiento con FAMEb no antiTNF, un estudio de cohorte observacional que incluyó a todos los pacientes con AR del registro danés (DANBIO) que comenzaron con un inhibidor no TNF de 2010 a 2017, muestra que las infecciones fueron frecuentes, algo más con RTX que con ABT y SAR, aunque con IC amplios en todos los análisis (200), y teniendo en cuenta que basalmente, los pacientes de RTX eran mayores y tenían más cáncer previo.

En concreto, con RTX, también se ha descrito reactivación de infección por VHB, si bien estos casos han descendido gracias al adecuado screening y el tratamiento preventivo con antivíricos (201). Hay que destacar la notificación de leucoencefalopatía multifocal progresiva en algunos pacientes, por lo que se recomienda precaución (202).

En cuanto a los FAMEsd se ha comunicado un mayor riesgo de infecciones por herpes zóster con inhibidores de JAK, más pronunciada en algunos países asiáticos como Japón y Corea del Sur (152).

Por último, una peculiaridad del tratamiento con agentes anti IL-6, es que pueden enmascarar los síntomas de la infección por su efecto sobre las manifestaciones inflamatorias sistémicas. Por tanto en pacientes tratados con TCZ o SAR, pueden existir infecciones “furtivas” sin una elevación evidente de la PCR, lo que puede llegar a causar daños graves (203).

Neoplasias

La AR se asocia con un mayor riesgo de neoplasias como el cáncer de pulmón y el linfoma. Además de por la inflamación crónica de la AR, existe la preocupación acerca de que el tratamiento en sí mismo pueda aumentar aún más este riesgo, en particular el tratamiento con FAMEb. Con respecto a los anti TNF, no se ha demostrado mayor incidencia de tumores sólidos que en pacientes con AR y alta actividad clínica (204,205).

En un estudio prospectivo basado en registros nacionales del sistema público de salud en Suecia de 2006 a 2015, se analizan cohortes de pacientes con AR que inician TCZ (n = 1798), ABT (n = 2021), RTX (n = 3586) y antiTNF (n = 15129), comparándolos con una



cohorte de AR tratados con FAME sintéticos (n = 46 610). El riesgo global de cáncer entre los pacientes con AR que inician antiTNF como primer o segundo FAMEb, TCZ, ABT o RTX no difiere sustancialmente del de los pacientes con AR tratados con FAME sintéticos sin tratamiento biológico (206).

Con respecto a SAR, la experiencia es menor, al ser el FAMEb que se ha incorporado más recientemente al tratamiento de la AR. A pesar de ello, en un estudio de seguridad publicado en 2019 (n = 2887), el riesgo de neoplasia con SAR fue similar a la población general, inferior a una población de referencia de pacientes con AR, y se mantuvo estable durante todo el período de observación (media 2,8 años), lo que habla en contra de un exceso de neoplasias (207).

Reacciones relacionadas con la administración del fármaco

En ensayos clínicos controlados se ha observado que los efectos adversos cutáneos más frecuentes son la reacción en el punto de inyección en aquellos FAMEb de administración subcutánea. Ocurre generalmente en el primer mes de administración, disminuyen en frecuencia con la administración repetida del fármaco y no suele requerir la interrupción del tratamiento. Clínicamente se manifiestan como lesiones eritematosas en el lugar de la inyección, pudiendo producir prurito y, ocasionalmente, edema cutáneo.

En el caso concreto de los fármacos de administración intravenosa como IF o RTX, pueden aparecer dos tipos de reacciones infusionales: agudas, más frecuentes, son las que ocurren en las primeras 24 horas tras la administración, y tardías que ocurren entre el 1º y el 14º día tras la administración. A pesar de que este tipo de reacciones no suelen ser graves, y generalmente se controlan disminuyendo el ritmo de infusión y con medicación que reduce la sensibilización, como antihistamínicos o corticoides, hasta un 5% de los pacientes requieren ser hospitalizados (208).

Inducción de Autoinmunidad

Se ha observado la inducción de anticuerpos neutralizantes, en especial, frente a los fármacos de origen quimérico, como IF o RTX, siendo excepcionales frente a los de origen humano. No se ha observado desarrollo de dichos anticuerpos frente a los receptores solubles. Su repercusión clínica se traduce en que pueden actuar disminuyendo e incluso anulando el efecto farmacológico. Además, las reacciones a la administración han sido directamente relacionadas con el desarrollo de anticuerpos antifármaco en el caso de anticuerpos monoclonales contra el TNF- α (209). En el caso de RTX, no está claro que los anticuerpos antiquiméricos tengan efecto sobre la eficacia del fármaco, ni que favorezcan la aparición de eventos adversos durante la infusión.



Enfermedades Desmielinizantes

A pesar de considerarse relativamente seguro, se ha sugerido un vínculo entre el tratamiento con anti-TNF y el incremento de desarrollo de enfermedades desmielinizantes. De hecho se desarrollaron varios estudios clínicos de anti-TNF (210) en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que sugieren que la inhibición no selectiva de TNF- α es perjudicial en la EM y que el TNF- α ejerce tanto efectos proinflamatorios potentes como funciones protectoras esenciales en el SNC en condiciones patológicas. Todavía es difícil saber si estos eventos son mera coincidencia o un efecto secundario del uso de anti-TNF ya que no se ha podido probar una relación causa-efecto (211). No obstante, de acuerdo con las guías actuales, se recomienda evitar el uso de terapia anti-TNF α en pacientes con antecedentes o aparición familiar de EM u otras enfermedades desmielinizantes. En caso de aparición de síntomas neurológicos, se recomienda interrumpir el anti-TNF y someter al paciente a una evaluación neurológica exhaustiva.

Por el contrario a lo que ocurre con el bloqueo del TNF, un número cada vez mayor de estudios en poblaciones del mundo real indican una alta eficacia de rituximab basada en los resultados clínicos y neurorradiológicos en pacientes con EM remitente-recidivante (212).

Insuficiencia cardiaca

El empleo de anti-TNF está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a grave. Sin embargo, los datos sobre el fallo cardiaco en paciente con anti TNF, en las dosis aprobadas por la FDA, no son concluyentes (213). De hecho, actualmente existe evidencia acerca de la reducción del riesgo cardiovascular asociado a la terapia anti-TNF (214). A este respecto, en un estudio observacional (n = 51) sobre el papel de los anti-TNF en la función cardiaca de pacientes con AR, la ecocardiografía no mostró ningún efecto del tratamiento a nivel cardiaco, si bien el nivel de péptido natriurético disminuyó (215) tras el tratamiento.

No parece existir relación entre la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva y la infusión intravenosa de RTX. Del mismo modo, en un reciente meta-análisis desarrollado con el objetivo de comparar la seguridad cardiovascular de ABT y antiTNF en AR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos (216). El mismo resultado se encontró al enfrentar TCZ al resto de FAMEb en un reciente estudio de cohortes (217).

1.8.6 Optimización de dosis de tratamiento biológico

En los últimos años estamos asistiendo a un replanteamiento en cuanto al manejo terapéutico óptimo de los pacientes con AR, de modo que, aunque el objetivo terapéutico sigue siendo la menor actividad posible de la enfermedad con el objeto de limitar la progresión radiográfica, se considera legítimo cuestionar la necesidad de



mantener un tratamiento intensivo una vez que se ha alcanzado la remisión clínica estable. De este planteamiento surge la optimización de dosis de biológico.

Los efectos a largo plazo de la reducción o el espaciamento de dosis de tratamientos biológicos en AR no han sido evaluados de forma consistente en revisiones sistemáticas.

Un meta-análisis publicado en 2018 con el objetivo de evaluar el riesgo de perder la remisión o baja actividad de la AR en pacientes que reducen dosis o suspenden el tratamiento biológico, revisa 11 artículos, en los que un total de 835 pacientes redujeron la dosis de biológico (218). Cuatro estudios investigaron una estrategia de espaciamento de dosis, mientras que siete estudios analizaron una estrategia de reducción de dosis. Cuatro artículos estudiaban etanercept, uno era referido a adalimumab, uno a abatacept, uno a certolizumab pegol, tres a varios anti-TNF y un abstract estudiaba tocilizumab. El período de seguimiento fue de 6 meses para tres estudios, 12 meses para cinco estudios y 18 meses para tres estudios. Cinco estudios se centraban en AR establecida, dos estudios analizaban AR reciente y cuatro abstracts no contenían información sobre la duración de la AR. Se dispuso de datos radiográficos de cinco estudios. Los resultados del metanálisis en cuanto a la reducción de dosis de biológico versus continuación de dosis estándar, mostraron un mayor riesgo de perder la remisión clínica (RR (IC del 95%) = 1,23 (1,06 a 1,42), P = 0,006) pero no mayor riesgo de perder la baja actividad de la AR (RR (IC 95%) = 1.02 (0.85 a 1,23), P = 0,81). Tampoco se demostró mayor riesgo de progresión radiográfica en los pacientes que reducían dosis (RR (IC 95%)=1.09(0.94 to 1.26), P=0.26).

En concordancia con el estudio anterior, un meta-análisis más reciente publicado en 2020 que incluye diez estudios clínicos controlados (n=1331) en los que los pacientes fueron randomizados a reducir/espaciar, o a mantener dosis estándar de etanercept, adalimumab, certolizumab, tocilizumab y abatacept, no encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al mantenimiento de la baja actividad de la AR (RR = 0.90; 95% CI 0.78–1.04) entre ambos grupos, sugiriendo que la optimización de dosis de biológico no afecta la actividad de la enfermedad (219).

En una revisión sistemática de la literatura publicada el pasado año, que analizó un total de 5724 pacientes con AR en remisión clínica o baja actividad, que suspenden el tratamiento biológico, se identificaron como predictores de mantenimiento de buena respuesta tras la retirada del biológico los siguientes: baja actividad de la enfermedad evaluada por DAS28, mejor función física evaluada por HAQ, FR o ACPA bajo o ausente, niveles bajos de PCR y VSG, menor duración de la enfermedad y escasas señales de actividad de la AR por ecografía (220).



1.9 Pronóstico de la artritis reumatoide

El pronóstico de la AR está constituido por un conjunto de elementos presentes al inicio de la enfermedad, que nos proporcionan información prospectiva de la evolución de la misma. Varía de unos pacientes a otros y su importancia radica principalmente en tres puntos:

- Terapéutica: es el aspecto más importante. Facilita la elección del tratamiento más apropiado para cada enfermo, así como la comparación de resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con características pronósticas diferentes.
- Clasificación: permite estratificar a los pacientes en grupos homogéneos.
- Prevención: el conocimiento del pronóstico nos permite poner en marcha acciones preventivas específicas.

Es importante conocer que la inflamación articular persistente es el más claro predictor de mala evolución.

Los siguientes factores, se pueden considerar predictores de la aparición de erosiones radiológicas, limitación funcional y mortalidad:

1.9.1 Factores pronósticos de la AR

1.9.1.1 Marcadores genéticos

La AR es una enfermedad poligénica en la que tanto la susceptibilidad como la gravedad están influidas por múltiples genes que pueden ser operativos en diferentes situaciones. Una publicación reciente propone clasificar a los pacientes con AR en diferentes categorías de pronóstico utilizando marcadores de susceptibilidad HLA-DRB1, pero la proporción de la variación del daño radiográfico explicado por los marcadores HLA sigue siendo demasiado baja para ser clínicamente útil (221).

1.9.1.2 Factores socio-demográficos

Edad al inicio de la enfermedad: existen resultados contradictorios entre distintos estudios. Mientras que algunos no encuentran disparidad en cuanto a la severidad de la AR en función de la edad de aparición (222), en dos estudios de cohortes de pacientes tratados con anti-TNF, se observa que la edad se comporta como predictor significativo de remisión de enfermedad, de forma inversamente proporcional. Son el estudio GISEA (223) y el ReAct trial (224).

Género: entre los estudios que valoran efecto del género sobre la remisión de la enfermedad, 5 de 11 estudios, entre ellos el estudio TEMPO (225) y el ReAct (224), concluyen que el sexo masculino se comporta como factor predictor independiente de remisión de enfermedad de forma mantenida. En el resto de estudios evaluados no se demostró que el género se comporte como factor predictor de remisión.



Escasa formación académica: está asociada con un peor desenlace de la AR (226).

Manejo terapéutico de la enfermedad: existe evidencia acerca de que la disparidad en el manejo de la AR, puede causar diferencias en el pronóstico de la misma (227). El manejo de la enfermedad, tanto en la parte que le corresponde al propio paciente, como en el aspecto farmacológico, es el factor pronóstico más relevante.

Tabaquismo: se relaciona claramente con un peor pronóstico de la enfermedad (228).

1.9.1.3 Factores dependientes de la enfermedad

FR: su positividad se relaciona con un cómputo más alto de articulaciones inflamadas, aparición de erosiones articulares, y un nivel más elevado de limitación funcional (229).

ACPA: son reconocidos como predictores de cronicidad de la AR, de un recuento elevado de articulaciones tumefactas y mayor daño radiológico (230).

Reactantes de fase aguda elevados: el aumento mantenido en el tiempo de los niveles de PCR y VSG se correlaciona con mayor progresión radiológica y peor desenlace funcional (95).

Recuento elevado de articulaciones inflamadas: se considera el factor más decisivo a la hora de determinar la agresividad de la AR. Una situación clínica de inflamación articular mantenida provoca el desarrollo de erosiones articulares y la consecuente destrucción radiológica (231).

Erosiones radiológicas: su presencia en los estadios iniciales de la AR se relaciona con una mala evolución tanto a nivel funcional como clínico (232), considerándose uno de los factores pronósticos más importantes.

Manifestaciones extra-articulares: habitualmente, la existencia de manifestaciones extra-articulares se relaciona con la presencia de autoanticuerpos (FR y/o ACPA), lo que traduce una enfermedad más agresiva y con peor pronóstico (233).

HAQ elevado: la puntuación elevada en este cuestionario se asocia con una peor evolución de la enfermedad, con mayor morbi-mortalidad de los pacientes (234).

1.9.1.4 Factores dependientes del tratamiento

Retraso en el inicio de la terapia: se ha comprobado ampliamente que dilatar el comienzo del tratamiento implica se asocia con peor pronóstico funcional (235).



Duración del tratamiento: la continuidad del tratamiento con FAME a lo largo de la evolución de la AR se asocia con un mejor pronóstico funcional (236).

1.9.1.5 Factores sociales y psicológicos

Apoyo sociofamiliar: el nivel de apoyo que reciben los pacientes por parte de sus parejas, familia o amigos se relaciona de forma directamente proporcional con un mejor pronóstico de la AR (237).

Depresión: La presencia de un trastorno depresivo asociado a la AR conlleva una mayor mortalidad para los pacientes (238).

1.9.2 Discapacidad

La AR ocasiona un importante dolor y discapacidad en los pacientes, lo que conlleva una disminución en la habilidad para realizar tareas cotidianas, un empeoramiento del estado de ánimo y una merma para participar en actividades sociales. De hecho se considera que la AR es la patología musculoesquelética responsable del más alto grado de incapacidad (239).

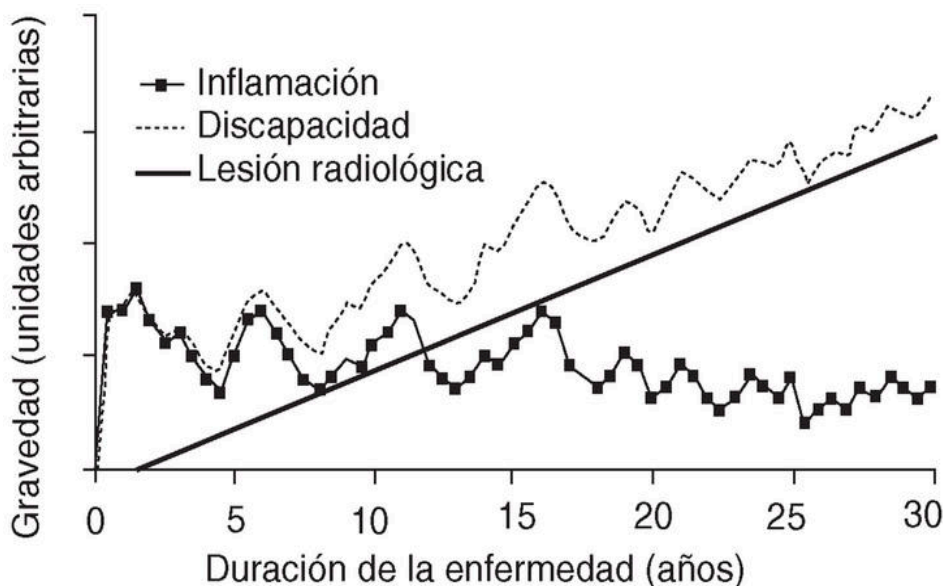
En la clasificación de la capacidad funcional desarrollada en 1949 (240) se distinguen cuatro categorías funcionales, desde la clase I que representa la ausencia de dolor y limitación para realizar las actividades diarias, hasta la clase IV que refleja una incapacidad completa, como la de los enfermos postrados en cama o sillón.

Durante el curso de la AR, se asiste a una fase inicial en la que la limitación funcional está determinada sobre todo por la actividad inflamatoria de la enfermedad, mientras que, en fases más evolucionadas, el daño estructural es el principal responsable de la limitación funcional. La evidencia indica un vínculo entre el daño articular y la discapacidad funcional, que aumenta con el tiempo (241).

Actualmente, gracias a la disponibilidad de tratamientos más avanzados para la AR, es poco frecuente encontrar pacientes que presenten una clase funcional IV, salvo algunos casos de larga evolución que presentasen un daño estructural significativo antes de la instauración de un tratamiento efectivo.



Figura 4. Gráfico con modificaciones, tomado de Kirwan JR et al. J Rheumatol. 2001;28:881-886



La instauración temprana de la terapia, así como el empleo de tratamientos biológicos, han mostrado ser útiles para limitar el daño articular progresivo, con lo que mejoran el desenlace funcional. Esto se pone de manifiesto en la disminución de la limitación funcional y también en el menor requerimiento de cirugía protésica por parte de estos pacientes (242).

1.9.3 Mortalidad

Se estima que la esperanza de vida de los pacientes con AR se ve mermada entre 3-10 años (243). Esta mayor mortalidad se relaciona con la gravedad de la enfermedad. En algunos estudios se recoge que el epítipo compartido HLA DRB1 se asocia, no sólo con la susceptibilidad a la enfermedad y la gravedad radiológica, sino también con la mortalidad (244,245). En todo caso, los mayores predictores de mortalidad que se han identificado hasta ahora son las manifestaciones extraarticulares y la comorbilidad del paciente (246), además del estado funcional, evaluado por el HAQ (247).

Otros elementos que se relacionan con la mortalidad, aunque en menor medida, son: edad de inicio extrema, sexo femenino, presencia de FR, nivel socioeconómico bajo y escolaridad baja (248). Existe evidencia acumulada de que el estado de la enfermedad de la AR acelera la formación de placas ateroscleróticas, de forma que, frente a la población general, los pacientes con AR presentan un riesgo de muerte por evento cardiovascular un 60% mayor (249), siendo ésta la principal causa de muerte.



En segundo lugar encontramos las infecciones severas, que guardan relación tanto con la fisiopatología de la enfermedad como con el tratamiento con inmunosupresor y corticoterapia crónica (250,251). La AR puede ser motivo de mortalidad en sí misma, lo que ocurre por ejemplo en casos de enfermedad pulmonar intersticial.

Por último, un meta-análisis que analiza datos de los últimos 50 años, pone de relieve que la mortalidad ha disminuido entre los pacientes con AR durante las últimas décadas, pero sigue siendo más alta que en la población general, según la evaluación de la ratio de incidencia de mortalidad y la ratio de mortalidad estandarizada a lo largo del tiempo (252).

1.10 Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla

Teniendo en cuenta que el nivel socioeconómico y los factores asistenciales tienen un impacto en el pronóstico de la AR, resulta fundamental contextualizar el área sanitaria en que se desarrolla esta tesis.

Nuestro área de salud presta asistencia sanitaria a una población de 447.000 habitantes, que pertenecen al Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla Sur (excepto Utrera y Montequinto) y a la Zona Básica de Salud (ZBS) de los Alcores, Mairena y El Viso del Alcor, del Distrito Sevilla Norte. Comprende 3600 Km², con una densidad de 124 habitantes / km², extendiéndose por las comarcas de la Sierra Sur, la Vega del Guadalquivir y la Campiña con un total de dieciséis localidades.

La atención hospitalaria se cubre a través del Hospital Universitario de Valme apoyado por el Hospital El Tomillar y tres centros periféricos de especialidades (Dos Hermanas, Morón de la Frontera y Alcalá de Guadaíra,). Además, completan la atención comunitaria los equipos de Salud Mental distribuidos en Alcalá, Dos Hermanas y Morón.

Por su parte, la atención primaria se concreta en un total de 33 Centros de Salud que asientan en los municipios que integran las siguientes ZBS: Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas, Arahal, Las Cabezas de San Juan, Lebrija, Los Palacios, Montellano, Morón de la Frontera y Utrera.

1.10.1 Población de referencia del Área Hospitalaria de Valme

Se estima que la población de referencia del Área Hospitalaria de Valme son unos 389125 ciudadanos, del total de la población del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, según se extrae de la memoria de actividad del año 2019 del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

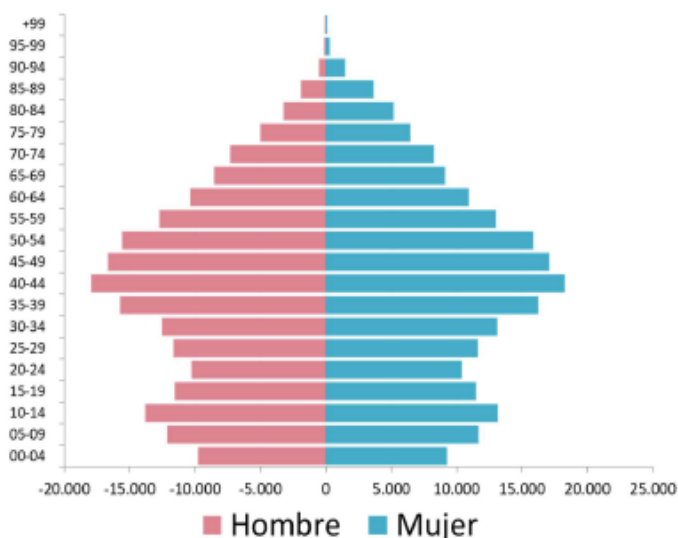


1.10.2 Indicadores Demográficos y Socioeconómicos

El padrón ha sido la fuente de la información para los indicadores demográficos y socioeconómicos.

La pirámide poblacional del Distrito Sanitario Sur de Sevilla (figura 5) es parecida a la de Andalucía y a la nacional. Es de tipo regresiva, ya que muestra una base estrecha y una expansión en la parte central de la misma; este tipo de distribución es característica de países desarrollados que presentan poco crecimiento.

Figura 5. Pirámide poblacional de la zona Sur de Sevilla



1.10.3 Tasa de natalidad

El indicador se describe como “número de nacimientos registrados por cada 1000 habitantes en un año”. La Tasa de Natalidad de la provincia de Sevilla es 8,31 para el año 2019 (último año que se puede consultar en los registros del Instituto Nacional de Estadística). Supera en 0,1 puntos a la tasa de Andalucía (8,21) y en 0.69 a la tasa nacional (7,62) para el mismo año.

1.10.4 Tasa de paro global

Según la información del Instituto Nacional de Estadística (INE) la tasa de paro global para el año de 2020 en la provincia de Sevilla se sitúa en un 24,54%, siendo superior a la tasa regional, 22,5% y a la nacional, un 16,2%, para el mismo año.



2 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Actualmente, el objetivo terapéutico en AR es alcanzar la remisión clínica o, de forma alternativa, conseguir la mínima actividad inflamatoria posible. Muchos pacientes con AR moderada a severa, refractarios al tratamiento con FAME sintéticos, consiguen este objetivo terapéutico gracias al tratamiento biológico, el cual, al modificar específicamente mecanismos patogénicos de importancia probada, ha supuesto una nueva era en el tratamiento de la AR, caracterizada por la capacidad de controlar la inflamación articular y de evitar, o al menos ralentizar, el desarrollo de lesiones articulares estructurales, manteniendo la capacidad funcional y laboral.

No obstante, con respecto al tratamiento biológico hay que tener en cuenta varias consideraciones:

- Al interferir con mecanismos básicos en la defensa del individuo, su empleo a largo plazo puede conducir a la aparición de efectos secundarios.
- El coste de los tratamientos biológicos es elevado, lo que exige un uso responsable de los mismos, con unos objetivos claros dentro de un programa terapéutico global de la AR.

Hasta hace poco tiempo, un principio básico del tratamiento era el mantenimiento ininterrumpido de la terapia biológica, existiendo datos en la literatura que demuestran que el abandono de esta terapia produce una recidiva clínica de la enfermedad en la mayoría de casos.

Sin embargo, existe un número considerable de pacientes que muestra una respuesta muy marcada al tratamiento biológico, entrando en remisión clínica mantenida. Además, experiencias publicadas durante los últimos años (253,254) parecen demostrar que la reducción de dosis de agentes biológicos en pacientes con AR en remisión mantenida, es una estrategia cuyos resultados, en cuanto al mantenimiento del control de la enfermedad, no son inferiores a los de continuar con la dosis estándar en este grupo de enfermos.

Esta nueva estrategia terapéutica se viene realizando recientemente en práctica clínica de forma empírica, ya que no existen recomendaciones específicas en las guías clínicas de AR. La ausencia de una propuesta firme acerca del método óptimo para progresar en esa modificación progresiva de dosis, origina una marcada variabilidad en las actuaciones llevadas a cabo en cada unidad de reumatología e incluso entre reumatólogos de la misma unidad.



Disponer de un protocolo específico de reducción de dosis de tratamiento biológico en pacientes con AR en remisión clínica prolongada, supondría para el paciente una reducción de los potenciales riesgos de seguridad derivados de este tratamiento (infecciones, autoinmunidad...) y para el sistema sanitario una importante reducción de costes derivados de la AR. Las experiencias similares publicadas con anterioridad realizan esta práctica de un modo heterogéneo entre los distintos pacientes sin seguir un patrón concreto de actuación. Si se demuestra la efectividad del presente protocolo de reducción de dosis dispondríamos de una herramienta exportable para estandarizar dicho procedimiento terapéutico.

Por último, el presente estudio permitiría estimar en qué pacientes se podría plantear la optimización de dosis, mediante un aumento del intervalo de administración o bien disminuyendo la dosificación, y cuál sería su efecto a nivel de resultados de salud en los pacientes con AR. El objetivo último de la tesis es mejorar la calidad del tratamiento, pero naturalmente, el descenso de dosis de biológicos también podría implicar una reducción de costes de manera efectiva.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



3 PAUTA DE REDUCCIÓN DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO

A partir de experiencias previas de nuestra unidad y atendiendo a los resultados de una revisión sistemática (255) que incluye 15 estudios de reducción de dosis de anti-TNF en AR, según los cuales, más de un tercio de los pacientes con AR que se encuentran en remisión clínica o baja actividad de la enfermedad, no experimentan brotes durante el primer año de descenso de dosis, decidimos desarrollar un protocolo propio de reducción de dosis, con el objeto de homogeneizar esta actuación terapéutica entre los miembros de nuestra unidad y poder analizar resultados de un modo más objetivo.

A continuación, se exponen los distintos pasos para cada agente biológico:

ETANERCEPT 25 mg

- *Pauta inicial: 25 mg dos veces a la semana.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 25mg/5 días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 25mg/7días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 25mg/10 días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 25mg/14 días.

ETANERCEPT 50 mg

- *Pauta inicial: 50 mg una vez en semana.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 50 mg/10 días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50 mg/14 días.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 50 mg/ cada 21 días.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 50 mg/ cada 28 días

ADALIMUMAB

- *Pauta inicial: 40 mg/2 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 40mg/3 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 40mg/4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 40mg/5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 40mg/6 semanas.

INFLIXIMAB

- *Pauta inicial: 3 mg/kg repetida a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 3 mg/kg cada 9 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 3 mg/kg cada 10 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 3 mg/kg cada 11 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 3 mg/kg cada 12 semanas.



GOLIMUMAB (SIMPONI®).

- *Pauta inicial: 50 mg/4 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 50 mg/5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50mg/6 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50mg/7 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50mg/8 semanas.

CERTOLIZUMAB (CIMZIA®).

- *Pauta inicial: 400 mg (2 iny. de 200 mg cada una en 1 día) en las semanas 0, 2 y 4, mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 200mg/3 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 200mg/4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 200mg/5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 200mg/6 semanas.

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

- *Pauta inicial: 8 mg/kg administrados cada 4 semanas*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 6 mg/kg cada 4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 4 mg/kg cada 4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 4 mg/kg 5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 4 mg/kg cada 6 semanas.

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

- *Pauta inicial: 162 mg administrados cada semana*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 6 mg/kg cada 4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 162 mg administrados cada 10 días
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 162 mg administrados cada 14 días
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 162 mg administrados cada 21 días

ABATACEPT (ORENCIA®) DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

- *Pauta inicial: 750 mg (para pacientes entre 60 y 100 kg) administrados en las semanas 0, 2 y 4, mantenimiento: 750 mg cada 4 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 6 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 7 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 8 semanas.

ABATACEPT (ORENCIA®) DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

- *Pauta inicial: 150 mg administrados cada semana*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 150 mg/ cada 10 días.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 14 días.



- Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 21 días.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 28 días

SARILUMAB (KEVZARA®)

- *Pauta inicial: 200 mg administrados cada 2 semanas*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 3 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 6 semanas

RITUXIMAB

- *Pauta inicial: 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: un ciclo de tratamiento cada 12 meses.
- Tras 12 meses de remisión mantenida: un ciclo de tratamiento cada 18 meses.
- Tras 18 meses de remisión mantenida: un ciclo de tratamiento cada 24 meses.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

La reducción de dosis de tratamiento biológico es una opción eficiente en pacientes con AR que se mantienen en situación de remisión clínica (DAS 28 < 2.6) durante más de 6 meses. Al menos el 30% de los casos mantendrán dicha remisión al cabo de un año tras la reducción de dosis.

4.2 Objetivos

Objetivo principal

Evaluar la efectividad de una estrategia de optimización de dosis de tratamiento biológico en pacientes con AR en remisión clínica mantenida, atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de Valme.

Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas y clínicas (duración de la enfermedad, positividad para el FR y anti-CCP, tratamientos previos con FAMEs tradicionales y biológicos, actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento) de los pacientes con AR en los que se reduce la dosis de tratamiento biológico.
- Describir las características clínicas de los pacientes de nuestro estudio que logran mantenerse en remisión tras disminuir la dosis del fármaco y compararlas con las de aquellos pacientes en los que se produce una recidiva clínica.
- Evaluar la seguridad del protocolo de optimización de dosis de biológico, en lo que respecta a la aparición de eventos adversos o aumento de la actividad de la enfermedad tras reducir la dosis.



5 PACIENTES Y MÉTODO

5.1 Diseño

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo

5.2 Población de estudio

La población diana del estudio son aquellos pacientes diagnosticados de AR mediante criterios de 2010 ACR/EULAR, de cualquier edad y en cualquier momento de su evolución, que estén en tratamiento con fármacos biológicos.

La población accesible es la de los pacientes de ambos sexos diagnosticados de AR en el área del Hospital Universitario de Valme, que se encuentren recibiendo, o hayan recibido tratamiento biológico. De este grupo se seleccionan todos aquellos pacientes en los que se haya reducido la dosis del biológico, independientemente del agente del que se trate (infliximab, etanercept, adalimumab...) y que hayan quedado registrados en la base de datos de fármacos biológicos de la Unidad de Reumatología.

El proyecto estuvo sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumplió en todo momento los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con sus últimas actualizaciones, incluyendo el convenio de Oviedo. Se respetó en todo momento, mediante la anonimidad de datos en la base, la confidencialidad de los mismos, de acuerdo con el RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El presente trabajo ha superado el análisis por la aplicación antiplagio de la Universidad de Sevilla.

5.2.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes diagnosticados de AR según los criterios ACR/EULAR de 2010.
- Refractarios a tratamiento con FAME sintéticos
- Pacientes con terapia biológica que se encuentren en remisión clínica durante al menos 6 meses seguidos.

5.2.2 Criterios de Exclusión.

- Historia previa de hipersensibilidad a fármacos biológicos.
- Infecciones activas no controladas, VIH, virus de la hepatitis B, o hepatitis C positivos.
- Presencia de neoplasias previas.
- Pacientes con enfermedad activa o de carácter agresivo.

5.3 Mediciones y variables



5.3.1 Variables principales

La variable principal es “objetivo terapéutico cumplido” a los 12 meses de la reducción de dosis, el cual se entiende como mantenimiento de la remisión clínica o en su defecto de baja actividad de la enfermedad, en base a una medida objetiva ($DAS28 \leq 2.6$ o $\leq 3,2$ respectivamente).

También se investigará la aparición de efectos secundarios en estos pacientes en el mismo período de tiempo.

5.3.2 Variables secundarias

- Demográfica
 - Fecha de nacimiento
 - Sexo (hombre/mujer)
 - Raza (caucásica / no caucásica)

- Relacionadas con las características de la enfermedad
 - Duración de la enfermedad (años)
 - Factor reumatoide (positivo/negativo)
 - Anticuerpos antipéptido citrulinado (positivo/negativo)
 - Complicaciones relacionadas con la AR: nódulos reumatoides, vasculitis, fibrosis pulmonar, prótesis articulares (sí/no)
 - Erosiones articulares (sí/no)

- Relacionadas con actividad clínica
 - Proteína C reactiva (PCR): mgr/L.
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG): mm/h.
 - Índice de actividad DAS28

- Respuesta clínica
 - Descenso DAS28
 - Remisión mantenida (sí /no)

- Relacionados con el tratamiento
 - Numero de FAMES sintéticos previos
 - Fármaco biológico previo (sí/no)
 - Número de fármacos biológicos previos (1/ ≥ 2)
 - Motivo de suspensión de fármacos biológicos previos (ineficacia/toxicidad)
 - Uso concomitante de metotrexate (MTX)
 - Uso concomitante de sulfasalazina (SSZ)
 - Uso concomitante de hidroxicloroquina (HQ)
 - Uso concomitante de leflunomida (LF)



- Fecha de inicio del biológico
 - Fecha de reducción de dosis del biológico
 - Dosis del biológico / Intervalo de tiempo entre dosis
 - Suspensión del tratamiento biológico (sí/no)
 - Motivo de suspensión del tratamiento biológico (ineficacia/toxicidad)
- Relacionadas con seguridad
 - Infecciones relevantes (si/no)
 - Prótesis articulares (sí /no)
 - Ingresos hospitalarios (sí /no)
 - Motivo del ingreso (juicio clínico al alta hospitalaria)
 - Neoplasias (sí /no)
 - Éxitus (sí /no)

5.4 Recogida y tratamiento de datos

A partir de la base de datos clínica se recogieron las características necesarias para el estudio, y se registraron en un cuestionario, que posteriormente se pasó a formato electrónico tipo Excel. Todos aquellos datos no proporcionados por la base de datos original, se extrajeron de la historia clínica del paciente por revisión. Finalmente, los datos se importaron al programa estadístico SPSS para su análisis estadístico.

5.5. Técnica de muestreo

En nuestra población de pacientes con artritis reumatoide se identifican 250 pacientes tratados con biológicos, de los que 82 comienzan a reducir dosis del tratamiento. Se espera un 30% de mantenimiento de la remisión clínica al año de comenzar la reducción de dosis, y se considera una imprecisión máxima del 5% y un nivel de confianza del 95%, resultando necesario estudiar un mínimo de 67 pacientes de los 82 que reducen dosis.

5.6 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó una exploración de la base de datos para identificar errores y caracterizar diferencias, procediéndose después a la descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o con medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. La comparación de variables cuantitativas entre dos subgrupos de pacientes se realizó aplicando la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann Whitney en caso de no normalidad de las distribuciones. Las diferencias significativas de medias o medianas se cuantificaron con intervalos de confianza al 95% y se realizaron diagramas de cajas y bigotes que acompañaron a las comparaciones de las distribuciones. Para investigar asociaciones entre variables cualitativas independientes se realizaron tablas de contingencia y se utilizó el test Chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de



Montecarlo y prueba exacta. Los cambios producidos en la evolución anual de la presencia de remisión del objetivo terapéutico durante cinco años se analizaron aplicando la prueba Q de Cochran. El cambio producido de un año al siguiente en esa remisión se estudió aplicando el test de McNemar. Dicha remisión se trabajó considerando los puntos de corte 3,2 y 2,6 para DAS28. Por último, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier que analizaron el tiempo hasta la finalización de la reducción del tratamiento y se comparó la supervivencia según sexo, FR o ACPA mediante el test Log-rank.

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el software estadístico IBM SPSS 25.0.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



6 RESULTADOS

6.1 Características de los pacientes

La muestra basal está formada por 82 pacientes, de los que el 72% eran mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 42 años (33-50) y una mediana de duración de la enfermedad en el momento de inicio del tratamiento biológico de 6,6 años (3,2-12,3) (Ver tabla 8). Todos los pacientes eran de raza caucásica.

Tabla 8. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes

Mujer, n (%)	59 (72)
Edad actual (años), mediana	64 (54,8-70,3) * Mín/máx: 19/87
Edad al diagnóstico (años), mediana	42 (33,0-50,0) * Mín/máx: 4/64
Duración de la AR (años), media \pm DS	20,32 \pm 6,26
FR, n (%)	61 (74,4)
ACPA, n (%)	49 (62)
Erosiones, n (%)	40 (51,3)
Síndrome seco, n (%)	4 (7,7)
Neumopatía intersticial, n (%)	3 (3,6)
Vasculitis reumatoide, n (%)	0 (0)
Prótesis articulares, n (%)	3 (3,6)
Edad al inicio de biológico (años), mediana	51,5 (41,25-59,50) * Mín/máx: 10/77
Duración enfermedad al inicio de biológico (años), mediana	6,6 (3,16-12,33) * Mín/máx: 0/25
Edad al 1º descenso de dosis de biológico (años), mediana	55,5 (47,0-64,0) * Mín/máx: 11/78
Duración tratamiento biológico a dosis plena (años), mediana	2,87 (1,69-6,06) * Mín/máx 0,3/15,3
Duración tratamiento biológico a dosis reducidas (años), media \pm DS	7,92 \pm 2,58
DAS28 al inicio del tratamiento biológico, media \pm DS	5,44 \pm 1,14
DAS28 al inicio de la reducción de biológico, media \pm DS	2,12 \pm 0,61
PCR al iniciar reducción dosis biológico, mediana	2,4 (0,8-4,5) * Mín/máx: 0/35
VSG al iniciar reducción dosis biológico, mediana	8 (2,5-13,5) * Mín/máx: 0/28

*Distribución asimétrica



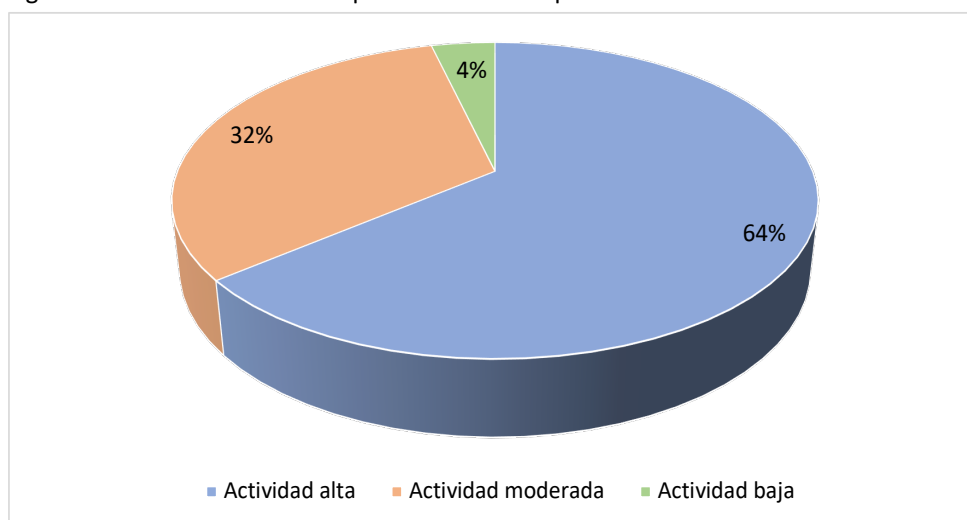
En relación con las características inmunológicas, la mayoría de los pacientes presentaban anticuerpos asociados a la AR: el 74,4% eran FR positivo y el 62% ACPA positivo. Más de la mitad de los pacientes, un 54,8%, presentaban simultáneamente tanto FR como ACPA.

Un 14,9% de los pacientes presentaban alguna complicación de la AR en el momento de iniciar la reducción de dosis de biológico, siendo la más frecuente el síndrome seco, en un 7,7%, seguido por fibrosis pulmonar y prótesis articulares, cada una presente en el 3,6% de los pacientes.

Las formas erosivas de la enfermedad estaban presentes en el 51,3% de la muestra.

La actividad de la AR en relación a la media del DAS28 al inicio del tratamiento biológico (actividad basal) era de $5,44 \pm 1,14$. La mayoría de los pacientes, un 64,1%, presentaban alta actividad, un 32,1% tenía actividad moderada y sólo el 3,8% de los sujetos tenían baja actividad. No se documentaron pacientes en remisión clínica.

Figura 6. Actividad basal de los pacientes medida por DAS28



Se recogieron factores de riesgo cardiovascular, encontrando que el 50,6% de los pacientes presentaban dislipemia, el 43,9% hipertensión y el 12,2% diabetes. La presencia o ausencia de tabaquismo estaba registrado sólo en un 14% de historias clínicas, entre las que se encontraron un 50% de fumadores activos.

El 72,8% de los pacientes disponían de una radiografía basal de manos, entendiendo como tal aquella que se hubiera realizado en un intervalo máximo de ± 2 años con respecto al momento en que inician la reducción de dosis.



6.2 Tratamientos previos y al inicio del estudio

Con respecto a la terapia previa que habían recibido los pacientes, la mayoría, un 98,7%, había realizado tratamiento con al menos un FAME sintético antes de iniciar el tratamiento biológico, siendo metotrexato el usado mayoritariamente (98,8%), seguido por sulfasalazina (40,2%) y leflunomida (36,6%); una pequeña proporción de pacientes había recibido previamente sales de oro (4,9%) o ciclosporina A (3,6%). Un 74% de pacientes recibieron dos o más FAMES previamente al tratamiento biológico (tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento previo al inicio de la terapia biológica

		N	Porcentaje
Número de FAMES previos	0	1	1,2%
	1	20	24,4%
	2	30	36,6%
	3	24	29,3%
	4	6	7,3%
	5	1	1,2%
Metotrexato		81	98,8%
Leflunomida		30	36,6%
Hidroxicloroquina		13	15,9%
Sulfasalazina		33	40,2%
Azatioprina		2	2,4%
Sales de oro		4	4,9%
Ciclosporina A		3	3,7%

En la tabla 10 se recoge la información referente al tratamiento que realizaban los pacientes en el momento de iniciar la reducción de dosis de biológico.

Al comenzar la reducción de dosis de biológico, 74 pacientes (90,2%) realizaban tratamiento basal con uno o más FAMES. Ocho pacientes no recibían FAMES, de ellos, 7 pacientes lo habían suspendido con anterioridad por intolerancia.

De la muestra total, 17% de los pacientes tomaba simultáneamente dos FAMES. De estos pacientes, metotrexato formaba parte de la combinación terapéutica en el 82%. En cuanto a los pacientes con FAMES en monoterapia (73,2%), metotrexato representaba la opción mayoritaria, en un 75% de ellos.



Tabla 10. Tratamiento al inicio de la reducción de dosis

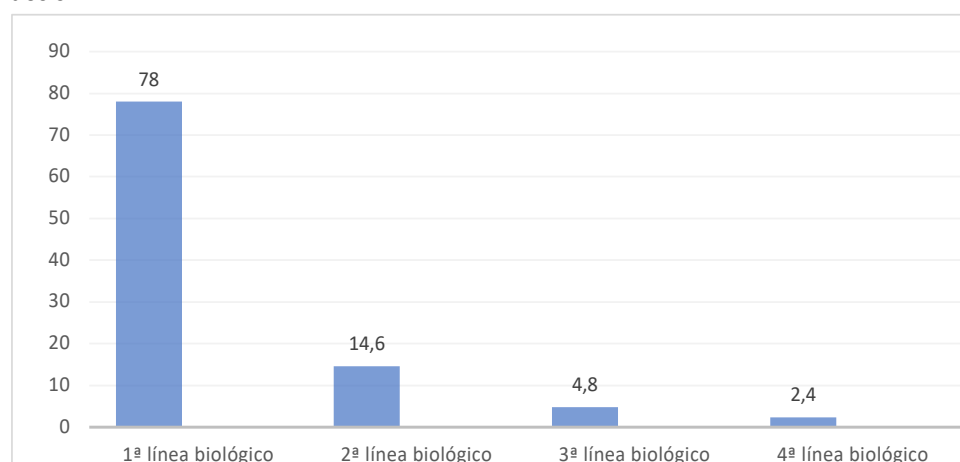
			N	Porcentaje
Sin FAMEs			8	9,8%
FAMEs	Monoterapia FAMEs	Metotrexato	45	54,9%
		Leflunomida	8	9,8%
		Hidroxicloroquina	5	6,1%
		Sulfasalazina	1	1,2%
		Azatioprina	1	1,2%
	Terapia combinada	Con metotrexato	11	13,3%
		Sin metotrexato	3	3,6%
Corticoides*	No		43	52,4%
	Si	< 5 mg	11	28,2%
		5 mg	20	51,3%
		> 5 < 7,5 mg	5	12,8%
		7,5 – 10 mg	2	5,1%
		> 10 – 15 mg	1	2,6%

* Dosis de corticoides expresada en mg de prednisona / día o equivalente.

Un 47,6% de los pacientes estaba recibiendo corticoides en el momento de iniciar la reducción de dosis de biológico, siendo la dosis menor a 7,5 mg de prednisona al día, o dosis equivalente de deflazacor, en el 92,3% de los casos (ver tabla 10). Un 7,7% de los pacientes con corticoides basales tenían dosis de 7,5 mg/día o superiores.

La información referente al tratamiento biológico se recoge en las siguientes figuras.

Figura 7. Porcentaje de pacientes en cada línea de biológico al iniciar la reducción de dosis



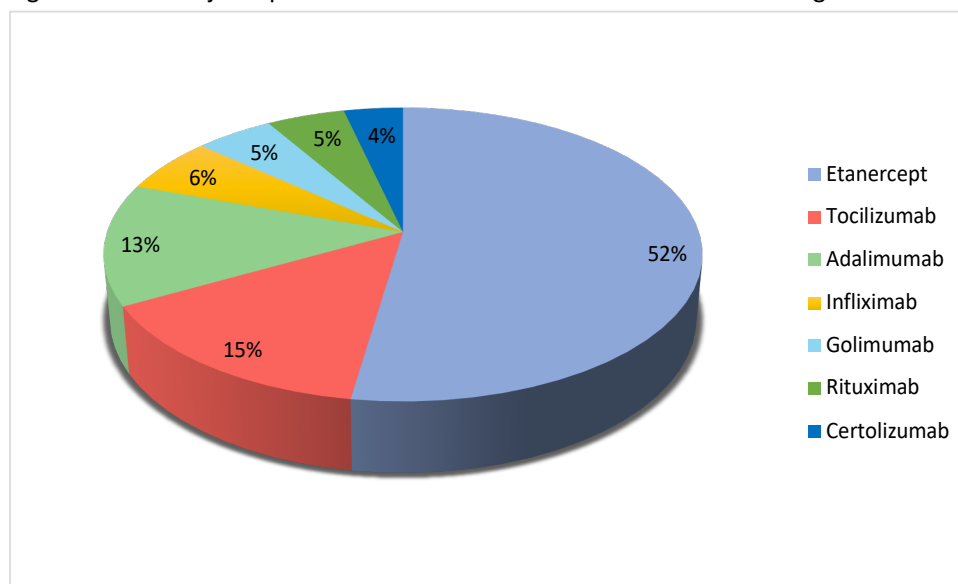
Se observó que un 78% de los casos se encontraban en primer escalón de biológico, frente a un 22% que pacientes que ya había recibido previamente al menos un tratamiento biológico previo.

En el grupo no naïve, el biológico empleado en primer lugar fue etanercept en un 39%, seguido por adalimumab en un 26% e infliximab en un 17%. El motivo de interrupción del biológico anterior fue la pérdida de eficacia en el 95,4% de pacientes.

En cuanto a la distribución de agentes biológicos al inicio del estudio, etanercept era el mayoritario, con un 52,4% del total, seguido por tocilizumab con un 14,6% y adalimumab con un 13,4% (ver figura 8). El resto de opciones representan porcentajes inferiores al 10%.

No se identificaron pacientes con abatacept ni sarilumab que fueran sometidos a la reducción de dosis.

Figura 8. Porcentaje de pacientes en tratamiento con cada fármaco biológico.



Las características de los pacientes en cada grupo de tratamiento se recogen en la tabla 11. En la mayoría de los grupos se comprobó predominio de sexo femenino y de pacientes naïve a biológico. En el grupo de rituximab todos los pacientes habían recibido un tratamiento biológico anterior. En todos los grupos, los pacientes con FR eran más frecuentes. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.



Tabla 11. Características demográficas y clínicas de los pacientes según el biológico

	ADA n 11	CTZ n 3	ETN n 43	GLM n 4	IF n 5	RTX n 4	TCZ n 12
Mujer, n (%)	5 (45)	2 (66,6)	32 (74,4)	2 (50)	3 (60)	3 (75)	11 (91,6)
FR, n (%)	6 (54,5)	2 (66,6)	31 (72)	4 (100)	5 (100)	3 (75)	10 (83)
ACPA, n (%)	3/10 (30)	3 (100)	26/41 (63)	4 (100)	2 (40)	3 (75)	8 (61,5)
Erosiones, n (%)	4/9 (44,4)	2 (66,6)	25/42 (59)	0 (0)	3/4 (75)	3 (75)	2 (15)
Complicac. AR, n (%)	2 (18)	1 (33,3)	6 (14)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	3 (25)
Naive biológico, n (%)	11 (100)	3 (100)	37 (86)	4 (100)	5 (100)	0 (0)	4 (33,3)

ADA: Adalimumab; CTZ: certolizumab; ETN: etanercept; GLM: golimumab; IF: infliximab; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab

6.3 Efectividad a los 12 meses de iniciar la reducción de dosis

Se evaluó la efectividad de la estrategia de reducción de dosis a los 6 y 12 meses tras el primer descenso de dosis de biológico, en base a la actividad de la AR medida por DAS28. Esta información se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Actividad de la AR a los 6 y 12 meses de la primera reducción de dosis.

Actividad AR (DAS28)	6 meses	12 meses
Remisión clínica n (%)	38 (55,1)	33 (42,85)
Baja actividad n (%)	13 (18,8)	24 (31,2)
Moderada actividad n (%)	17 (24,6)	17 (22,1)
Alta actividad n (%)	1 (1,4)	3 (3,8)

El objetivo terapéutico cumplido se definió en base a un DAS28 menor o igual a 2,6 (remisión), o en su defecto, menor o igual a 3,2 (baja actividad). De este modo, a los 12 meses de iniciar la reducción de biológico, el 74% de los pacientes mantuvieron un valor de DAS28 igual o inferior a 3,2 (baja actividad o remisión), frente a un 26% que mostraban DAS28 superior a 3,2 (actividad moderada o alta). El 42,8% de los pacientes mantenían el estado de remisión clínica ($DAS28 \leq 2,6$) a los 12 meses: media DAS28 1,97 (IC 95% 1,79-2,15). Se puede comprobar como, de los 6 a los 12 meses tras la reducción de biológico, el porcentaje de pacientes con baja actividad aumenta un 12% en detrimento del porcentaje de pacientes en remisión clínica. Los porcentajes de pacientes con actividad moderada o alta se mantuvieron estables en este periodo.



Es importante aclarar que, de los 82 pacientes de la muestra, cuatro retoman las dosis originales del biológico antes de los 12 meses (entre 6-8 meses) por empeoramiento clínico. A efectos de resultados, estos pacientes han sido incluidos en los apartados de actividad moderada o alta según DAS28 en la evaluación a los 12 meses. Por el contrario, tres pacientes realizan un nuevo descenso de dosis entre los 6 y los 8 meses tras la primera reducción, encontrándose los tres en este momento en remisión clínica, con un valor medio de DA28 de 1,24.

Los resultados referentes a la actividad de la AR al año de iniciar el descenso de biológico en función del tipo de biológico, se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 13. Actividad de la AR en función del tipo de biológico

	Remisión clínica	Actividad baja	Actividad moderada o alta
Adalimumab n (%)	8 (72,7)	1 (9,1)	2 (18,1)
Certolizumab n (%)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,70)
Etanercept n (%)	13 (32,5)	15 (37,5)	12 (30)
Golimumab n (%)	2 (50)	1 (25)	1 (25)
Infliximab n (%)	2 (40)	1 (20)	2 (40)
Rituximab n (%)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Tocilizumab n (%)	7 (70)	3 (30)	0 (0)

De entre los distintos biológicos, 9 de los 11 pacientes con adalimumab y 10 de los 10 pacientes con tocilizumab mantuvieron buena respuesta (baja actividad o remisión clínica) a los 12 meses. En el caso del tratamiento mayoritario, etanercept, 28 de los 40 pacientes mantienen el objetivo de buena respuesta. Para golimumab y rituximab esta proporción fue 3 de 4 pacientes y para infliximab 3 de 5 pacientes. En cuanto al biológico menos frecuente, 1 de 3 pacientes con certolizumab mantuvieron el objetivo terapéutico de DAS28 \leq 3,2 a los 12 meses.

Al analizar exclusivamente el mantenimiento de la remisión clínica, la proporción más alta de pacientes la consiguió adalimumab con un 72,7%; para etanercept este porcentaje es inferior, un 32,5%, pero en todo caso por encima del 30% que se contempló en la hipótesis del estudio. Ningún paciente con certolizumab mantuvo remisión clínica a los 12 meses de la reducción. En el caso del resto de biológicos, la proporción de pacientes en remisión queda por encima del 30%, salvo en el caso de rituximab, con un 25%, pero es necesario tener presente que, el volumen de pacientes con certolizumab, golimumab, infliximab y rituximab fue más reducido.



6.4 Efectividad tras sucesivas reducciones de dosis de biológico

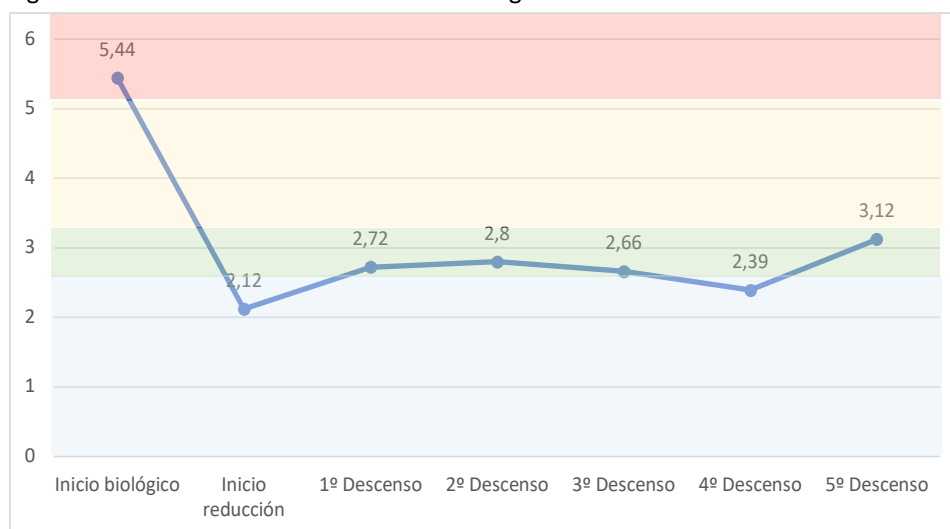
La actividad de la AR expresada en función de la media del DAS28 desde el inicio del biológico hasta el quinto descenso de dosis se recoge en la siguiente tabla. Los valores del 1º al 5º descenso corresponden a la actividad de la enfermedad 12 meses tras cada reducción de dosis

Tabla 14. Actividad de la AR según valor medio de DAS28

	Inicio biológico	Inicio reducción	1º Descenso	2º Descenso	3º Descenso	4º Descenso	5º Descenso
DAS28 media± DS	5,44 ± 1,14	2,12 ± 0,61	2,72 ± 0,94	2,80 ± 0,98	2,66 ± 1,11	2,39 ± 0,68	3,12 ± 1,34

La representación gráfica de estos valores se recoge en la figura 9

Figura 9. Evolución de la actividad de la AR según media del DAS28



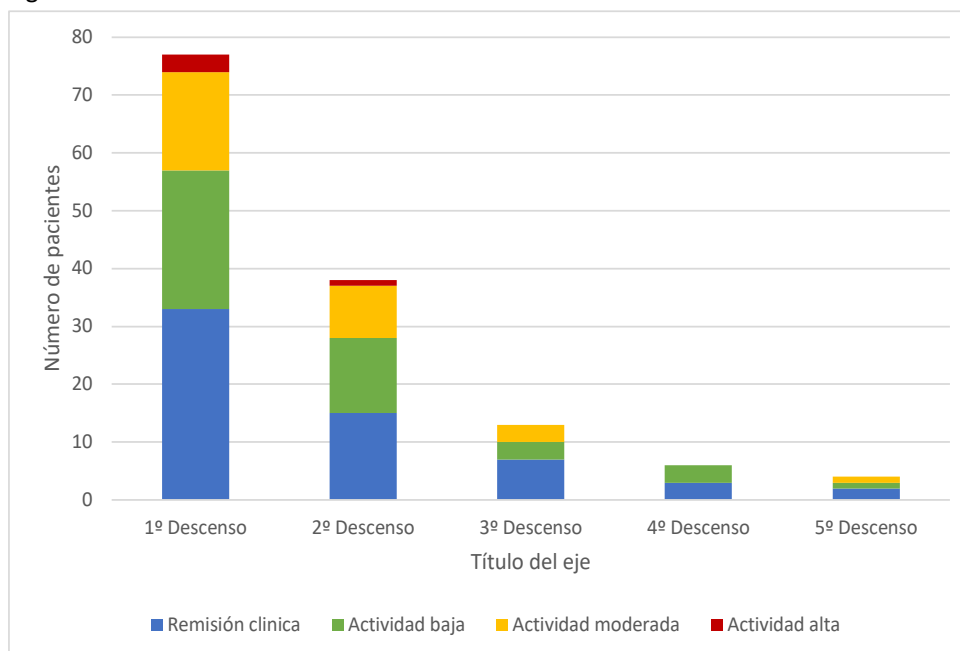
En el gráfico, el área con fondo azul representa valores de DAS28 correspondientes a remisión clínica, el área verde baja actividad de la enfermedad, el área amarilla actividad moderada y el área roja actividad alta.

Se observa una caída brusca en el valor medio de DAS28 desde el inicio del biológico al inicio de la reducción de dosis, momento en que la media del DAS28 está en rango de remisión clínica. Posteriormente, en los sucesivos descensos de dosis, la media de DAS28 permanece estable en rango de baja actividad, salvo en el cuarto descenso en que vuelve a caer a valores de remisión clínica, para a continuación, tras el quinto descenso de dosis, ascender a un valor medio de 3,12 (baja actividad).



En la Figura 10 se recoge la distribución de pacientes en función de la actividad de la AR.

Figura 10. Actividad de la enfermedad evaluada 12 meses tras cada reducción de dosis



El número de pacientes que progresó en la estrategia de reducción de dosis de tratamiento biológico era progresivamente menor en cada descenso de dosis. El porcentaje de pacientes que mantuvieron dosis reducida de biológico a lo largo del seguimiento, fue de 63,4% frente a un 36,6% que retomaron las dosis originales de cada fármaco. El tiempo de seguimiento de los pacientes de la muestra fue $20,28 \pm 6,26$ años.

Los valores exactos en cuanto a número y porcentaje de pacientes según actividad de la enfermedad (DAS28) para cada reducción de dosis se recogen en la siguiente tabla.

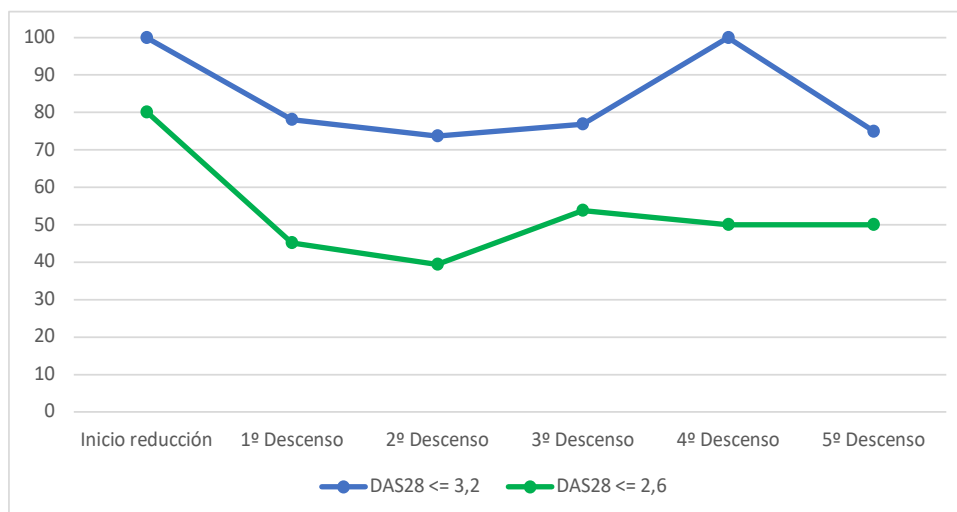
Tabla 15. Actividad de la enfermedad evaluada 12 meses tras cada descenso de dosis.

	1º descenso	2º descenso	3º descenso	4º descenso	5º descenso
Número pacientes	77	38	13	6	4
Remisión clínica n (%)	33 (42,85)	15 (39,5)	7 (53,8)	3 (50)	2 (50)
Baja actividad n (%)	24 (31,2)	13 (34,2)	3 (23,1)	3 (50)	1 (25)
Moderada actividad n (%)	17 (22,1)	9 (23,7)	3 (23,1)	0	1 (25)
Alta actividad n (%)	3 (3,8)	1 (2,6)	0	0	0



Entre 6 y 8 meses tras el segundo descenso de dosis, 6 pacientes realizaron una nueva bajada de dosis, por mantenerse en este momento en remisión clínica, con un valor medio de DAS28 de 1,70. Al no haber completado 12 meses con la dosis de la segunda reducción, estos pacientes no se han contemplado en los resultados de la tabla 15.

Figura 11. Porcentaje de pacientes con baja actividad y remisión clínica tras cada descenso de dosis.



El porcentaje de pacientes que conservaron una actividad clínica aceptable (DAS28 igual o inferior a 3,2) se mantuvo por encima del 70% y el de pacientes en remisión clínica (DAS28 igual o inferior a 2,6) por encima del 30% a lo largo de las sucesivas reducciones de dosis de biológico (figura 11). Estos valores se modificaron poco a lo largo del tiempo y la tendencia observada es que se mantuvo el porcentaje de respuesta en cada descenso de dosis, sin alcanzarse significación estadística, probablemente por falta de muestra.

Los valores referentes a las últimas reducciones de dosis, cuarta y quinta sobre todo, han de ser interpretados con precaución, al disminuir progresivamente el número de pacientes. Debe tenerse en cuenta que los pacientes que avanzan en la estrategia de reducción de dosis, son pacientes respondedores fundamentalmente.

En la siguiente tabla se recoge el tiempo medio transcurrido entre cada descenso de dosis y el siguiente.



Tabla 16. Tiempo medio entre cada descenso de dosis

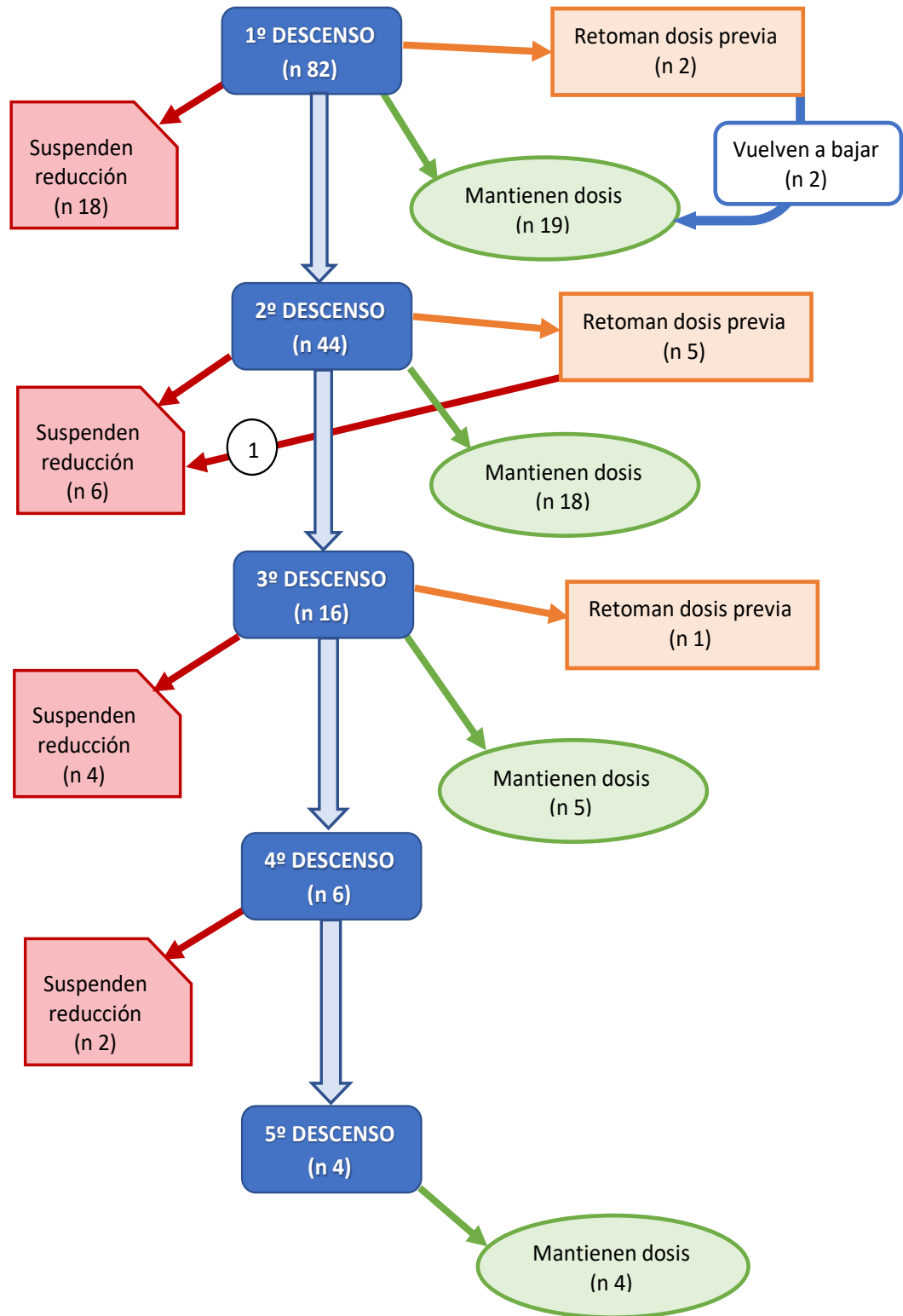
	Mediana	P 25-75	Min-Max
Entre 1º y 2º descenso, meses	22,64	12,04-37,37	3,19-114,73
Entre 2º y 3º descenso, meses	16,44	5,90-21,90	2,99-142,75
Entre 3º y 4º descenso, meses	12,84	7,08-29,16	5,04-34,44
Entre 4º y 5º descenso, meses	14,67	10,84-20,57	10,58-21,52

El valor de la mediana oscila entre los 12 y los 22 meses

El modo en que los pacientes se distribuyen tras cada reducción de dosis se recoge en la figura 12. Se puede observar como tras cada descenso, una proporción de pacientes vuelven a reducir la dosis pasando al siguiente escalón de reducción (en azul), otros mantienen esta dosis reducida a lo largo del seguimiento (en verde), otros retoman la dosis anterior por actividad de la AR (en naranja) y, por último, existe un porcentaje de pacientes en los que fracasa la estrategia de reducción de dosis, recuperando definitivamente las dosis originales recogidas en ficha técnica para cada biológico (en rojo).



Figura 12. Distribución de pacientes a lo largo de los sucesivos descensos de dosis de biológico



De los pacientes con objetivo terapéutico cumplido a los 12 meses del primer descenso de dosis, que realizaron una segunda bajada de dosis, el 78,6% mantuvo DAS28 igual o inferior a 3,2 a los 12 meses de la segunda reducción de dosis, frente al 21,4% que presentaron actividad moderada o alta. A su vez, de los pacientes con objetivo terapéutico cumplido a los 12 meses del segundo descenso de dosis, que realizaron una tercera bajada de dosis, el 71.4% mantuvieron DAS28 igual o inferior a 3,2 a los 12 meses, frente al 28,6%. Luego el objetivo terapéutico de retención de baja actividad de la AR se mantiene en las tres primeras bajadas en torno a un 75% (ver figura 11).

Al realizar el mismo análisis atendiendo a un DAS28 igual o menor a 2,6 (remisión clínica), se obtuvo que de los pacientes que mantienen remisión clínica a los 12 meses del primer descenso de dosis, que realizaron una segunda bajada de dosis, el 33,3% mantuvo DAS28 igual o inferior a 2,6 a los 12 meses de la segunda reducción de dosis. Del mismo modo, de los pacientes que mantienen remisión clínica a los 12 meses del segundo descenso de dosis, que realizaron una tercera bajada de dosis, el 50% mantuvo DAS28 igual o inferior a 2,6 a los 12 meses. Así, el objetivo terapéutico de retención de la remisión clínica se mantiene en las 3 primeras bajadas en torno a un 40% (figura 11).

No se encontró asociación entre el objetivo terapéutico cumplido tras la primera bajada de dosis y la segunda, es decir, que el mantenimiento de la buena respuesta tras el primer descenso, no parece predecir la buena respuesta tras el segundo descenso. El mismo resultado se obtuvo al analizar el objetivo terapéutico cumplido tras la segunda y la tercera bajada de dosis. Más allá del tercer descenso de dosis no se pudo estudiar esta asociación por el reducido número de pacientes.

Una pequeña proporción de pacientes, retoma la dosis anterior al descenso tras cada bajada de dosis (ver figura 12). Esto ocurre en 2 pacientes tras el primer descenso, en 5 pacientes tras el segundo descenso y en 1 paciente tras el tercer descenso. En la siguiente tabla se detalla la información al respecto.

Tabla 17. Pacientes que retoman la dosis previa del biológico tras cada descenso

	N	Tiempo tras el descenso en cada paciente (meses)	Porcentaje pacientes con DAS28 ≤ 3,2 tras 12 meses de retomar dosis previa	Porcentaje de pacientes que vuelven a bajar dosis
Tras 1º descenso	2	13, 19	100%	100%
Tras 2º descenso	5	2, 5, 20, 26, 28	80%	0%
Tras 3º descenso	1	7	0%	0%



6.5 Modificación del tratamiento de fondo tras iniciar la estrategia de reducción de dosis de biológico.

De los pacientes que realizaban tratamiento corticoideo basalmente, el 91,9% suspende los corticoides durante el seguimiento.

Veintinueve de 74 pacientes (39,2%) con FAMEs basales, suspenden al menos un FAMEs tras iniciar el descenso de dosis de biológico. La distribución de estos pacientes se recoge en la siguiente tabla.

Tabla 18. Modificación del tratamiento con FAMEs durante el seguimiento

Mantienen FAMEs n (%)		45 (60,8)
Suspenden FAMEs n (%)	Monoterapia FAMEs	17 (22,9)
	Terapia combinada FAMEs, suspende 1 FAME	10 (13,5)
	Terapia combinada FAMEs, suspende 2 FAME	2 (2,7)

De los pacientes que suspenden un FAMEs encontrándose en monoterapia de FAMEs, el retirado con más frecuencia fue metotrexato (41,4%), seguido por sulfasalazina (20,7%) y leflunomida (17,2%).

El motivo de la retirada de FAMEs durante el seguimiento fue: remisión de la enfermedad en el 50% de casos, seguido por reacción adversa clínica o analítica (23,3%), intolerancia (13,3%), aparición de neumopatía intersticial (6,7 %) y empeoramiento clínico (3,3%).

6.6 Modificación de tratamiento biológico tras iniciar la estrategia de reducción de dosis de biológico

Durante el seguimiento, se identifican 31 pacientes (37,8%) que interrumpieron el tratamiento biológico de estudio. Quince de estos pacientes inician otro FAME biológico o FAME sintético dirigido durante el seguimiento, siendo el más frecuente rituximab (ver tabla 19).

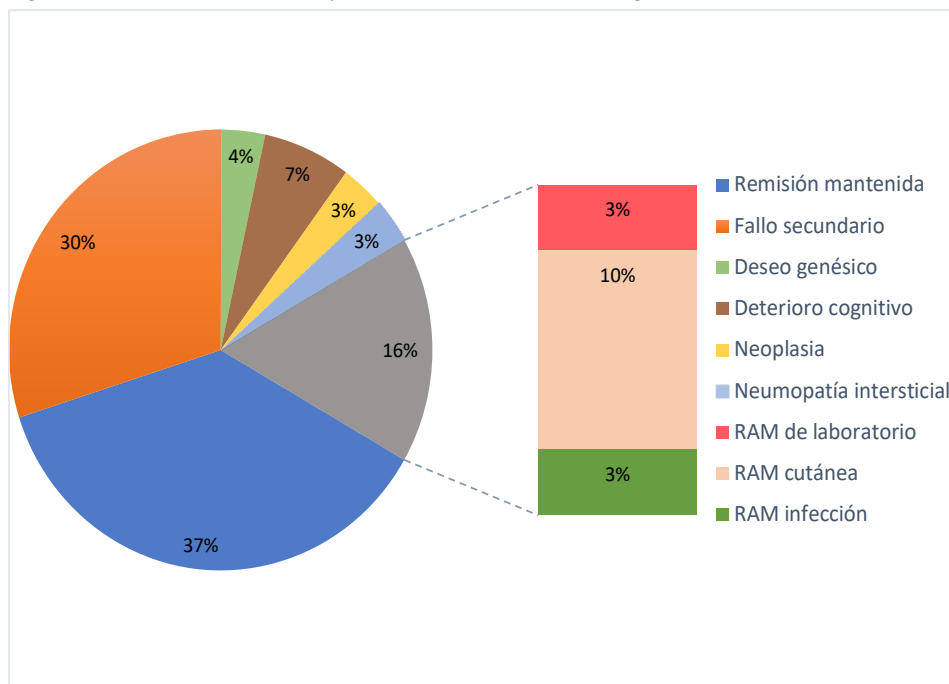
Tabla 19. Nuevos FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos en los pacientes que interrumpen el biológico de estudio

	Nuevo FAMEb / FAMEsd	n (%)
Inicia nuevo biológico	Rituximab	9 (60)
	Etanercept	2 (13,3)
	Abatacept	2 (13,3)
	Adalimumab	1 (6,7)
Inicia inhibidor JAK	Baricitinib	1 (6,7)



Las razones para la suspensión del biológico fueron variadas, desde remisión clínica mantenida, hasta aparición de comorbilidades como deterioro cognitivo (ver figura 13).

Figura 13. Motivos de interrupción del tratamiento biológico



Los motivos más frecuentes para suspender el tratamiento biológico fueron: la remisión clínica mantenida (36,7%), seguida por la reactivación de la AR por fallo secundario del biológico (30%), y a continuación las reacciones adversas que se relacionaron directamente con el fármaco (16,6%), entre las que encontramos anomalías de laboratorio, reacciones cutáneas en el sitio de punción e infecciones. En un 7% de los casos (2 pacientes), la medicación se retiró por deterioro cognitivo avanzado, y en un 3,3% (1 caso) por progresión de una neumopatía intersticial previa.

Los 11 pacientes que interrumpieron el tratamiento biológico por remisión clínica presentaban las siguientes características: 6 eran mujeres, 8 tenían FR positivo, 5 ACPA positivo y 4 tenían enfermedad erosiva. Con respecto al tratamiento, en la mayoría, 10 de 11, se trataba del primer escalón de biológico y en cuanto al fármaco, el más frecuente fue etanercept, en 5 pacientes, seguido por adalimumab en 3 pacientes, infliximab en 2 pacientes y por último tocilizumab en 1 paciente.

La mayoría, 7 de los 11 pacientes, suspendió el biológico tras el 3º descenso de dosis, 2 pacientes lo suspendieron tras el 2º descenso y otros 2 tras el 5º descenso. La duración media del tratamiento biológico fue $8,80 \pm 2,96$ años mientras que la duración media del tratamiento a dosis plena fue $5,01 \pm 3,01$ años.



6.7 Predictores de buena respuesta a la estrategia de reducción de dosis

Con el objetivo de identificar predictores de mantenimiento de la remisión clínica, o en su defecto, de baja actividad de la enfermedad a los 12 meses de iniciar la reducción del tratamiento biológico, que nos permitiesen definir un perfil clínico de paciente idóneo para incluir en una estrategia terapéutica de reducción de dosis, se estudió una posible asociación entre la variable “objetivo terapéutico cumplido” a los 12 meses de iniciar la reducción de biológico y las variables secundarias. Dado que el mantenimiento de la buena respuesta se define en base a un DAS28 menor o igual a 3,2 (baja actividad y remisión) y de forma más estricta, menor o igual a 2,6 (remisión clínica), se utilizaron estos dos puntos de corte para la actividad de la AR medida por DAS28.

En la siguiente tabla se puede encontrar el valor de las medidas de tendencia central para las variables numéricas para el punto de corte de DAS28 en $\leq 3,2$.

Tabla 20. Medidas de tendencia central para variables numéricas según actividad de AR (punto de corte 3,2) a los 12 meses de iniciar la reducción

	Actividad AR a los 12 meses	Media	Desv .	Mínimo	Máximo	Percentiles			p
						25	mediana	75	
Edad diagnóstico AR (años)	DAS28 $\leq 3,2$	41,80	13,36	10	64	33,50	42,00	51,75	NS
	DAS28 $> 3,2$	44,19	10,06	26	59	35,00	47,50	50,00	
Tiempo desde diagnóstico AR a inicio de biológico (meses)	DAS28 $\leq 3,2$			2	303	34,00	84,00	143,00	NS
	DAS28 $> 3,2$			3	274	38,50	129,50	177,75	
Tiempo de inicio de biológico a 1º descenso dosis (meses)	DAS28 $\leq 3,2$			3	184	20,25	35,50	82,25	NS
	DAS28 $> 3,2$			3	154	17,00	28,00	70,00	
Número de FAMES.previos	DAS28 $\leq 3,2$	2,21	,96	0	4	1,50	2,00	3,00	NS
	DAS28 $> 3,2$	2,19	1,11	1	5	1,00	2,00	3,00	
Número total de biológicos	DAS28 $\leq 3,2$			1	4	1,00	1,00	1,50	NS
	DAS28 $> 3,2$			1	5	1,00	1,00	2,00	
PCR en 1º descenso de dosis	DAS28 $\leq 3,2$,0	35,0	,750	2,700	4,550	NS
	DAS28 $> 3,2$,9	6,5	1,000	2,400	5,000	
VSG en 1º descenso de dosis	DAS28 $\leq 3,2$			0	28	3,25	8,00	13,75	NS
	DAS28 $> 3,2$			2	18	3,50	12,50	17,50	



De este modo, en el grupo de pacientes que mantuvieron la baja actividad de la enfermedad, a los 12 meses de iniciar la reducción del tratamiento biológico, se observó una tendencia a una menor edad al diagnóstico de la AR, menor edad actual, menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la AR y el inicio del biológico, mayor tiempo transcurrido entre el inicio del biológico y el inicio del descenso de dosis, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológico, sin alcanzar estas diferencias la significación estadística.

También se exploró la posibilidad de asociación entre estas variables y la remisión clínica a los 12 meses de iniciar la reducción de dosis, estableciendo el punto de corte de DAS28 en $\leq 2,6$. En la siguiente tabla se encuentran las medidas de tendencia central para las variables numéricas para el punto de corte de DAS28 en $\leq 2,6$.

Tabla 21. Medidas de tendencia central para variables numéricas según actividad de AR (punto de corte 2,6) a los 12 meses de iniciar la reducción

	Remisión clínica a los 12 meses DAS28 $\leq 2,6$	Media	Desv.	Mínimo	Máximo	Percentiles			P
						25	mediana	75	
Edad diagnóstico AR (años)	Sí	42,91	13,85	16	64	32,75	42,50	54,00	NS
	No	41,88	11,82	10	61	34,75	42,00	50,00	
Tiempo desde diagnóstico AR a inicio de biológico (meses)	Sí			5	303	51,00	81,00	150,00	NS
	No			2	274	28,25	91,00	147,50	
Tiempo de inicio de biológico a 1º descenso dosis (meses)	Sí			3	145	20,00	27,50	81,00	NS
	No			3	184	20,25	37,00	78,25	
Número de FAMES previos	Sí	2,12	,99	0	4	1,00	2,00	3,00	NS
	No	2,28	,99	1	5	2,00	2,00	3,00	
Número total de biológicos	Sí			1	4	1,00	1,00	1,50	NS
	No			1	5	1,00	1,00	2,00	
PCR en 1º descenso de dosis	Sí			,0	35,0	,25	2,40	4,07	NS
	No			,4	12,0	1,08	2,75	5,00	
VSG en 1º descenso de dosis	Sí			0	28	3,00	7,00	13,00	NS
	No			1	26	3,00	11,00	16,00	



Se puede comprobar que el grupo de pacientes que mantuvo la remisión clínica a los 12 meses de iniciar la reducción del tratamiento biológico, presentó una tendencia a un menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la AR y el inicio del biológico, menor tiempo transcurrido entre el inicio del biológico y el inicio del descenso de dosis, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológico, sin alcanzar estas diferencias la significación estadística. La mediana de la edad de diagnóstico de la AR, número de FAMEs previos, número total de biológicos, PCR y VSG al inicio del descenso de dosis fue igual para ambos grupos de pacientes (remisión versus no remisión).

Al estudiar si existía asociación entre la variable principal “objetivo terapéutico cumplido” a los 12 meses de iniciar la reducción de biológico, estableciendo el punto de corte para DAS28 tanto en $\leq 3,2$ (baja actividad) como en $\leq 2,6$ (remisión clínica), y las variables secundarias de tipo categórico, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas para:

- Sexo
- FR
- ACPA
- Presencia de erosiones articulares
- Complicaciones de la AR
- Tipo de tratamiento biológico
- Tipo de FAMEs
- Primera línea de biológico frente a segunda línea o posterior
- Tratamiento basal con corticoides
- Hipertensión
- Diabetes
- Dislipemia
- Tiempo entre el diagnóstico de AR y el inicio del biológico inferior a 2 años
- Tratamiento previo con 2 o más FAMEs frente a un solo FAMEs

A pesar de lo anterior, se encontró una probabilidad de fracaso en la estrategia de reducción de dosis entre un 10 y un 19% mayor en pacientes con FR positivo, ACPA positivo, enfermedad erosiva y complicaciones de AR, tanto al establecer el punto de corte en $\leq 3,2$ (baja actividad y remisión) como en $\leq 2,6$ (remisión clínica).

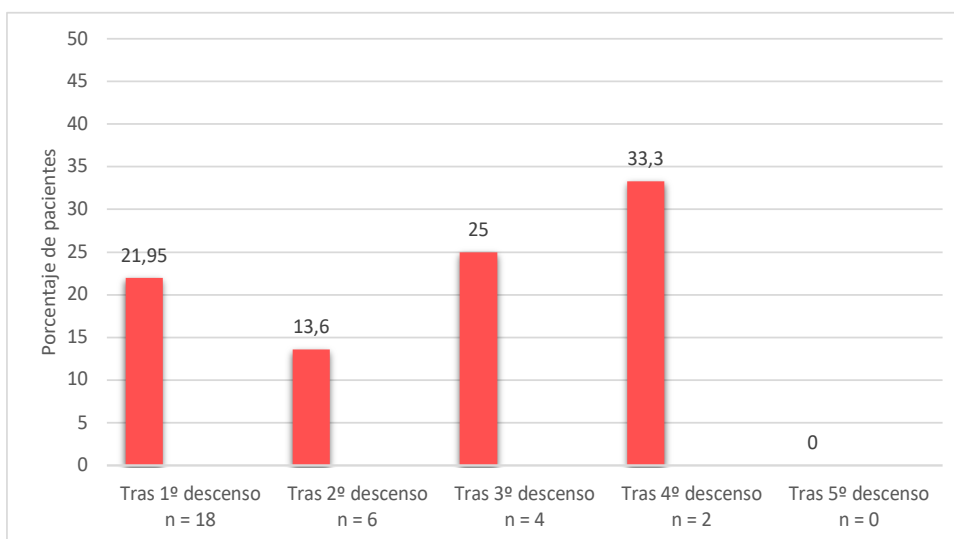
Se estudió también si existía asociación entre la actividad de la AR medida por DAS28 al inicio del tratamiento biológico (actividad baja, moderada o alta) y la actividad por DAS28 a los 12 meses del inicio del descenso de dosis, sin encontrarse asociación para los distintos valores de DAS28 basal.



6.8 Estudio del grupo de pacientes que mantienen la estrategia de reducción de dosis frente al grupo que la abandona

Atendiendo al éxito de la estrategia de reducción de dosis (mantenimiento de dosis reducidas de biológico), o fracaso de la misma (retorno a las dosis originales del fármaco), lo cual estuvo motivado por la actividad de la AR tras la optimización de dosis, se obtuvo que 52 pacientes (63,4%) mantuvieron dosis reducida de biológico a lo largo del seguimiento, frente a 30 pacientes (36,6%) que retomaron las dosis originales de cada fármaco por reactivación de la AR. El porcentaje de pacientes que suspenden la reducción de dosis tras cada descenso de dosis se recoge en la figura 14.

Figura 14. Porcentaje de pacientes que retoma dosis original del fármaco tras cada reducción de dosis



El porcentaje máximo de pacientes que abandonó la reducción de dosis de biológico, fue un tercio de los pacientes, lo que ocurrió tras el 4º descenso de dosis. Se observa que, tras el primer descenso de dosis, el porcentaje de pacientes que retomó la dosis original del biológico tiende a aumentar, a excepción del quinto descenso, tras el cual todos los pacientes quedaron con dosis reducidas. Los valores tras las últimas reducciones de dosis deben interpretarse con prudencia, ya que el número de pacientes que progresó a través de las sucesivas reducciones de dosis fue disminuyendo progresivamente (ver figura 12).

Para la muestra completa de pacientes, la media del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento biológico es de 12,2 años ($\pm 4,37$) y la media del tiempo transcurrido desde el primer descenso de dosis es 7,92 años ($\pm 2,58$). Si separamos los pacientes que mantuvieron dosis reducidas de biológico de los pacientes que retomaron dosis originales de biológico obtenemos los valores de la siguiente tabla.



Tabla 22. Tiempos referentes al tratamiento biológico para dos grupos de pacientes

	Tiempo desde el inicio del biológico (años)	Tiempo desde primer descenso de biológico (años)
Pacientes que mantienen dosis reducidas	11,73 (± 4,52)	7,82 (± 2,86)
Pacientes que abandonan la reducción de dosis	13,04 (± 4,03)	8,09 (± 2,04)

Se observa una tendencia a una mayor duración desde el inicio del biológico y desde la primera reducción de dosis en los pacientes que abandonan la reducción de dosis.

Con el fin de identificar predictores de mala respuesta al descenso progresivo de dosis de biológico, y así definir un perfil clínico de paciente que se debería excluir de una estrategia terapéutica de reducción de dosis, se estudió una posible asociación entre la variable “fin de reducción de dosis” y las variables secundarias.

Tabla 23. Medidas de tendencia central para variables numéricas en función del mantenimiento/suspensión de la reducción de dosis de biológico

	Mantienen dosis reducidas	Media	Desv.	Mínimo	Máximo	Percentiles			p
						25	mediana	75	
Edad diagnóstico AR (años)	si			4	64	35,75	42,00	52,75	NS
	no			16	61	32,00	42,00	48,00	
Duración AR al inicio de biológico (meses)	si			2	235	26,00	93,00	145,00	NS
	no			5	303	60,25	85,50	156,25	
Duración del tratamiento biológico a dosis plenas (meses)	si			3	154	20,00	34,00	72,00	NS
	no			8	184	20,00	41,00	92,00	
Número de FAMES previos	si	2,21	,96	1	5	1,25	2,00	3,00	NS
	no	2,20	1,03	0	4	1,00	2,00	3,00	
Número total de biológicos	si			1	5	1,00	1,00	2,00	NS
	no			1	5	1,00	1,00	2,00	
PCR en 1º descenso de dosis	si			,0	13,4	,40	2,40	3,70	NS
	no			,1	35,0	1,00	2,95	6,90	
VSG en 1º descenso de dosis	si			1	28	4,00	7,00	13,00	NS
	no			0	27	2,00	8,50	15,00	



A la luz de estos datos, en el grupo de pacientes que mantiene dosis reducidas durante el seguimiento del estudio, se observó una tendencia a una mayor duración de la AR al inicio del biológico, mayor duración del tratamiento biológico a dosis plenas, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológico, sin alcanzar estas diferencias la significación estadística. La mediana de la edad al diagnóstico de AR, número de FAMEs previos y número total de biológicos fue igual entre ambos grupos.

Al estudiar si existía asociación entre éxito de la estrategia de reducción de dosis y las variables secundarias de tipo categórico, se obtuvo que los pacientes que se mantienen durante el seguimiento con dosis reducidas, fueron con más frecuencia hombres (65,2% vs 62,7% de mujeres), FR negativo (71,4% vs 60,7% de FR positivo), con enfermedad no erosiva (68,4% vs 57,5% con AR erosiva) y sin factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM y DLP), si bien, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

En cuanto a la presencia de ACPA, se obtuvo que el 76,7% de los pacientes ACPA negativo mantuvieron dosis reducidas de biológico, frente a un 55,1% de pacientes ACPA positivo. Para esta diferencia el valor de p fue 0,06, aproximándose a la significación estadística. Probablemente, con una mayor muestra de pacientes, se alcanzaría una diferencia estadísticamente significativa. El odds ratio para el fracaso de la reducción de dosis en los pacientes ACPA positivo sería 2,67, lo que representaría un riesgo más de dos veces superior de perder la buena respuesta clínica con la estrategia de reducción de dosis.

El 70,7% de los pacientes sin complicaciones de la AR mantuvieron dosis reducidas, frente a un 45,8% de los pacientes con complicaciones de la enfermedad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p 0,045). Se obtuvo un odds ratio de 2,85 (IC 95% 1,068-7,610), es decir, que en los pacientes con complicaciones de la AR el riesgo de perder la buena respuesta clínica con la reducción progresiva de dosis de biológico es casi 3 veces superior al de los pacientes sin complicaciones de la AR.

En lo referente al tratamiento de fondo, el 74,4% los pacientes sin corticoides en el momento de iniciar la reducción de dosis de biológico, mantuvieron dosis reducidas del mismo durante el seguimiento, mientras que este porcentaje descendió a un 51,3% en los pacientes con corticoides, alcanzando esta diferencia significación estadística (p 0,040). El odds ratio para el fracaso de la reducción de dosis en los pacientes con corticoides como tratamiento de fondo fue 2,76, lo que supone un riesgo claramente superior para este subgrupo del estudio.

Por tanto, la ausencia de ACPA, de complicaciones de la AR y, de corticoides al inicio de la reducción de dosis, podrían definir un perfil de paciente más idóneo para la optimización de dosis.



Al analizar la variable “fin de reducción de dosis” en función del tipo de biológico se obtuvieron los resultados recogidos en la siguiente tabla.

Tabla 24. Porcentaje de pacientes que mantienen dosis reducidas según agente biológico

Tipo de biológico	Mantiene dosis reducidas n (%)	Finaliza reducción de dosis n (%)	Total n
Adalimumab	7 (63,6)	4 (36,4)	11
Certolizumab	0 (0)	3 (100)	3
Etanercept	28 (65,1)	15 (34,9)	43
Golimumab	1 (25)	3 (75)	4
Infliximab	4 (80)	1 (20)	5
Rituximab	2 (50)	2 (50)	4
Tocilizumab	10 (83,3)	2 (16,7)	12

Para los tratamientos usados con más frecuencia (etanercept, tocilizumab y adalimumab), el porcentaje de pacientes que se mantuvieron con dosis reducidas a lo largo del seguimiento fue superior al 60%. El resto de grupos de biológicos comprende pocos pacientes y, en ellos, este porcentaje varió entre 0 en el caso de certolizumab y 80% en el caso de infliximab.

Al estudiar la duración de la AR al inicio del tratamiento biológico, estableciendo un punto de corte en 2 años, obtuvimos que el 85,7% de los pacientes que iniciaban biológico antes de transcurridos 2 años del diagnóstico, mantenían dosis reducidas de biológico, frente a un 60% de pacientes con duración de AR igual o superior a los 2 años al inicio del biológico. Esta diferencia no alcanzó significación estadística.

También se analizó el número de FAMES y biológicos empleados antes de iniciar la reducción de dosis, siendo los porcentajes de mantenimiento de dosis reducidas similares entre grupos y sin significación estadística (ver tabla 25).

Tabla 25. Porcentaje de pacientes que mantienen dosis reducidas según FAMES y biológicos previos.

		Mantiene dosis reducidas n (%)	Finaliza reducción de dosis n (%)	p
Número de FAMES previos	< 2	13 (61,9)	8 (38,1)	NS
	≥ 2	39 (63,9)	22 (36,1)	
Número de biológicos previos	< 2	37 (64,9)	20 (35,1)	NS
	≥ 2	15 (60)	10 (40)	

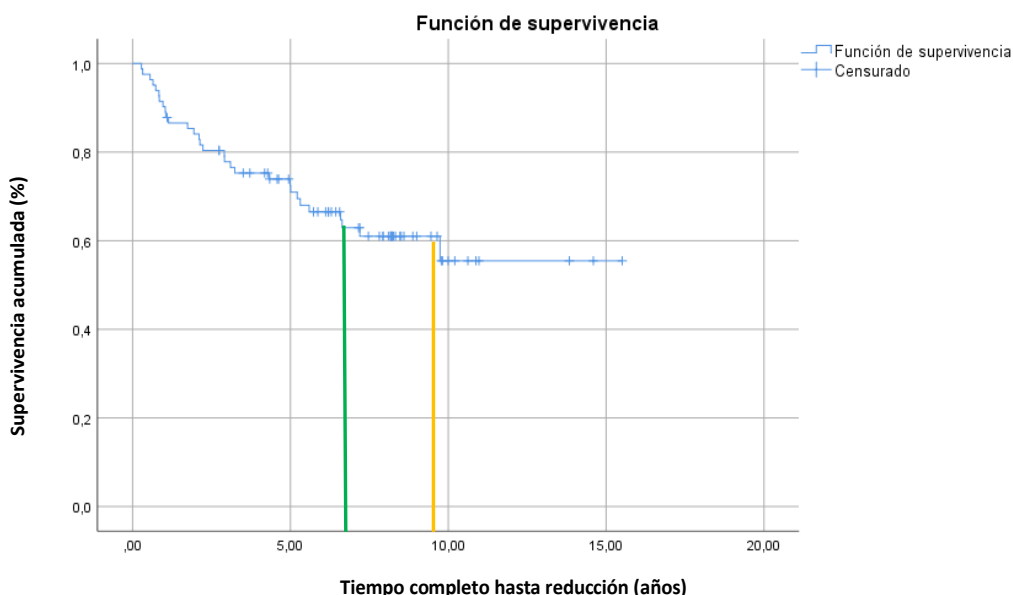


6.9 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas

Se realizó una estimación de la función de supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas en nuestra muestra de pacientes, mediante el método de Kaplan-Meier. La media de supervivencia fue $10,348 \pm 0,754$ años (IC 95% 8,870-11,825). La mediana de supervivencia fue 66,5% años (79%-61%).

En la siguiente figura se representa la probabilidad de supervivencia a lo largo de los años de seguimiento.

Figura 15. Función de supervivencia de dosis reducida de biológico en la muestra global.



Se puede apreciar como la probabilidad de supervivencia cae de forma significativa hasta los 7 años (barra vertical verde). Tras esta caída inicial, la curva de supervivencia se aplana manteniéndose estable en el 60% hasta poco antes de los 10 años (barra vertical amarilla).

Se obtuvo que, al año de iniciar la reducción de dosis, la probabilidad de supervivencia en cuanto al mantenimiento de dosis reducida de biológico fue de 89%, a los 3 años del 76%, a los 5 años del 72% y a los 10 años del 55%.

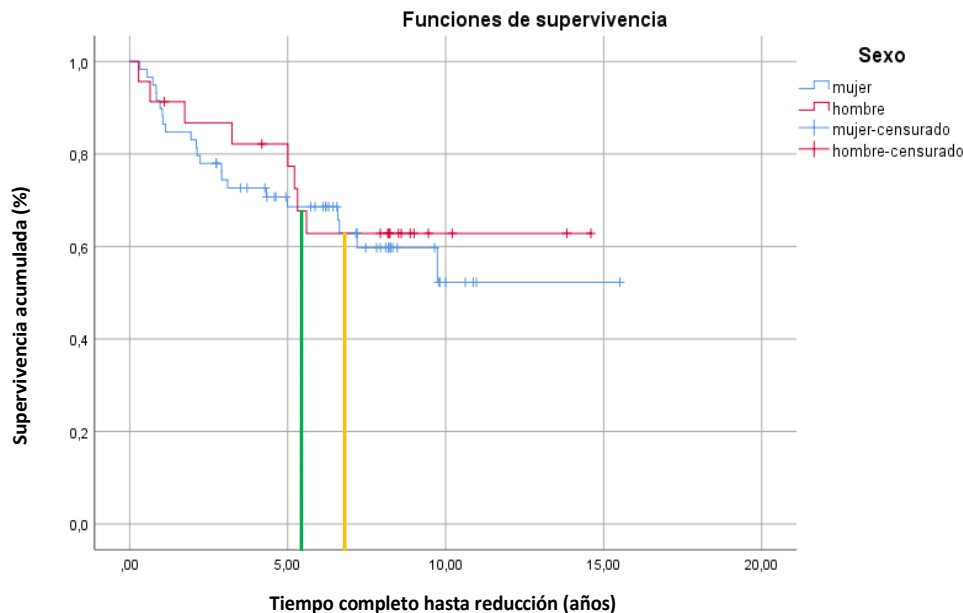
6.9.1 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas según sexo

También se estimó la probabilidad de supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas en función del sexo (figura 16). En nuestra muestra, con un 72% de mujeres, obtuvimos una media de supervivencia muy similar entre sexos: $10,055 \pm 0,916$ años (IC 95% 8,260-11,851) para mujeres y $10,459 \pm 1,185$ años (IC 95% 8,136-12,782) para hombres.



La mediana de supervivencia para mujeres fue 68,6% (78%-59,7%) mientras que para hombres fue 62,8% (82,2%-62,8%).

Figura 16. Función de supervivencia de dosis reducida de biológico según sexo.



Como puede apreciarse, hasta los 5,5 años (barra vertical verde), la curva de supervivencia cae más rápido en mujeres. Entre los 5,5 y los 6,5 años las curvas se invierten de modo que en este período de tiempo la probabilidad de supervivencia es peor en hombres y, a partir de los 6,5 años (barra vertical amarilla), la probabilidad de supervivencia en hombres se mantiene en torno a un 62% mientras que en las mujeres sigue cayendo hasta un 52%. De forma que, globalmente, las mujeres presentaban una menor probabilidad de supervivencia de dosis reducidas que los hombres (tabla 26), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 26. Probabilidad de supervivencia de dosis reducidas por sexo

	Probabilidad de supervivencia (%)			
	Al año	A los 3 años	A los 5 años	A los 10 años
Mujeres	88	74	68	52
Hombres	91	82	77	62

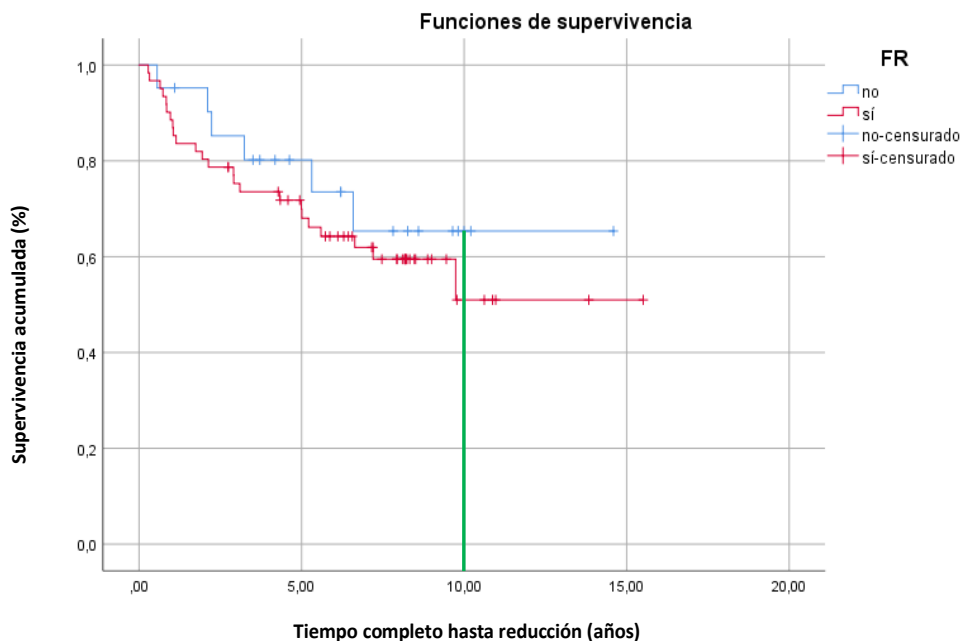
6.9.2 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas según FR

Se realizó una estimación de la función de supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas en función de la presencia o ausencia de factor reumatoide (figura 17).



La mayoría de los pacientes de nuestra muestra, el 74,4%, tenían FR. Se obtuvo una media de supervivencia de $9,911 \pm 0,909$ años (IC 95% 8,129-11,692) para pacientes con FR positivo y $10,836 \pm 1,272$ años (IC 95% 8,342-13,329) para pacientes con FR negativo. La mediana de supervivencia para pacientes FR positivo fue 64,2% (78,7%-59,5%) mientras que para pacientes con FR negativo fue 73,5% (80,2%-65,3%).

Figura 17. Función de supervivencia de dosis reducida de biológico según FR



Se puede apreciar como la probabilidad de supervivencia es inferior en los pacientes con FR positivo a lo largo del seguimiento, siendo esta diferencia más marcada a los 10 años de iniciar la reducción (barra vertical verde). A partir de este punto la probabilidad de supervivencia fue del 50% para los pacientes con FR positivo frente a un 65% en los pacientes sin FR (tabla 27).

Tabla 27. Probabilidad de supervivencia de dosis reducidas según FR

	Probabilidad de supervivencia (%)			
	Al año	A los 3 años	A los 5 años	A los 10 años
FR positivo	88,5	73,6	68	51
FR negativo	95,2	85,2	80,2	65,3

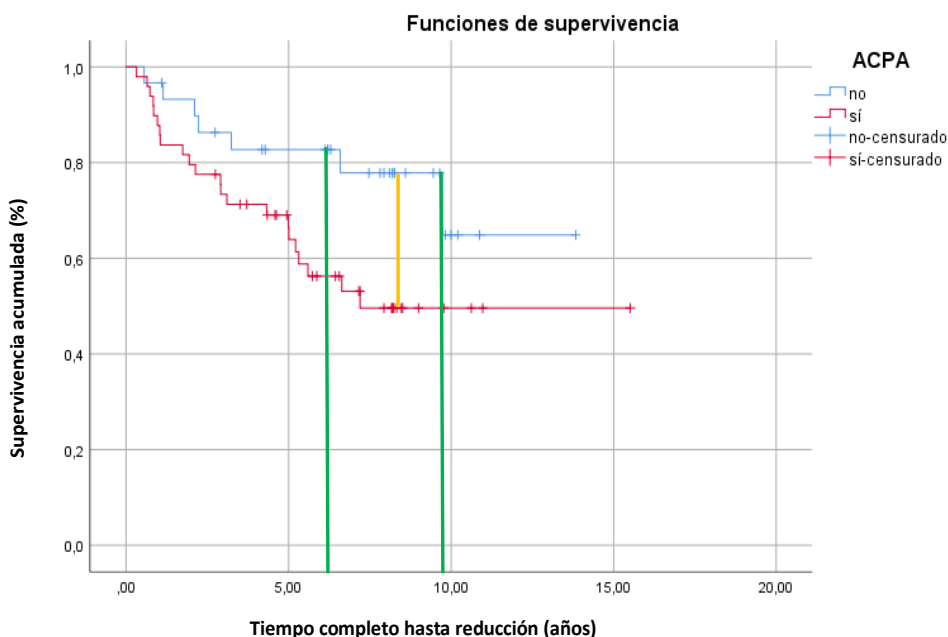
Estos datos reflejan que la probabilidad de supervivencia de dosis reducidas de biológico en pacientes con FR negativo fue superior a la de los pacientes con FR positivo en cada punto del seguimiento. No obstante, esta diferencia no alcanzó significación estadística.



6.9.3 Supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas según ACPA

Al estimar la función de supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas en función de la presencia de ACPA (figura 18) se obtuvo una media de supervivencia de $9,354 \pm 0,960$ años (IC 95% 7,473-11,235) para pacientes ACPA positivo frente a $10,883 \pm 0,960$ años (IC 95% 9,001-12,765) para pacientes ACPA negativo. El 62% de los pacientes de la muestra presentaban ACPA.

Figura 18. Función de supervivencia de dosis reducida de biológico según ACPA



Desde el inicio de la reducción de dosis, la curva de supervivencia es inferior para los pacientes ACPA positivo. Esta diferencia se hace más evidente entre los 6 y los 9,5 años (periodo acotado en el gráfico por barras verticales verdes). De esta forma, a los 8 y a los 9 años, la probabilidad de supervivencia fue del 49,6% para los pacientes con ACPA positivo frente a un 77,8% en los pacientes ACPA negativo (diferencia señalada por barra vertical amarilla).

Tabla 28. Probabilidad de supervivencia de dosis reducidas según ACPA

	Probabilidad de supervivencia (%)			
	Al año	A los 3 años	A los 5 años	A los 10 años
ACPA positivo	85,7	71,3	63,9	49,6
ACPA negativo	96,7	89,8	83,5	64,9

Esta desigualdad en las curvas de supervivencia entre pacientes ACPA positivo y ACPA negativo fue estadísticamente significativa (p 0,45).



6.10 Seguridad

El total de efectos adversos severos observado fue de 29 siendo necesario aclarar que 13 de estos eventos ya se habían presentado previamente al inicio de la reducción de dosis de biológico, mientras que 16 lo hicieron tras comenzar el descenso de dosis. La tasa global de efectos adversos graves (entendiendo como tal aquellos que precisaron ingreso hospitalario, ocasionaron la muerte o pusieron en peligro la vida del paciente) es 4,84 por 100 pacientes-año. En la siguiente tabla se puede encontrar la información al respecto.

Tabla 29. Eventos adversos en los pacientes de la muestra

	N Ocurren desde inicio biológico	N Ocurren tras descenso de dosis
Neumopatía intersticial	3	0
Fractura vertebral	3	1
Fractura de fémur	1	0
Daño articular cadera. Artroplastia	5	2
Daño articular rodilla. Artroplastia	3	3
Uveítis	1	0
Pie reumático. Cirugía	2	2
Infecciones	7	5
AVC criptogénico	1	0
Úlcera vasculítica	1	1
Trombosis venosa retiniana	1	1
Carcinoma próstata	1	1

Los eventos adversos más frecuentes desde el inicio del biológico, fueron las cirugías protésicas o reconstructivas en un 34,5% de pacientes, seguidas de infecciones en un 24,1%, fracturas osteoporóticas en un 13,8% y neumopatía intersticial en el 10,3% de pacientes. Otros eventos como úlcera vasculítica, trombosis venosa retiniana o carcinoma de próstata fueron menos frecuentes, apareciendo cada caso en un sólo paciente.

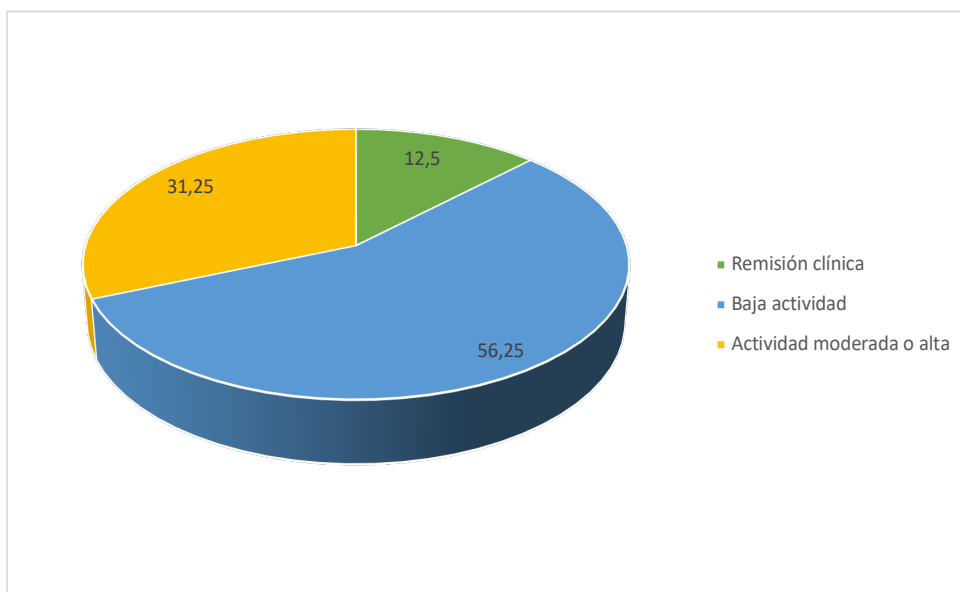
Al estudiar sólo los eventos que tienen lugar tras iniciar el descenso de dosis, encontramos una fractura vertebral, dos artroplastias de cadera, tres artroplastias de rodilla, dos cirugías de pie reumático, cinco infecciones, una neoplasia de próstata, una úlcera vasculítica y una trombosis venosa retiniana. De este modo, las cirugías protésicas o reconstructivas siguen siendo los más frecuentes con un 43,75% del total, seguidas



por las infecciones con un 31,25%. Entre ambos tipos suponen el 75% del total de los ocurridos tras iniciar la optimización de biológico.

Se exploró también cómo se distribuían los eventos adversos posteriores a la reducción de dosis en función de la actividad de la AR medida a los 12 meses de la reducción (ver figura 19).

Figura 19. Distribución de los eventos adversos posteriores a la reducción de dosis según actividad de la AR a los 12 meses de la misma.



Se obtuvo que sólo un 12,5% de estos eventos ocurrieron en pacientes que mantenían remisión clínica al año de iniciar el descenso de biológico, mientras que la mayoría, un 56,25% ocurrieron en el grupo que mantuvo baja actividad de la AR.

6.10.1 Infecciones

Siete pacientes (8,5% del total) presentaron infecciones relevantes: una tuberculosis pulmonar, una artritis séptica de tobillo, dos neumonías, un herpes zoster cutáneo, una meningitis por Lysteria y una pielonefritis. Exceptuando el herpes zoster, el resto de infecciones requirieron ingreso hospitalario. Todas las infecciones serias, excepto la tuberculosis y el herpes zoster, ocurrieron tras iniciar el descenso de dosis de biológico. Entre estas cinco, tres ocurrieron en pacientes que se encontraban en baja actividad de la enfermedad, una en un paciente en remisión clínica y una en un paciente con alta actividad.

La tasa de infecciones serias, se calculó en 2,04 por 100 pacientes-año



6.10.2 Ingresos hospitalarios

De los 82 pacientes del estudio, 19 requirieron ingreso (23,1% del total). Los motivos de hospitalización fueron:

- Fractura vertebral en un paciente
- Fractura de fémur en un paciente
- Artroplastia de cadera, no debida a fractura, en cinco pacientes
- Artroplastia de rodilla en tres pacientes
- Cirugía de pie reumático en dos pacientes
- AVC criptogénico en un paciente
- Tuberculosis en un paciente
- Artritis séptica en un paciente
- Úlcera vasculítica en un paciente
- Neumonía en dos pacientes
- Pielonefritis en un paciente
- Meningitis en un paciente

6.10.3 Éxitus

Durante el periodo de seguimiento del estudio se produjeron 3 éxitus, todos ellos de causa infecciosa:

- Un paciente varón de 78 años, con un ingreso previo por meningitis con aislamiento de *Listeria Monocitógenes*, falleció por sepsis secundaria a neumonía neumocócica.
- Una mujer de 79 años, falleció por pielonefritis complicada con shock séptico
- Un paciente varón de 73 años, con antecedentes de neumopatía intersticial asociada a AR, falleció por neumonía sin aislamiento microbiológico.

Los tres pacientes habían suspendido el tratamiento biológico antes del evento adverso que ocasionó la muerte. Uno de ellos lo suspendió por deterioro cognitivo, otro por neoplasia y otro por neumopatía intersticial.



7 DISCUSIÓN

7.1 Perfil del paciente candidato a reducción de dosis de biológico.

Los pacientes que forman parte de este estudio muestran algunas diferencias con respecto a los recogidos en el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas, BIOBADASER, cuya fase III se ha publicado en diciembre de 2020 (256). La mediana de la duración de la enfermedad al inicio del tratamiento fue inferior, 6,6 años frente a los 7,4 años recogidos en BIOBADASER, a pesar de que la edad media al inicio de biológico fue igual, 51,5 años frente a 51,4 años en BIOBADASER. Nuestra muestra de pacientes presentaba una mayor actividad de la AR según media de DAS28-VSG al inicio del tratamiento biológico, 5,44 frente a 4,7 de BIOBADASER.

Al comparar las características de los pacientes de nuestra muestra con las de los pacientes con AR en tratamiento biológico de registros europeos, encontramos que el porcentaje de mujeres, 72%, es similar al del registro danés DANBIO (257), en el que se recoge 73,2% de sexo femenino, pero es ligeramente inferior al de los registros: sueco ARTIS, con un 75% de mujeres, registro inglés BSRBR, con un 76% y registro alemán RABBIT, con un 78% (258). Los registros estadounidenses también presentan un mayor porcentaje de mujeres, un 78% en CORRONA y un 79% en NDB (National Data Bank for Rheumatic Diseases).

En cuanto a la positividad de FR, en nuestra muestra obtuvimos un 74,4%, porcentaje que queda por debajo del 87% del registro sueco ARTIS, o el registro alemán RABBIT con un 81%, pero por encima del 65% del registro inglés BSRBR. Otras características de la enfermedad también se compararon con registros europeos, de esta forma se comprobó que el valor medio de DAS28 al inicio de biológico, 5,44 en nuestra cohorte, es parecido al del registro sueco ARTIS, 5,5, y al alemán RABBIT, 5,8, mientras que queda más de un punto por debajo del DAS28 medio del registro inglés BSRBR, 6,6 (258). Probablemente, este mayor DAS28 en los pacientes del registro inglés se deba a que las restricciones de uso de biológico en este país, hace que accedan pacientes con AR especialmente severa.

Con respecto al tratamiento con corticoides, obtuvimos un 47,6% de pacientes que mantenían corticoides al iniciar el descenso de la reducción de dosis. Estos datos son superponibles a los de algunos registros nacionales europeos y estadounidenses. Por ejemplo, están en tratamiento corticoideo un 51% de los pacientes del ARTIS, un 44% de los de BSRBR, y un 38% de los pacientes de CORRONA (258), mientras que este porcentaje fue bastante mayor, un 84% en el registro alemán RABBIT. En todo caso, el 91,9% de los pacientes de nuestra muestra con corticoides, los suspendió durante el seguimiento.



En nuestra muestra de pacientes, la media del número de FAMEs previos fue 2,2, similar al 1,8 recogido en el registro RABBIT (259), e inferior al valor medio de 4 FAMEs registrado en el DANBIO (260). En cuanto al número de tratamientos biológicos previos que habían recibido los pacientes, el 78% de ellos se encontraban en primera línea. Este valor, traducido a la media de biológicos previos, representa un 0,32, lo que se encuentra claramente por debajo de lo recogido en otros registros, como el DANBIO con una media de 1,9 biológicos previos (260) o el CORRONA con 0,83 (261).

7.2 Efectividad a los 6 meses de iniciar la reducción de dosis

Aunque el objetivo primario de nuestro estudio era evaluar el mantenimiento de la remisión y la baja actividad de la AR a los 12 meses de iniciar la reducción de dosis, la primera evaluación de actividad se realizó a los 6 meses, encontrando que el 55,1% de los pacientes mantenían la remisión clínica medida por DAS28 y el 18,8% se encontraban en rango de baja actividad de la enfermedad. Esto implica el fracaso de la estrategia de reducción de dosis en el 26,1% restante a los 6 meses de iniciar la reducción.

Al enfrentar estos resultados a los publicados en otros estudios, encontramos datos dispares. En un estudio prospectivo desarrollado para evaluar el impacto de reducir al 50% la dosis de adalimumab (262), que incluyó 64 pacientes con AR en remisión clínica o baja actividad con ADA y FAME sintéticos, se obtuvo que a los 6 meses de iniciar la reducción, 23 de 25 pacientes (92%) mantenían la remisión clínica y 24 de 39 (61,5%) pacientes mantuvieron baja actividad de la enfermedad, lo que se traduce en que el 73% de los pacientes no experimentaron reactivación de su AR. En nuestro estudio este porcentaje fue similar, un 73,9% de pacientes con $DAS28 \leq 3,2$ a los 6 meses. Sin embargo, es necesario aclarar que el porcentaje inicial de remisión clínica en nuestros pacientes (al iniciar de la reducción de biológico) era de 82,4%, con lo que un 27,3% de pacientes pasaron de remisión clínica a baja actividad a los 6 meses.

Otras publicaciones arrojaron resultados peores; un estudio prospectivo publicado por Vittecoq que evaluó la reactivación de la AR tras reducir la dosis de diversos biológicos (ETN, ADA, CTZ, IF, ABT y TCZ) en 53 pacientes en remisión clínica por SDAI (263), encontró un 35,8% de reactivación de la AR (SDAI > 11) a los 6 meses de iniciar la reducción de dosis de biológico. En los pacientes de nuestra muestra este porcentaje fue 26,1%.

En el estudio OPTIRA (264), en el que 103 pacientes con AR en tratamiento con adalimumab o etanercept mas FAME sintéticos, en situación de remisión o baja actividad según DAS28, fueron aleatorizados a mantener dosis de biológico, reducir la dosis un 33% o reducir un 66%, se obtuvo que hasta el sexto mes tras iniciar la reducción, experimentaron rebrote de actividad el 16% de los pacientes del grupo control, el 12% de los pacientes que redujeron la dosis un 33% y el 29% de los pacientes que redujeron



la dosis un 66%, sin encontrar diferencia en el tiempo medio hasta el rebrote en los grupos control y reducción del 33%, pero con acortamiento del tiempo hasta el rebrote en el grupo de reducción del 66%, sugiriendo que reducir la dosis un 33% no parece tener impacto en la reactivación de la enfermedad. Estos resultados son mejores que los obtenidos en nuestro estudio a los 6 meses. Es posible que esta diferencia esté en relación con un valor medio de DAS28 más bajo al inicio de la reducción en el grupo que desciende un 33% la dosis, ya que este valor, 1,7, es compatible con remisión profunda ($DAS28 \leq 1,98$), frente a 2,12 de nuestros pacientes, puesto que el resto de características demográficas y de la AR eran similares.

7.3 Efectividad a los 12 meses de iniciar la reducción de dosis

Al año de haber iniciado la reducción de dosis, el porcentaje de pacientes que mantienen aceptable control de la enfermedad, es decir, remisión clínica o baja actividad por DAS28, se mantiene llamativamente estable: 74% frente a 73,9% a los 6 meses. No obstante, sí se producen cambios en cuanto al porcentaje de pacientes en remisión, que pasa de un 55% a los 6 meses, a un 42,85% a los 12 meses. Esa diferencia de porcentajes se traduce en un aumento de los pacientes en baja actividad, que pasan de un 18,8% a un 31,2%. El porcentaje de pacientes con actividad moderada se modifica poco, pasando de un 24,6% a un 22,1%, al igual que el de pacientes con alta actividad que aumenta ligeramente de 1,4% a 3,8%.

Al investigar en la literatura disponible al respecto, encontraremos resultados variables. Este mismo año se ha presentado en el Congreso Europeo de Reumatología, EULAR, la actualización del estudio RETRO, con los datos de 303 pacientes con AR en remisión según DAS28 durante al menos 6 mes, aleatorizados a mantener la dosis del tratamiento sin cambios, reducir la dosis un 50%, o bien suspender el tratamiento tras la reducción de dosis (265). La particularidad de este estudio es que las modificaciones terapéuticas se realizan tanto sobre los FAME sintéticos como sobre los biológicos, siendo el porcentaje de pacientes en tratamiento biológico entre un 40 y 47%. A los 12 meses de iniciar la reducción, los porcentajes de mantenimiento de la remisión fueron: un 81% de los pacientes del brazo de continuación de tratamiento, un 58% del brazo de reducción de dosis al 50% y un 43% del brazo de retirada tras reducción de tratamiento. Si bien no se pueden establecer comparaciones directas con los pacientes de esta tesis, debido a la naturaleza del estudio, los resultados del conjunto de pacientes que reducen la dosis un 50%, son mejores que en nuestra muestra, con un 58% de mantenimiento de la remisión al año, frente a un 42,85%. Esta diferencia podría sustentarse en las características de la AR, teniendo en cuenta que la presencia de FR y ACPA es inferior en el brazo de reducción de dosis del estudio RETRO, 62% y 54% respectivamente, mientras que los pacientes de nuestro estudio presentaban FR positivo en el 74% y ACPA positivo en el 62%. Además, la media del DAS28 de nuestros pacientes al inicio de la reducción de biológico fue superior, un 2,12 frente a un 1,7 en los tres brazos del estudio RETRO.



El DOSERA, es un estudio prospectivo controlado con placebo en el que 73 pacientes con AR en tratamiento con etanercept y MTX en situación de baja actividad o remisión según DAS28, estable durante al menos 11 meses, fueron aleatorizados a mantener dosis original de etanercept, reducir la dosis un 50%, o retirar el biológico (266). El porcentaje de pacientes en remisión en el momento de la randomización fue del 91% en el brazo de mantenimiento de dosis, y del 78% en el resto de brazos. En nuestro estudio el porcentaje de remisión clínica al inicio de la reducción, el 82,4%, fue similar al del brazo de reducción del estudio DOSERA. A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes que se mantiene estable (no rebrote) fue un 52% en el brazo de mantenimiento de dosis, un 44% en el brazo de reducción de dosis y un 13% en el brazo de retirada de etanercept. Los resultados en el brazo de reducción, son similares a los de nuestra muestra, en la que, a los 12 meses, el porcentaje de mantenimiento de remisión clínica era 42,85%, aunque el diseño del estudio no es exactamente igual. Si analizamos exclusivamente los 40 pacientes de nuestra muestra en tratamiento con etanercept, el porcentaje de remisión a los 12 meses fue algo inferior, un 32,5%, pero sumado al 37,5% de pacientes con baja actividad, representa un 70% de pacientes con objetivo terapéutico cumplido.

El estudio PRESERVE (267), es el estudio doble ciego aleatorizado más amplio que evalúa la reducción de dosis de biológico. En él, 604 pacientes con AR establecida en situación de baja actividad o remisión clínica estable con etanercept y MTX, al menos durante 6 meses, se randomizan a mantener la dosis original de ETN, reducir dosis al 50% o retirar etanercept. A los 12 meses de la aleatorización, el porcentaje de pacientes que mantiene DAS28 igual o inferior a 3,2 fue un 83% de los pacientes en el brazo de mantenimiento de dosis, un 79% en el brazo de reducción de dosis al 50% y un 43% en el brazo de retirada. Los resultados de nuestro estudio fueron superponibles, con un 73,9% de mantenimiento de buena respuesta (remisión o baja actividad) a los 12 meses de iniciar la reducción, y un 70% si observamos sólo los pacientes de nuestra muestra con etanercept. Las características de la enfermedad de los pacientes de esta tesis, son bastante similares a los del brazo de reducción de dosis del estudio PRESERVE en cuanto a porcentaje de FR, 73% vs 71% o duración de la AR 6.6 vs 6,4 años. Sin embargo, nuestro porcentaje de pacientes con ACPA fue inferior, 62% vs 78%, al igual que el uso concomitante de corticoides, 47,6% vs 59%.

En el estudio AGREE (268), 108 pacientes con AR precoz (duración de la enfermedad inferior a 2 años), en remisión clínica según DAS28 con abatacept, fueron randomizados a continuar la dosis original del biológico o reducirla un 50%. Se definió rebrote como aumento de DAS28 por encima de 3,2. A los 12 meses, el porcentaje de pacientes que mantuvieron estable la actividad de la AR (sin rebotes) fue 69% en el grupo que mantuvo la dosis original de abatacept, frente a un 66% del grupo que redujo la dosis un 50%. En nuestra cohorte, este porcentaje fue ligeramente superior, un 74%, a pesar



de que la duración media de la AR al inicio del biológico, mediana 6,6 (3,16-12,33), era claramente mayor que la del estudio AGREE, con lo que en teoría cabría esperar peores resultados tras la reducción de dosis. En todo caso, es necesario aclarar que ninguno de los pacientes nuestro estudio realizaba tratamiento con abatacept.

7.4 Efectividad tras sucesivas reducciones de dosis

Para la muestra completa de pacientes de nuestro estudio, la media del tiempo desde el inicio del tratamiento biológico fue de $12,2 \pm 4,37$ años y la media del tiempo desde el primer descenso de dosis fue $7,92 \pm 2,58$ años. Durante este tiempo, se calculó la mediana de tiempo entre cada descenso de dosis, resultando que ésta oscilaba entre los 12 y los 22 meses (tabla 15).

El porcentaje de pacientes que mantuvieron DAS28 igual o inferior a 3,2 se mantuvo por encima del 70% y el de pacientes en remisión clínica por encima del 30% a lo largo de las sucesivas reducciones de dosis de biológico (figura 11), si bien, el número de pacientes que llegaron a completar 5 reducciones de dosis fue tan sólo de 4 pacientes.

Generalmente las experiencias publicadas en la literatura, no realizan la reducción de dosis de forma tan progresiva, sino que se plantean la estrategia de optimización de dosis en un par de pasos, antes de considerar la retirada del biológico. Del mismo modo, el tiempo de seguimiento en los distintos estudios no suele superar los 3 años.

En un reciente estudio prospectivo en práctica clínica, con 143 pacientes con AR en remisión mantenida durante 1 año según DAS28-PCR, se utilizó un esquema de optimización de biológicos consistente en reducir la dosis hasta el 66%, y a las 16 semanas volver a reducir al 50% de la dosis original (269). A las 32 semanas si los pacientes mantenían la remisión se retiraba el biológico. Si el paciente experimentaba un rebrote, se retomaba la dosis inmediatamente anterior. Ciento cuarenta y un pacientes completaron los 2 años de seguimiento; de estos, un 38% habían abandonado la estrategia de reducción de dosis, mientras que 18% mantenían una reducción del 66% de dosis, un 28% mantenían una reducción del 50% de dosis, y un 16% habían suspendido definitivamente el tratamiento biológico. En nuestro estudio los resultados en cuanto a mantenimiento de dosis reducidas fueron mejores, de modo que, a los 2 años del inicio de la reducción de biológico, el 83% de pacientes mantenían dosis reducidas, frente a un 62% del estudio de reducción en 2 pasos. Esta diferencia podría estar en parte relacionada con una disminución de dosis más progresiva en nuestros pacientes, ya que el plazo mínimo que se contemplaba para progresar hasta el siguiente escalón de reducción de dosis era de 6 meses, mientras que, en este estudio, a las 16 semanas de la primera reducción se procedía a la segunda reducción de dosis. Además, la proporción de pacientes ACPA positivo, en esta tesis era del 62%, frente al 80% del



estudio, lo cual, como hemos visto en el apartado 6.9.3, también puede tener cierto impacto en la supervivencia de las dosis optimizadas de biológico.

El estudio TARA (270), cuyos resultados se publicaron en 2020, consiste en un ensayo multicéntrico controlado, en el que 189 pacientes con AR bien controlada, $DAS \leq 2,4$, con FAME sintéticos y anti-TNF, fueron aleatorizados a una estrategia gradual de reducción de dosis de biológico y a continuación de FAME sintéticos, o viceversa. La reducción de dosis se realizaba en 3 pasos, progresando al siguiente nivel cada 3 meses: primero se duplicaba el intervalo de administración, segundo se reducía la dosis al 50% y, por último, se retiraba el fármaco. A los 2 años de comenzar el protocolo de estudio, el porcentaje de pacientes que mantenían la remisión clínica fue de 21% en el brazo que reduce primero los FAME sintéticos, y del 10% en el brazo que reduce primero los biológicos. Naturalmente, estos resultados son inferiores a los de esta tesis, en la que el porcentaje de pacientes en remisión clínica se mantiene por encima del 30% a los 12 meses tras cada escalón de reducción, habida cuenta que, en los pacientes de nuestra muestra no se contempla la retirada completa de tratamiento biológico, ni la reducción de dosis de FAME sintéticos.

El ensayo DRESS (271) es un estudio multicéntrico en el que 180 pacientes con AR establecida y $DAS28-PCR \leq 3,2$ en tratamiento con adalimumab o etanercept, fueron aleatorizados en ratio 1:2 a mantener la dosis, o reducir progresivamente la dosis de antiTNF cada 3 meses si mantenían baja actividad de la enfermedad. Por ejemplo, en el caso de adalimumab se iba alargando 1 semana cada 3 meses. A los 18 meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes libre de “rebrote mayor”, entendiendo como tal el que duraba más de 3 meses, en el brazo de reducción de dosis fue de 88% frente al 90% del brazo de mantenimiento de dosis. Si bien los rebrotes menores fueron más frecuentes en el brazo de reducción de dosis, 63%, que en el de mantenimiento de dosis, 27%. Ciento setenta y dos pacientes se incluyeron en la fase de extensión del DRESS (272), de modo que, a los 3 años, la incidencia acumulada de rebrotes menores de 3 meses de duración fue del 83% en el brazo de reducción de dosis y del 44% en el brazo de mantenimiento de dosis. Establecer una comparación directa con los pacientes de nuestra muestra no es posible por el tipo de estudio, pero en esta tesis, el mantenimiento del paciente en dosis reducidas implicaba, al menos en teoría, que el paciente debía conservar un DAS28 igual o inferior a 3,2. Así, a los 3 años de inicio de la reducción de dosis, el 77% de los pacientes de nuestra muestra mantenían dosis reducidas de biológico, con lo que nuestros resultados podrían ser superiores a los del brazo de reducción de dosis del estudio DRESS. Existen algunos factores que podrían influir en esta hipotética diferencia, pues los pacientes aleatorizados a reducir dosis en el estudio DRESS, tenían con mayor frecuencia FR y ACPA positivo, 78% y 71% respectivamente frente a un 74% y 62% en los pacientes de nuestra muestra y, además



el valor medio basal de DAS28-VSG también fue superior, un 2,5 frente a 2,12 en nuestros pacientes.

7.5 Predictores de mantenimiento de baja actividad o remisión clínica

En nuestra muestra de pacientes, el análisis desarrollado con el fin de identificar predictores de mantenimiento de la remisión clínica o de baja actividad de la enfermedad a los 12 meses de iniciar la reducción del tratamiento biológico, no encontró asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas, probablemente por la heterogeneidad de los tratamientos biológicos incluidos, así como por el tamaño muestral. No obstante, en el grupo de pacientes que mantuvieron la baja actividad de la enfermedad, se observó una tendencia a una menor edad al diagnóstico de la AR, menor duración de la AR, menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la AR y el inicio del biológico, mayor tiempo transcurrido entre el inicio del biológico y el inicio del descenso de dosis, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológicos.

Para los pacientes que mantuvieron la remisión clínica a los 12 meses de iniciar la reducción del tratamiento biológico, también se puso de manifiesto una tendencia a un menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la AR y el inicio del biológico, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológico, pero al contrario que el grupo de baja actividad, mostraron menor tiempo transcurrido entre el inicio del biológico y el inicio del descenso de dosis.

Estas características son compartidas con algunos de los estudios publicados sobre optimización de dosis. Por ejemplo, en el estudio RETRO (265) también se identifica como predictor de fracaso de la estrategia de reducción de dosis de biológico, una mayor duración de la AR, y lo mismo ocurre en el estudio prospectivo de Vittecoq que evaluó la reactivación de la AR tras reducir la dosis de diversos biológicos (ETN, ADA, CTZ, IF, ABT y TCZ) en 53 pacientes en remisión clínica (263). Asimismo, la mayor duración del tratamiento biológico antes del inicio del descenso de dosis, también fue identificada como predictor de mantenimiento de la buena respuesta en el estudio DOSERA (266). La menor duración de la AR al inicio del biológico fue una variable que mostró una asociación débil con el éxito de la reducción de dosis de biológico en un estudio que evaluó la utilidad de una serie de 17 biomarcadores como predictores del mantenimiento de la buena respuesta (273).

Además de las variables anteriores, en nuestro estudio se encontró un porcentaje entre un 10 y un 19% superior de pérdida de la baja actividad o remisión, aunque sin significación estadística, en pacientes con FR positivo, ACPA positivo, enfermedad erosiva y complicaciones de AR, tanto al analizar el mantenimiento de la baja actividad, como de la remisión clínica. En estudios como el RETRO se identificó la presencia de



ACPA como predictor de pérdida de la remisión o baja actividad tras la reducción de dosis de biológico, mientras que, en el DOSERA, las erosiones se asociaron con reactivación inflamatoria de la AR.

El abandono del régimen terapéutico de dosis reducida por rebrote de actividad a lo largo del seguimiento, que se produjo en un 36,6% del total, se asoció significativamente con la presencia de ACPA, las complicaciones de la AR y con el tratamiento corticoideo al inicio de la reducción de dosis. Como hemos visto, los ACPA se recogen como predictores del fracaso de la reducción de dosis en diversos estudios (265,274) y el tratamiento basal con corticoides también se identifica como predictor de mala respuesta en el estudio de Vittecoq (263). Sin embargo, no existen antecedentes en la literatura sobre la asociación de las complicaciones de la AR con la mala respuesta a la reducción de dosis. Esta relación podría ser explicada por la mayor prevalencia de ACPA en pacientes que presentan complicaciones de la AR, como la neumopatía intersticial (275) o la nodulosis, lo que conllevaría una enfermedad más severa. De hecho, en una publicación nacional de este año que analiza 41 pacientes con AR y EPID, se obtuvo que éstos pacientes presentan una enfermedad más grave en forma de mayor asociación a enfermedad erosiva (276).

El estudio de supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas mediante el método de Kaplan Meier mostró que, globalmente, las mujeres presentaban una menor probabilidad de supervivencia que los hombres, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. La identificación del sexo femenino como predictor de fracaso de la optimización de dosis de biológico está bastante presente en la literatura al respecto (263,265). Durante todo el seguimiento la curva de supervivencia fue inferior para los pacientes ACPA positivo, de forma estadísticamente significativa. Esta diferencia fue más evidente entre los 6 y los 9,5 años del inicio de la reducción. En nuestra muestra, como en varios de los estudios comentados con anterioridad (274), los ACPA parecen implicar menor probabilidad de éxito durante la estrategia de optimización de dosis.

7.6 Seguridad y supervivencia

De los 29 eventos adversos observados, 16 tuvieron lugar tras el inicio de la reducción de dosis. Entre estos, los más frecuentes fueron cirugías de reemplazo articular y de pie reumático, que representaron el 43,75% del total, seguidos por las infecciones en un 31,25% y, por último, con un 6,25% (un paciente en cada caso), una neoplasia de próstata, una úlcera vasculítica y una trombosis venosa retiniana.

Los 7 casos de cirugía traumatológica correspondieron a dos artroplastias de cadera, tres artroplastias de rodilla y dos cirugías de pie reumático. Es necesario aclarar que, en todos los casos, se trataba de pacientes mayores de 60 años, con una duración de la AR



superior a 10 años, en los que el daño articular ya estaba presente en el momento de iniciar la optimización de biológico, con lo que no sería del todo correcto atribuir la necesidad de cirugía al descenso de dosis de biológico.

Las infecciones constituyeron el segundo tipo más frecuente de evento adverso. Este dato difiere ligeramente de lo observado en la fase III del registro español BIOBADASER, en la que las infecciones representan el evento adverso más frecuente con un 27,6% del total (256). En esta actualización de BIOBADASER, al analizar los eventos adversos graves, a las infecciones le siguen por orden de frecuencia los procedimientos quirúrgicos. De este modo, nuestros resultados se asemejan a los del registro español de tratamientos biológicos, con la diferencia de que el orden de los 2 eventos adversos más frecuentes se invierte. De hecho, la tasa de incidencia de infecciones graves es superponible, 2,09 por 100 pacientes/año en nuestro estudio frente a 1,93 por 100 pacientes/año en la fase III de BIOBADASER.

Se produjeron tres muertes en nuestra muestra durante el seguimiento, todos ellos de causa infecciosa, lo que también coincide con la actualización de BIOBADASER, en la que las infecciones representan la primera causa de mortalidad, seguida por neoplasias y eventos cardíacos. Estos 3 pacientes habían suspendido el tratamiento biológico antes de contraer la infección que les ocasionó la muerte.

Durante el seguimiento se identificaron 31 pacientes (37,8%) que interrumpieron el tratamiento biológico de estudio. La causa más frecuente de retirada fue la remisión clínica mantenida (36,7%), seguida por la reactivación de la AR por fallo secundario del biológico (30%) y a continuación las reacciones adversas que se relacionaron directamente con el fármaco (16,6%).

La media de duración del tratamiento biológico a dosis reducidas fue $7,92 \pm 2,58$ años. Los estudios disponibles en la literatura acerca de reducción de dosis tienen un seguimiento más limitado, siendo la fase de extensión del estudio DRESS la que representa los resultados más dilatados en el tiempo, comunicando resultados a 3 años (272), por lo que nuestros datos superan a las experiencias publicadas en cuanto a la supervivencia de la estrategia de optimización, con una probabilidad de supervivencia en cuanto al mantenimiento de dosis reducida de biológico del 89% al año, del 76% a los 3 años, del 72% a los 5 años y del 55% a los 10 años (figura 15). Estos valores de supervivencia están en probable relación con el perfil marcadamente respondedor de los pacientes que más progresan en la estrategia de optimización.



8 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

8.1 Fortalezas

- Seguimiento a largo plazo, superior a 10 años, siendo probablemente uno de los estudios más dilatados en el tiempo sobre optimización de dosis de tratamiento biológico
- Estrategia de reducción progresiva de dosis, realizada en forma de escalones sucesivos de reducción en función de la actividad de la enfermedad. Nuestra pauta de optimización contempla hasta 5 etapas frente al máximo de 3 de las experiencias publicadas en la literatura.
- Un número sustancial de pacientes progresa en la estrategia de reducción de dosis, lo que permite evaluar el comportamiento de la AR en práctica clínica a medida que disminuye la dosis del biológico.
- El estudio representa una propuesta sobre un protocolo objetivo para iniciar la optimización de dosis de tratamiento biológico y progresar en la misma, no contemplado hasta la fecha entre las recomendaciones de las diversas sociedades científicas.
- No se ha recibido ningún tipo de compensación económica para la elaboración de la presente tesis doctoral.

8.2 Debilidades

- La principal limitación del estudio es su diseño, observacional, descriptivo y retrospectivo, que nos permite explorar asociaciones, pero no demostrarlas.
- El número de sujetos participantes, un total de 82 pacientes, si bien cumple con el mínimo necesario según técnica de muestreo, es limitado, lo que probablemente ha tenido un impacto en la obtención de conclusiones estadísticamente significativas. No obstante, conseguimos identificar determinadas variables asociadas significativamente con el mantenimiento de la estrategia de reducción, así como tendencias en la identificación de predictores de éxito.



9 CONCLUSIONES

- El paciente que se somete a una estrategia terapéutica de optimización de dosis de biológico responde a un perfil de AR en remisión clínica mantenida, mayoritariamente en primera línea de biológico y con FAMES sintéticos concomitantes.
- La optimización de biológico mediante un protocolo específico ajustado a actividad de la AR, es una opción terapéutica efectiva para una alta proporción de pacientes, con un 74% de probabilidad de permanecer en baja actividad o remisión clínica y un 42,85% de persistencia de remisión clínica al año.
- La efectividad de la optimización de biológico se mantiene a lo largo del tiempo, siendo el porcentaje de pacientes que conservan baja actividad o remisión clínica superior al 70% tras cada escalón de reducción.
- Los resultados de efectividad en la práctica clínica diaria, son algo superiores a los publicados en experiencias previas, al emplear un protocolo específico que se aplica de forma progresiva mediante escalones sucesivos de reducción de dosis.
- No se identifican predictores de éxito de la estrategia de optimización, pero sí una tendencia favorable en pacientes FR negativo, ACPA negativo, sin erosiones articulares, sin complicaciones de la AR y con menor duración de la AR al inicio del biológico.
- La ausencia de complicaciones de la AR y de tratamiento basal con corticoides se asocia significativamente con el mantenimiento de dosis reducidas de biológico.
- La probabilidad de supervivencia del tratamiento a dosis reducidas es inferior para los pacientes ACPA positivo desde el inicio del estudio y durante todo el seguimiento. Se aprecia una tendencia a una menor supervivencia de dosis reducida de biológico en mujeres y en pacientes con FR.
- El protocolo de optimización de dosis de biológico ofrece un buen perfil de seguridad y no implica la aparición de más complicaciones de la AR.



10 RESUMEN DE LA TESIS

10.1 Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de curso crónico y distribución universal, que se manifiesta mediante el dolor e inflamación de pequeñas articulaciones, fundamentalmente manos y pies, acompañándose también de rigidez. Sin tratamiento condiciona limitación funcional debido al daño articular que produce la inflamación persistente y conlleva una disminución de la esperanza de vida.

En las dos últimas décadas han tenido lugar grandes cambios en el tratamiento y control de la enfermedad, mejorando de manera notable la evolución de la misma. Entre los fármacos que manejamos para el control de los síntomas agudos encontramos los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y esteroides; y para el control de la enfermedad disponemos de los fármacos modificadores de la enfermedad FAME sintéticos (FAMEs) y biológicos (FAMEb). Estos últimos, los tratamientos biológicos, constituyen un tipo de fármacos sistémicos, creados mediante técnicas de biología molecular, cuya estructura se parece a la de proteínas humanas, concretamente a las inmunoglobulinas o anticuerpos. Su empleo ha cambiado drásticamente el pronóstico de esta enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes.

Son candidatos a tratamiento con biológicos los pacientes con AR refractaria al menos a un FAMEs, preferiblemente MTX o a la combinación de varios FAMEs.

Entre los tratamientos biológicos, en función de la diana terapéutica se distinguen:

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF): Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab
- Deplector de linfocitos B: Rituximab
- Inhibidor de la coestimulación entre linfocitos B y T: Abatacept
- Bloqueadores de la interleuquina 1: Anakinra
- Bloqueadores de la interleuquina 6: Tocilizumab, sarilumab

En pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX existe evidencia (nivel de evidencia 1a) para los 10 agentes biológicos disponibles en España (ABT, ADA, ANK, CTZ, ETN, GLM, IF, RTX, TCZ y SAR), que confirma el efecto de rescate y la mayor eficacia terapéutica de la combinación FAME biológico + MTX frente a la continuación de la terapia con MTX en monoterapia (167). Se considera eficacia terapéutica no sólo la mejoría del paciente desde el punto de vista clínico documentada mediante índices de actividad, sino también el enlentecimiento de la progresión del daño radiológico articular.

Todos los FAME biológicos (excepto ANK) muestran una eficacia terapéutica similar en el tratamiento de la AR con respuesta incompleta a MTX (nivel de evidencia 1a) (167).



Dos ensayos clínicos (Nivel de evidencia 1b) han comparado directamente entre sí el efecto terapéutico de 2 agentes biológicos: el estudio AMPLE (182), que comparó ABT + MTX vs ADA + MTX en AR con menos de 2 años de evolución, y el estudio ADACTA (183), que comparó la monoterapia con TCZ frente a la monoterapia con ADA. En el primero la respuesta clínica y radiológica fue similar, en el segundo TCZ fue más eficaz que ADA.

En la AR activa con respuesta incompleta a MTX se suele iniciar el tratamiento biológico con anti-TNF combinado con MTX por diversas razones, entre las que se encuentran probablemente una mayor experiencia de los clínicos con estos agentes y mayor información de seguridad a largo plazo. Los ensayos clínicos y los metaanálisis (184,185) han demostrado con un nivel de evidencia 1a que los anti-TNF combinados con MTX son superiores a la monoterapia con estos agentes biológicos, especialmente en lo que se refiere a la disminución de la velocidad de progresión del daño articular radiológico.

El manejo de los FAMES biológicos se ha ido modificando en práctica clínica durante los últimos años, de modo que cuando un paciente presenta una respuesta muy pronunciada a este tratamiento y entra en remisión clínica prolongada, se puede plantear realizar una titulación de la dosis más baja eficaz, o eventualmente retirar el tratamiento. De este planteamiento surge la optimización de dosis de biológico. La evidencia científica a este respecto es limitada.

El índice DAS28 clasifica la actividad de la AR en: actividad alta $DAS28 > 5,1$, actividad moderada $DAS28 > 3,2$ y $\leq 5,1$, actividad baja $DAS28 > 2,6$ y $\leq 3,2$, y remisión $DAS28 \leq 2,6$.

Un meta-análisis publicado en 2018 con el objetivo de evaluar el riesgo de perder la remisión o baja actividad de la AR en pacientes que reducen dosis o suspenden el tratamiento biológico, revisa 11 artículos, en los que un total de 835 pacientes redujeron la dosis de biológico (218). Los resultados de este estudio en cuanto a la reducción de dosis de biológico versus continuación de dosis estándar, mostraron un mayor riesgo de perder la remisión clínica (RR (IC del 95%) = 1,23 (1,06 a 1,42), P = 0,006) pero no mayor riesgo de perder la baja actividad de la AR (RR (IC 95%) = 1.02 (0.85 a 1,23), P = 0,81). Tampoco se demostró mayor riesgo de progresión radiográfica en los pacientes que reducían dosis (RR (IC 95%)=1.09(0.94 to 1.26), P=0.26).

En concordancia con el estudio anterior, un meta-análisis más reciente publicado en 2020 que incluye diez estudios clínicos controlados (n=1331) en los que los pacientes fueron randomizados a reducir/espaciar, o a mantener dosis estándar de etanercept, adalimumab, certolizumab, tocilizumab y abatacept, no encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al mantenimiento de la baja actividad de la AR (RR = 0.90; 95% CI 0.78–1.04) entre ambos grupos, sugiriendo que la optimización de dosis de biológico no afecta la actividad de la enfermedad (219).



10.2 Justificación de la tesis

Actualmente, el objetivo terapéutico en AR es alcanzar la remisión clínica o, de forma alternativa, conseguir la mínima actividad inflamatoria posible. Muchos pacientes con AR moderada a severa, refractarios al tratamiento con FAME sintéticos, consiguen este objetivo terapéutico gracias al tratamiento biológico, el cual nos permite controlar la inflamación articular y evitar, o al menos ralentizar, el desarrollo de lesiones articulares estructurales, manteniendo la capacidad funcional y laboral.

No obstante, hay que tener en cuenta varias consideraciones:

- Al interferir con mecanismos básicos en la defensa del individuo, su empleo a largo plazo puede conducir a la aparición de efectos secundarios.
- El coste de los tratamientos biológicos es elevado, lo que exige un uso responsable de los mismos, con objetivos claros dentro de un programa terapéutico global de la AR.

Hasta hace poco tiempo, un principio básico del tratamiento era el mantenimiento ininterrumpido del biológico, existiendo datos en la literatura que demuestran que el abandono de esta terapia produce una recidiva clínica de la AR en la mayoría de casos.

Sin embargo, existe un número considerable de pacientes que muestra una respuesta muy marcada al tratamiento biológico, entrando en remisión clínica mantenida. Experiencias publicadas durante los últimos años (253,254) parecen demostrar que la reducción de dosis de biológicos en pacientes con AR en remisión mantenida, es una estrategia cuyos resultados, en cuanto al mantenimiento del control de la enfermedad, no son inferiores a los de continuar con la dosis estándar en este grupo de enfermos.

Esta nueva estrategia terapéutica se viene realizando recientemente en práctica clínica de forma empírica, ya que no existen recomendaciones específicas en las guías clínicas de AR. La ausencia de una propuesta firme acerca del método óptimo para progresar en esa modificación progresiva de dosis, origina una marcada variabilidad en las actuaciones llevadas a cabo en cada unidad de reumatología e incluso entre reumatólogos de la misma unidad.

Disponer de un protocolo específico de reducción de dosis de tratamiento biológico en pacientes con AR en remisión clínica prolongada, supondría para el paciente una reducción de los potenciales riesgos de seguridad derivados de este tratamiento (infecciones, autoinmunidad...) y para el sistema sanitario una importante reducción de costes derivados de la AR. Las experiencias similares publicadas con anterioridad realizan esta práctica de un modo heterogéneo entre los distintos pacientes sin seguir un patrón específico de actuación. Si se demuestra la efectividad del presente protocolo de reducción de dosis, dispondríamos de una herramienta exportable para estandarizar dicho procedimiento terapéutico.



10.2 Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La reducción de dosis de tratamiento biológico es una opción eficiente en pacientes con AR que se mantienen en situación de remisión clínica ($DAS\ 28 \leq 2.6$) durante más de 6 meses. Al menos el 30% de los casos mantendrán dicha remisión al cabo de un año tras la reducción de dosis.

Objetivo principal

Evaluar la efectividad de una estrategia de optimización de dosis de tratamiento biológico en pacientes con AR en remisión clínica mantenida, atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de Valme.

Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas y clínicas (duración de la enfermedad, positividad para el FR y anti-CCP, tratamientos previos con FAMEs tradicionales y biológicos, actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento) de los pacientes con AR en los que se reduce la dosis de tratamiento biológico.
- Describir las características clínicas de los pacientes de nuestro estudio que logran mantenerse en remisión tras disminuir la dosis del fármaco y compararlas con las de aquellos pacientes en los que se produce una recidiva clínica.
- Evaluar la seguridad del protocolo de optimización de dosis de biológico, en lo que respecta a la aparición de eventos adversos o aumento de la actividad de la enfermedad tras reducir la dosis.

10.3 Pacientes y método

Diseño

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo

Población de estudio

La población diana del estudio son aquellos pacientes diagnosticados de AR mediante criterios de 2010 ACR/EULAR, de cualquier edad y en cualquier momento de su evolución, que estén en tratamiento con fármacos biológicos.

La población accesible es la de los pacientes de ambos sexos diagnosticados de AR en el área del Hospital Universitario de Valme, que se encuentren recibiendo, o hayan recibido tratamiento biológico. De este grupo se seleccionan todos aquellos pacientes en los que se haya reducido la dosis del biológico, independientemente del agente del que se trate (infliximab, etanercept, adalimumab...) y que hayan quedado registrados en la base de datos de fármacos biológicos de la Unidad de Reumatología.



El proyecto estuvo sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumplió en todo momento los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con sus últimas actualizaciones, incluyendo el convenio de Oviedo. Se respetó mediante la anonimidad de datos en la base, la confidencialidad de los mismos, de acuerdo con el RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticados de AR según los criterios ACR/EULAR de 2010.
- Refractarios a tratamiento con FAME sintéticos
- Pacientes con terapia biológica que se encuentren en remisión clínica durante al menos 6 meses seguidos.

Criterios de Exclusión

- Historia previa de hipersensibilidad a fármacos biológicos.
- Infecciones activas no controladas, VIH, virus de la hepatitis B, o hepatitis C positivos.
- Presencia de neoplasias previas.
- Pacientes con enfermedad activa o de carácter agresivo.

Variables principales

La variable principal es “objetivo terapéutico cumplido” a los 12 meses de la reducción de dosis, el cual se entiende como mantenimiento de la remisión clínica o en su defecto de baja actividad de la enfermedad, en base a una medida objetiva ($DAS28 \leq 2.6$ o $\leq 3,2$ respectivamente).

También se investigará la aparición de efectos secundarios en estos pacientes en el mismo período de tiempo.

Variables secundarias

Se recogieron datos de variables demográficas, relacionadas con las características de la enfermedad y con la actividad clínica; se recogieron también variables relacionadas con el tratamiento, así como los eventos adversos ocurridos durante el seguimiento.

Técnica de muestreo

En nuestra población de pacientes con artritis reumatoide se identifican 250 pacientes tratados con biológicos, de los que 82 comienzan a reducir dosis del tratamiento. Se espera un 30% de mantenimiento de la remisión clínica al año de comenzar la reducción de dosis, y se considera una imprecisión máxima del 5% y un nivel de confianza del 95%, resultando necesario estudiar un mínimo de 67 pacientes de los 82 que reducen dosis.



Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó una exploración de la base de datos para identificar errores y caracterizar diferencias, procediéndose después a la descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o con medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. La comparación de variables cuantitativas entre dos subgrupos de pacientes se realizó aplicando la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann Whitney en caso de no normalidad de las distribuciones. Las diferencias significativas de medias o medianas se cuantificaron con intervalos de confianza al 95% y se realizaron diagramas de cajas y bigotes que acompañaron a las comparaciones de las distribuciones. Para investigar asociaciones entre variables cualitativas independientes se realizaron tablas de contingencia y se utilizó el test Chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de Montecarlo y prueba exacta. Los cambios producidos en la evolución anual de la presencia de remisión del objetivo terapéutico durante cinco años se analizaron aplicando la prueba Q de Cochran. El cambio producido de un año al siguiente en esa remisión se estudió aplicando el test de McNemar. Dicha remisión se trabajó considerando los puntos de corte 3,2 y 2,6 para DAS28. Por último, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier que analizaron el tiempo hasta la finalización de la reducción del tratamiento y se comparó la supervivencia según sexo, FR o ACPA mediante el test Log-rank.

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el software estadístico IBM SPSS 25.0.

10.4 Resultados

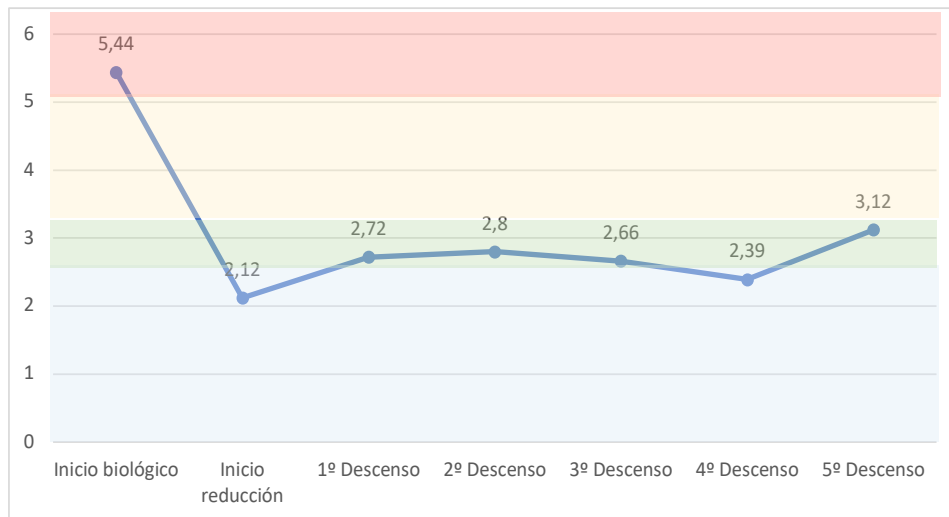
- Nuestra muestra está constituida por 82 pacientes con AR, un 72% eran mujeres. La mediana de edad fue 64 años (54,8-70,3), la mediana de edad al diagnóstico 42 años (33,0-50,0), la mediana de edad al inicio de biológico 51,5 años (41,25-59,50) y la mediana de duración de la AR al inicio del biológico 6,6 años (3,16-12,33). El 74,4% eran FR positivo, el 62% ACPA positivo y el 51,3% tenían erosiones articulares. Un 14,9% presentaban alguna complicación relacionada con la AR, siendo la más frecuente el síndrome seco. La media de DAS28 al inicio del tratamiento biológico fue $5,44 \pm 1,14$ y al iniciar la reducción de dosis de biológico $2,12 \pm 0,61$
- Al comenzar la reducción de dosis de biológico, un 90,2% realizaban tratamiento basal con uno o más FAMEs, siendo MTX el más frecuente tanto en el grupo de monoterapia de FAMEs como en el grupo con combinación de FAMEs. Un 47,6% tomaba corticoides, siendo la dosis menor a 7,5 mg de prednisona al día (o dosis equivalente de deflazacor), en el 92,3% de ellos. El 78% de los pacientes se encontraban en primera línea de biológico. Etanercept fue el mayoritario, un



52,4% del total, seguido por tocilizumab en un 14,6% y adalimumab en un 13,4%. En todos los grupos, excepto en el de adalimumab, se comprobó predominio de sexo femenino. Con respecto a la línea de biológico, salvo el grupo de rituximab, en que todos los pacientes habían recibido un tratamiento biológico previo y en el de tocilizumab en el que este porcentaje era un 66,6%, en el resto predominaban los pacientes en primer escalón de biológico. En todos los grupos, los pacientes con FR eran más frecuentes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con distintos biológicos.

- La optimización de dosis de biológico fue efectiva en un alto porcentaje de pacientes a los 12 meses de iniciar la reducción de biológico: el 74% de los pacientes mantuvieron un valor de DAS28 igual o inferior a 3,2 (baja actividad o remisión), frente a un 26% que mostraban DAS28 superior a 3,2 (actividad moderada o alta). El 42,8% de los pacientes mantenían el estado de remisión clínica ($DAS28 \leq 2,6$) a los 12 meses: media DAS28 1,97 (IC 95% 1,79-2,15), lo que implica la confirmación de la hipótesis del estudio.
- Se evaluó también la efectividad tras sucesivas reducciones de dosis de biológico, comprobándose como la actividad de la AR expresada en función de la media del DAS28, se mantuvo en rango de baja actividad o remisión clínica hasta el quinto descenso de dosis (los valores del 1º al 5º descenso corresponden a la actividad de la enfermedad 12 meses tras cada reducción de dosis).

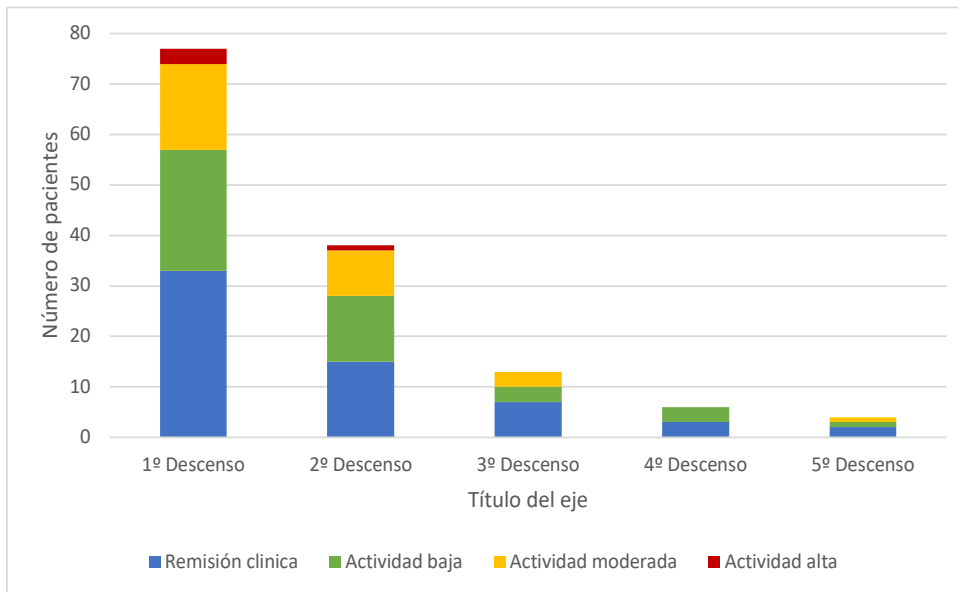
Figura 9. Evolución de la actividad de la AR según media del DAS28



- El número de pacientes que progresó en la estrategia de reducción de dosis de tratamiento biológico era progresivamente menor en cada escalón de descenso (figura 10). El valor de la mediana de tiempo entre cada descenso de dosis osciló entre los 12 y los 22 meses.

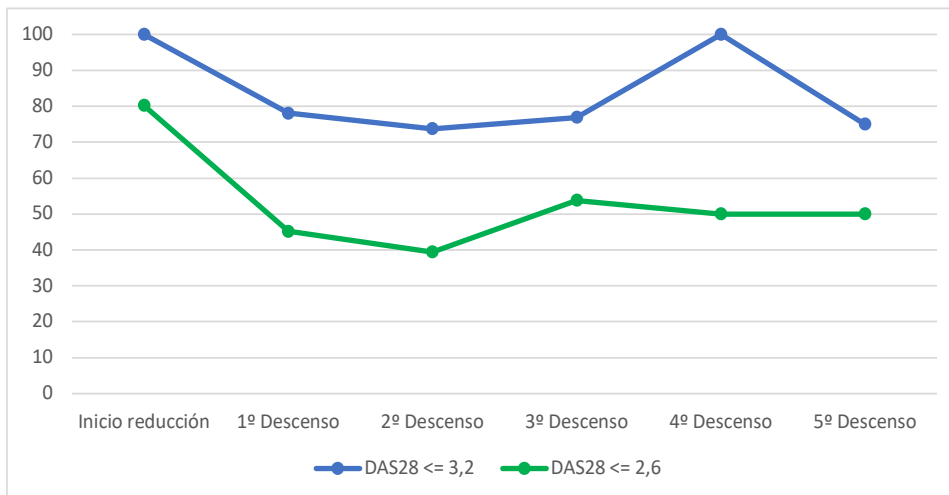


Figura 10. Actividad de la AR evaluada 12 meses tras cada reducción de dosis



- El porcentaje de pacientes que conservaron una actividad clínica aceptable (DAS28 igual o inferior a 3,2) se mantuvo por encima del 70% y el de pacientes en remisión clínica (DAS28 igual o inferior a 2,6) por encima del 30% a los 12 meses tras cada escalón de reducción (figura 11).

Figura 11. Porcentaje de pacientes con baja actividad y remisión clínica tras cada descenso de dosis.



- El 63,4% de los pacientes mantuvieron dosis reducida de biológico a lo largo del seguimiento, frente a un 36,6% que retomaron las dosis originales de cada fármaco. El tiempo de seguimiento de los pacientes de la muestra fue $20,28 \pm 6,26$ años.



- En lo que respecta a la identificación de predictores de buena respuesta a los 12 meses de iniciar la estrategia de optimización de dosis, en el grupo de pacientes que mantuvo la baja actividad de la enfermedad, se observó una tendencia a una menor edad al diagnóstico de la AR, menor edad actual, menor duración de la AR al inicio del biológico, mayor tiempo transcurrido entre el inicio del biológico y el inicio del descenso de dosis, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológico, sin alcanzar estas diferencias la significación estadística. El grupo de pacientes que mantuvo la remisión clínica presentó una tendencia a un menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la AR y el inicio del biológico, menor tiempo transcurrido entre el inicio del biológico y el inicio del descenso de dosis, y valores más reducidos de PCR y VSG al iniciar el descenso de biológico, sin significación estadística. Del mismo modo, se encontró una probabilidad entre un 10-19% mayor de baja actividad y/o remisión a los 12 meses de iniciar la reducción, en pacientes sin FR, sin ACPA, sin erosiones y sin complicaciones de la AR, tanto al establecer el punto de corte en $\leq 3,2$ (baja actividad y remisión) como en $\leq 2,6$ (remisión clínica), pero sin diferencias estadísticamente significativas.
- Se exploró también si existía asociación entre el mantenimiento de la estrategia de reducción de dosis durante el seguimiento y las variables secundarias, obteniendo que la ausencia de complicaciones de la AR y la ausencia de tratamiento basal con corticoides, se asociaban de forma estadísticamente significativa al mantenimiento de dosis reducidas. También se observó esta relación con la ausencia de ACPA, aunque para esta diferencia el valor de p fue 0,06, aproximándose pero sin alcanzar la significación estadística.
- Al realizar una estimación de la función de supervivencia del tratamiento biológico a dosis reducidas mediante el método de Kaplan-Meier se obtuvo que la curva de supervivencia fue inferior para los pacientes ACPA positivo vs ACPA negativo desde el inicio de la reducción de dosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La curva de supervivencia también fue inferior para las mujeres vs hombres y para los pacientes FR positivo vs pacientes FR negativo, aunque en estos casos sin alcanzar significación estadística.
- Con respecto a los datos de seguridad, la tasa global de efectos adversos graves tras el inicio de la reducción de dosis fue 4,84 por 100 pacientes-año. Las cirugías protésicas o reconstructivas fueron las más frecuentes, 43,75% del total, seguidas por las infecciones con un 31,25%. Se produjeron 3 éxitos, todos ellos de causa infecciosa. Los tres pacientes habían suspendido el tratamiento biológico antes del evento adverso que ocasionó la muerte.



10.5 Conclusiones

- El paciente que se somete a una estrategia terapéutica de optimización de dosis de biológico responde a un perfil de AR en remisión clínica mantenida, mayoritariamente en primera línea de biológico y con FAMES sintéticos concomitantes.
- La optimización de biológico mediante un protocolo específico ajustado a actividad de la AR, es una opción terapéutica efectiva para una alta proporción de pacientes, con un 74% de probabilidad de permanecer en baja actividad o remisión clínica y un 42,85% de persistencia de remisión clínica al año.
- La efectividad de la optimización de biológico se mantiene a lo largo del tiempo, siendo el porcentaje de pacientes que conservan baja actividad o remisión clínica superior al 70% tras cada escalón de reducción.
- Los resultados de efectividad en la práctica clínica diaria, son algo superiores a los publicados en experiencias previas, al emplear un protocolo específico que se aplica de forma progresiva mediante escalones sucesivos de reducción de dosis.
- No se identifican predictores de éxito de la estrategia de optimización, pero sí una tendencia favorable en pacientes FR negativo, ACPA negativo, sin erosiones articulares, sin complicaciones de la AR y con menor duración de la AR al inicio del biológico.
- La ausencia de complicaciones de la AR y de tratamiento basal con corticoides se asocia significativamente con el mantenimiento de dosis reducidas de biológico.
- La probabilidad de supervivencia del tratamiento a dosis reducidas es inferior para los pacientes ACPA positivo desde el inicio del estudio y durante todo el seguimiento. Se aprecia una tendencia a una menor supervivencia de dosis reducida de biológico en mujeres y en pacientes con FR.
- El protocolo de optimización de dosis de biológico ofrece un buen perfil de seguridad y no implica la aparición de más complicaciones de la AR.



11 ANEXOS

Anexo 1. Pauta de reducción de tratamiento biológico

ETANERCEPT 25 mg

- *Pauta inicial: 25 mg dos veces a la semana.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 25mg/5 días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 25mg/7días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 25mg/10 días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 25mg/14 días.

ETANERCEPT 50 mg

- *Pauta inicial: 50 mg una vez en semana.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 50 mg/10 días.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50 mg/14 días.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 50 mg/ cada 21 días.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 50 mg/ cada 28 días

ADALIMUMAB

- *Pauta inicial: 40 mg/2 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 40mg/3 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 40mg/4 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 40mg/5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 40mg/6 semanas.

INFLIXIMAB

- *Pauta inicial: 3 mg/kg repetida a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 3 mg/kg cada 9 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 3 mg/kg cada 10 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 3 mg/kg cada 11 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 3 mg/kg cada 12 semanas.

GOLIMUMAB (SIMPONI®).

- *Pauta inicial: 50 mg/4 semanas.*
- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 50 mg/5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50mg/6 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50mg/7 semanas.
- Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 50mg/8 semanas.



CERTOLIZUMAB (CIMZIA®).

- *Pauta inicial: 400 mg (2 iny. de 200 mg cada una en 1 día) en las semanas 0, 2 y 4, mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas.*
- *Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 200mg/3 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 200mg/4 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 200mg/5 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 200mg/6 semanas.*

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

- *Pauta inicial: 8 mg/kg administrados cada 4 semanas*
- *Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 6 mg/kg cada 4 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 4 mg/kg cada 4 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 4 mg/kg 5 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 4 mg/kg cada 6 semanas.*

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

- *Pauta inicial: 162 mg administrados cada semana*
- *Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 6 mg/kg cada 4 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 162 mg administrados cada 10 días*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 162 mg administrados cada 14 días*
- *Tras 6 meses de remisión con la dosis anterior: 162 mg administrados cada 21 días*

ABATACEPT (ORENCIA®) DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

- *Pauta inicial: 750 mg (para pacientes entre 60 y 100 kg) administrados en las semanas 0, 2 y 4, mantenimiento: 750 mg cada 4 semanas.*
- *Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 5 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 6 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 7 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 8 semanas.*

ABATACEPT (ORENCIA®) DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

- *Pauta inicial: 150 mg administrados cada semana*
- *Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 150 mg/ cada 10 días.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 14 días.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 21 días.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 750 mg/ cada 28 días*

SARILUMAB (KEVZARA®)

- *Pauta inicial: 200 mg administrados cada 2 semanas*
- *Tras 6-12 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 3 semanas.*
- *Tras 6 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 4 semanas.*



- Tras 6 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 5 semanas.
- Tras 6 meses de remisión mantenida: 200 mg/ cada 6 semanas.

RITUXIMAB

- *Pauta inicial: 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior*

- Tras 6-12 meses de remisión mantenida: un ciclo de tratamiento cada 12 meses.
- Tras 12 meses de remisión mantenida: un ciclo de tratamiento cada 18 meses.
- Tras 18 meses de remisión mantenida: un ciclo de tratamiento cada 24 meses.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100042903

CSV

GEISER-f081-62ca-0ef5-4ab2-ba87-dcd8-340e-1edb

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

19/07/2021 10:34:49 Horario peninsular



12 BIBLIOGRAFÍA

1. Garrod A. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). London: Longman Green. 1876;44(0).
2. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. 2018;1–237. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guía-de-Práctica-Clínica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
3. Palmer Beasley R, Willkens RF, Bennett PH. High prevalence of rheumatoid arthritis in yakima indians. *Arthritis Rheum.* 1973;16(6):743–8.
4. Alamanos Y, Voulgari P V., Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Feb 27];36(3):182–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045630/>
5. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, Dimou G SC. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol.* 1997;24(11):2129–33.
6. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l’Ouest. J Rheumatol.* 1999;26(12).
7. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1040–5.
8. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). *Objetivos y metodología. Reumatol Clínica.* 2019;15(2).
9. García De Yébenes M, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol Clínica.* 2018;14(Supl.2):3–6.
10. Symmons DPM, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DGL, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the norfolk arthritis register. *Rheumatology.* 1994;33(8).
11. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Lee Nelson J, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women: Incidence rates in group health cooperative, seattle, washington, 1987–1989. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12).
12. Guillemin F, Briançon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(5):264–8.
13. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MÁ, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: Results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology.* 2008;47(7).
14. Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F. Resource utilization in a cohort of rheumatoid arthritis patients attended in rheumatology units in Spain. *Reumatol Clínica.* 2005;1(3).
15. Accortt NA, Schenfeld J, Chang E, Papoyan E, Broder MS. Changes in Healthcare Utilization After Etanercept Initiation in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Claims Analysis. *Adv Ther.* 2017;34(9).
16. Leon L, Abasolo L, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA, Hernandez-Garcia C. Costes



- médicos directos y sus predictores en la cohorte “Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España.” *Reumatol Clínica*. 2018;14(1).
17. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(1):64–70.
 18. Huscher D, Mittendorf T, Von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4).
 19. Bevan S. Economic impact of musculoskeletal disorders (MSDs) on work in Europe. Vol. 29, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2015.
 20. Kłak A, Raciborski F, Samel-Kowalik P. Social implications of rheumatic diseases. Vol. 54, *Reumatologia*. 2016.
 21. IGUALDAD MDSSSE. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. *Gob España*. 2014;33(6):83.
 22. Østensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. Vol. 29, *Seminars in Immunopathology*. 2007.
 23. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, et al. Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(5).
 24. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The Shared Epitope Hypothesis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11).
 25. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, Van Der Helm-van Mil AHM, Nititham J, et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7).
 26. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. Vol. 702, *Gene*. 2019.
 27. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. Vol. 21, *Current Opinion in Rheumatology*. 2009.
 28. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JAE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5).
 29. Ruiz-Esqvide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. Vol. 8, *Reumatologia Clinica*. 2012.
 30. Yinshi Yue YY. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol*. 2013;04(06).
 31. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. Vol. 233, *Immunological Reviews*. 2010.
 32. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11).
 33. Bergström U, Jacobsson LTH, Nilsson JÅ, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2005–13.
 34. Verstappen SMM. The impact of socio-economic status in rheumatoid arthritis.



- Vol. 56, Rheumatology (United Kingdom). 2017.
35. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: Can diet influence disease development and clinical manifestations? Vol. 12, Nutrients. 2020.
 36. Mehri F, Jenabi E, Bashirian S, Shahna FG, Khazaei S. The association Between Occupational Exposure to silica and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. Vol. 11, Safety and Health at Work. 2020.
 37. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. Vol. 110, Journal of Autoimmunity. 2020.
 38. Van Der Woude D, Syversen SW, Van Der Voort EIH, Verpoort KN, Goll GL, Van Der Linden MPM, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6).
 39. Morita Y, Yamamura M, Kawashima M, Harada S, Tsuji K, Shibuya K, et al. Flow cytometric single-cell analysis of cytokine production by CD4+ T cells in synovial tissue and peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1669–76.
 40. Smolen JS, Steiner G. Rheumatoid arthritis is more than cytokines: Autoimmunity and rheumatoid arthritis. Vol. 44, *Arthritis and Rheumatism*. 2001. p. 2218–20.
 41. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907–16.
 42. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Vol. 22, *Current Opinion in Rheumatology*. 2010. p. 307–15.
 43. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Vol. 38, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020. p. 387–97.
 44. Hayes AJ, Hirohata S, Sakakibara J. Angiogenesis in rheumatoid arthritis (multiple letters) [2]. Vol. 354, *Lancet*. 1999. p. 423–4.
 45. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape. Vol. 12, *Nature Reviews Rheumatology*. 2016. p. 63–8.
 46. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):339–47.
 47. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AMC, Colin EM, Hazes JMW, et al. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):73–83.
 48. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Vol. 71, *Scandinavian Journal of Immunology*. 2010. p. 134–45.
 49. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in olmsted county, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):983–9.
 50. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular



- disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722–7.
51. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2776–83.
 52. Theander L, Nyhäll-Wahlin BM, Nilsson JA, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe extraarticular manifestations in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis: Risk factors and incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol.* 2017;44(7):981–7.
 53. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):59–64.
 54. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 1998;19(4):667–85.
 55. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease in the United States: Prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol.* 2019;46(4):360–9.
 56. Carmona L, González-Álvaro I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):897–900.
 57. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(9):1676–82.
 58. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid Pleural Effusion. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):368–78.
 59. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: Clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 PART I):1658–65.
 60. Yousem SA, Colby T V., Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(5):770–7.
 61. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993;7(1):1–16.
 62. Lin E, Limper AH, Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: Analysis of a single-center case series. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1).
 63. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):256–64.
 64. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45(SUPPL. 4).
 65. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16(3):368–73.
 66. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V., Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402–11.



67. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):70–5.
68. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361.
69. Sanmartí R, Gómez-Casanovas E, Solé M, Cañete J, Gratacós J, Carmona L, et al. Prevalence of silent amyloidosis in RA and its clinical significance. *J Rheumatol* [Internet]. 2004 May;31(5):1013–4; author reply 1014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124276>
70. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi*. 1994;34(6).
71. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Vol. 33, *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2004. p. 65–73.
72. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. Vol. 33, *Dermatologic Clinics*. 2015. p. 361–71.
73. Zuk G, Jaworecka K, Samotij D, Ostáska E, Reich A. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Reumatologia*. 2019;57(6):350–3.
74. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence and effect of lower extremity ulcer in rheumatoid arthritis - A population-based study. *J Rheumatol*. 2014;41(3):437–43.
75. Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *Osteoporosis International*. 2018. p. 1263–75.
76. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: Systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(3):231–7.
77. Ancuța C, Pomîrleanu DC, Anton CR, Moraru E, Anton E, Chiriac RM, et al. Rheumatoid myositis, Myth or reality? A clinical, Imaging and histological study. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):781–5.
78. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Živković M, Dordević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(4).
79. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: A case-control study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(5):890–9.
80. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha; therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1400–6.
81. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):841–4.
82. Caballol Pons N, Montalà N, Valverde J, Brell M, Ferrer I, Martínez-Yélamos S. Isolated cerebral vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2010;77(4):361–3.
83. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: A clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum*.



- 1990;19(4):209–23.
84. Vreugdenhil G, Wognum AW, Van Eijk HG, Swaak AJG. Anaemia in rheumatoid arthritis: The role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(2):93–8.
 85. Kurita D, Miyoshi H, Ichikawa A, Kato K, Imaizumi Y, Seki R, et al. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinicopathologic Features and Prognostic Factors. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(7):869–84.
 86. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):443–7.
 87. Li Q, Wang B, Mu K, Zhang J, Yang Y, Yao W, et al. Increased risk of thyroid dysfunction among patients with rheumatoid arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JAN).
 88. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? Vol. 31, *Current Opinion in Rheumatology*. 2019. p. 285–92.
 89. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):625–39.
 90. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1).
 91. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3).
 92. 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. Vol. 62, *Arthritis and Rheumatism*. 2010.
 93. Hakala M, Pollanen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. *J Rheumatol*. 1993;20(10):1674–8.
 94. Levin RW, Park J, Ostrov B, Reginato A, Baker DG, Bomalaski JS, et al. Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(5).
 95. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2).
 96. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med*. 1991;91(5).
 97. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2013 Jun;72(6):875–80. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-201517>



98. Van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJW. Rheumatoid arthritis: Pathogenetic aspects - Anti-CCP antibodies: The new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. Vol. 3, Autoimmunity Reviews. 2004.
99. van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, Limburg PC, Maas F, Trouw LA, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jul;76(7):1184–90. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209991>
100. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10).
101. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Bugatti S, Montecucco C. What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies? Vol. 35, *Journal of Rheumatology*. 2008. p. 1903–5.
102. Scott DL, Panayi GS, Van Riel PLCM, Smolen J, Van De Putte LBA, Veys EM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis: Preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. In: *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1992. p. 521–5.
103. Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. In: *Journal of Rheumatology*. 1993. p. 531–4.
104. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1993 Jun;36(6):729–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780360601>
105. Boers M, Tugwell P, Felson DT, Van Riel PLCM, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. In: *Journal of Rheumatology*. 1994. p. 86–9.
106. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3).
107. Pincus T. Documenting quality management in rheumatic disease: Are patient questionnaires the best (and only) method? Vol. 9, *Arthritis and Rheumatism*. 1996. p. 339–48.
108. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: A practical guide to self-report questionnaires in clinical care. Vol. 42, *Arthritis and Rheumatism*. 1999. p. 1797–808.
109. Anderson JJ, Chernoff MC. Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. In: *Journal of Rheumatology*. 1993. p. 535–7.
110. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials?. *Arthritis Rheum*. 1995;38(11):1568–80.
111. Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren



- erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the disease activity score in patients with ea. *J Rheumatol.* 1999;26(11):2324–31.
112. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. Vol. 44, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018. p. 585–603.
 113. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin.* 2008;4(5):183–90.
 114. Prevoo MLL, Van’T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8.
 115. Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van ’T Hof MA, Van Rijswijk MH, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34–40.
 116. Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1845–50.
 117. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayrat X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol.* 2006;33(7):1243–6.
 118. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index to Monitor Patients in Standard Clinical Care. Vol. 35, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009. p. 759–72.
 119. Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. RAPID3, an Index to Assess and Monitor Patients with Rheumatoid Arthritis, Without Formal Joint Counts: Similar Results to DAS28 and CDAI in Clinical Trials and Clinical Care. Vol. 35, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009. p. 773–8.
 120. Reumatología SE de. Guía De Práctica Clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011;(Diciembre). Available from: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR_2011_V7_definitiva.pdf
 121. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9430):263–9.
 122. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573–86.
 123. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):727–35.
 124. Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1985;12(2).
 125. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of



- biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36.
126. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1410–3.
 127. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2625–36.
 128. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Vol. 23, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005.
 129. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: Rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(SUPPL. 6).
 130. Van Riel PLCM, Van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(SUPPL. 1):28–31.
 131. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4).
 132. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137–45.
 133. Esteve-Vives J, Ualda E, Rosas J, Reig A. Spanish version of the health assessment questionnaire (haq): Reliability, validity and transcultural equivalency. *Rheumatol (United Kingdom)*. 1993;32(12):122.
 134. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified stanford health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983;26(11):1346–53.
 135. Brick JE, Brick JF. Neurologic manifestations of rheumatologic disease. Vol. 7, *Neurologic Clinics*. 1989. p. 629–39.
 136. Ramos M, Mandybur TI. Cerebral Vasculitis in Rheumatoid Arthritis. *Arch Neurol*. 1975;32(4):271–5.
 137. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
 138. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham health profile: Subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med Part A Med Psychol Med*. 1981;15(3 PART 1).
 139. Deyo RA, Inui TS, Leininger J, Overman S. Physical and Psychosocial Function in Rheumatoid Arthritis: Clinical Use of a Self-administered Health Status Instrument. *Arch Intern Med*. 1982;142(5):879–82.
 140. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1842–6.
 141. Bruynesteyn K, Van Der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):913–20.
 142. Larsen A. How to apply larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? *J Rheumatol*. 1995;22(10):1974–5.
 143. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs



- by the scott modification of the larsen method. In: Journal of Rheumatology. 1999. p. 740–2.
144. Van der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(2):177–81.
 145. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 1985;28(12):1326–35.
 146. Sharp JT. Assessment of radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis: What have we accomplished and where should we go from here? In: *Journal of Rheumatology*. 1995. p. 1787–91.
 147. Van Der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(10):941–7.
 148. Narváez García JA. Valoración por imagen de la artritis reumatoide precoz. *Reumatol Clin*. 2010;6(2):111–4.
 149. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: Results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):722–7.
 150. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):595–600.
 151. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509.
 152. 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(6):S685–99.
 153. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa Á, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Appropriate Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Rheumatology: Guidelines From the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2009;5(1):3–12.
 154. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):22–9.
 155. Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: A perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med*. 1982;100(3):314–21.
 156. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing



- the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1004–9.
157. Rich E, Moreland LW, Alarcón GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol*. 1999;26(2):259–61.
 158. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: Incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):3–8.
 159. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1003–8.
 160. McKendry RJR. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(4):939–54.
 161. Ortega Castro R, Escudero Contreras A, Calvo Gutiérrez J, Castro Villegas M del C, Collantes Estévez E. Óptima utilización del metotrexato. Vol. 14, Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2013. p. 24–7.
 162. Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: Is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. 1988;15(9):1356–60.
 163. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Vol. 65, *Drugs*. 2005. p. 1825–49.
 164. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells GA, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;
 165. M. O, B. S, V. R, M. S-A, V. S, P. T, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis [Internet]. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003. p. CD002047–CD002047. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=12535423>
 166. O’Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a Combination of All Three Medications. *N Engl J Med*. 1996;334(20):1287–91.
 167. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279–94.
 168. Mayordomo L, Marengo JL, Gomez-Mateos J, Rejon E. Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(1):44–5.
 169. Reino JG, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284–98.
 170. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? Vol. 19, *Annual Review of Immunology*. 2001. p. 163–96.
 171. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic



- review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Vol. 148, *Annals of Internal Medicine*. 2008. p. 124–34.
172. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):614–24.
 173. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572–81.
 174. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865–79.
 175. Maldonado R. Farmacología de sarilumab en la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2018;14(Supl.2):16–21.
 176. Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. Vol. 2, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006. p. 365–75.
 177. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O’Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36.
 178. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376–81.
 179. Castañeda S, González-Álvaro I. Novelty in the therapeutic scene of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2017;13(2):63–5.
 180. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. Vol. 51, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021. p. 278–84.
 181. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516–28.
 182. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, Van Der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28–38.
 183. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541–50.
 184. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26–37.
 185. Klareskog L, Van Der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate



- compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675–81.
186. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: A network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6).
 187. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49(9):1683–93.
 188. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. Vol. 26, *Seminars in Immunology*. 2014. p. 88–96.
 189. Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DPM. The British society for rheumatology biologics register: 6 years on. Vol. 47, *Rheumatology*. 2008. p. 1441–3.
 190. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403–12.
 191. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):139–45.
 192. Simard JF, Mittleman MA, Shadick NA, Karlson EW. TNF- α Antagonist and Infection in Rheumatoid Arthritis. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;02(02):14–20.
 193. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):380–6.
 194. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368–76.
 195. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafrilla B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ. Infecciones en pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral: incidencia, etiología y mortalidad en el registro BIOBADASER. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533–40.
 196. García-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo MÁ, Roselló R, Hernández MV, Gómez-Reino JJ, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1751–5.
 197. Sanchez-Piedra C, Hernández Miguel MV, Manero J, Roselló R, Sánchez-Costa JT, Rodríguez-Lozano C, et al. Objectives and methodology of BIOBADASER phase III. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):229–36.
 198. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Assessment and preventive



- strategies. Vol. 65, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006. p. 983–9.
199. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1944–9.
 200. Grøn KL, Grintborg B, Nørgaard M, Mehnert F, Østergaard M, Dreyer L, et al. Overall infection risk in rheumatoid arthritis during treatment with abatacept, rituximab and tocilizumab; An observational cohort study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(8):1949–56.
 201. Viganò M, Mangia G, Lampertico P. Management of patients with overt or resolved hepatitis B virus infection undergoing rituximab therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(7):1019–31.
 202. Clavel G, Moulignier A, Semerano L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. Vol. 84, *Joint Bone Spine*. 2017. p. 671–5.
 203. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. Vol. 29, *Modern Rheumatology*. 2019. p. 258–67.
 204. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor- α antagonists. Vol. 27, *Drug Safety*. 2004. p. 307–24.
 205. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - State of knowledge. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1175–85.
 206. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: A nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1605–12.
 207. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, John GS, van der Heijde D, Wang S, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: An integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(2):292–302.
 208. Pérez-Zafrilla B, Descalzo MÁ, Carmona L, Sellas A, Rodríguez B, Barceló M, et al. Reacciones adversas relacionadas con la administración de inhibidores del TNF. Análisis de un registro de terapias biológicas. *Reumatol Clin*. 2008;4(3):90–5.
 209. Valor L, De la Torre I. Comprender el concepto de inmunogenicidad. *Reumatol Clin*. 2013;9(1):1–4.
 210. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, Von Blomberg BME, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*. 1996;47(6):1531–4.
 211. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. Vol. 17, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017.
 212. Ineichen B V., Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. Vol. 26, *Multiple Sclerosis Journal*. 2020. p. 137–52.
 213. Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: A part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? Vol. 58, *Arthritis and Rheumatism*. 2008. p. 637–40.
 214. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, Trahey A, Mulani P, Furst DE. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced



- risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1).
215. Baniaamam M, Handoko ML, Agca R, Heslinga SC, Konings TC, van Halm VP, et al. The Effect of Anti-TNF Therapy on Cardiac Function in Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3145.
 216. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Paterno E, Desai RJ, et al. Comparative cardiovascular risk of abatacept and tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes mellitus: A multidatabase cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3).
 217. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res*. 2019;71(8):1004–18.
 218. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, Barnette T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: Systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4).
 219. Vasconcelos LB, Silva MT, Galvao TF. Reduction of biologics in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 40, *Rheumatology International*. 2020.
 220. Schlager L, Loiskandl M, Aletaha D, Radner H. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: A systematic literature review. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(2):324–34.
 221. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. 2017. p. 395–408.
 222. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology*. 1999;38(3):228–34.
 223. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study.[erratum appears in *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1947]. *J Rheumatol*. 2007;34(8).
 224. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Care Res*. 2008;59(1):32–41.
 225. Van Der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: The TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):328–34.
 226. Eberhardt K, Larsson BM, Nived K. Early rheumatoid arthritis - some social, economical, and psychological aspects. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(3):119–23.
 227. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, Da Rocha Castelar Pinheiro G, Lazovskis J, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum*



- Dis. 2009;68(11):1666–72.
228. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(3):630–7.
 229. Woolf AD, Hall ND, Goulding NJ, Kantharia B, Maymo J, Evison G, et al. Predictors of the long-term outcome of early synovitis: A 5-year follow-up study. *Rheumatology.* 1991;30(4):251–4.
 230. Van Jaarsveld CHM, Ter Borg EJ, Jacobs JWG, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FHJ, Van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(6):689–97.
 231. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: Clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1975–80.
 232. Van Tuyl LHD, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang BIN, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: A systematic review. Vol. 62, *Arthritis Care and Research.* 2010. p. 108–17.
 233. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: Results of a followup study (*J Rheumatol* 1993;20:1288-96). Vol. 20, *Journal of Rheumatology.* 1993. p. 2179.
 234. Jansen LMA, Van Schaardenburg D, Van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BAC. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(3).
 235. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: A 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol.* 2000;27(3):623–9.
 236. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 1996;39(4):616–22.
 237. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: The effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol.* 2005;10(3):457–74.
 238. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1013–9.
 239. Welsing PMJ, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LALM, Van Riel PLCM. The Relationship between Disease Activity, Joint Destruction, and Functional Capacity over the Course of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2009–17.
 240. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc.* 1949;140(8):659–62.
 241. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):836–44.
 242. Harty L, O'Toole G, FitzGerald O. Profound reduction in hospital admissions and



- musculoskeletal surgical procedures for rheumatoid arthritis with concurrent changes in clinical practice (1995-2010). *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;54(4):666–71.
243. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality. Vol. 12, *Current Rheumatology Reports*. 2010. p. 379–85.
 244. Matthey DL, Thomson W, Ollier WER, Barley M, Davies PG, Gough AK, et al. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: Results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1408–16.
 245. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(16):1645–56.
 246. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O’Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003;48(1):54–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528103?dopt=Citation>
 247. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27(8):864–72.
 248. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 SUPPL. 51):S35-61.
 249. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Vol. 48, *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009. p. 1309–13.
 250. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):625–31.
 251. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1).
 252. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine*. 2013;80(1):29–33.
 253. Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2014;34(8):1059–63.
 254. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: Análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica. *Reumatol Clin*. 2014;10(1):10–6.
 255. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: A systematic review. Vol. 42, *Journal of Rheumatology*. 2015. p. 2012–22.



256. Montero N, Sanchez Alonso F, Sanchez Costa J, Sanchez-Piedra C. Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (Fase III). Informe diciembre 2020. 2020;(Fase III):1–24. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/12/BIOBADASER-informe-anual-version-web-2020.pdf>
257. Sørensen J, Hetland ML. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: Results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):1–7.
258. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Carmona L, Dixon W, et al. A Comparison of Patient Characteristics and Outcomes in Selected European and U.S. Rheumatoid Arthritis Registries1. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;40(1):2-14.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.03.003>
259. Richter A, Meißner Y, Strangfeld A, Zink A. Primary and secondary patient data in contrast: The use of observational studies like RABBIT. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34.
260. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(12).
261. Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2).
262. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(1):143–8.
263. Vittecoq O, Desouches S, Kozyreff M, Nicolau J, Pouplin S, Rottenberg P, et al. Relapse in rheumatoid arthritis patients undergoing dose reduction and withdrawal of biologics: Are predictable factors more relevant than predictive parameters? An observational prospective real-life study. *BMJ Open*. 2019;9(12):1–9.
264. Ibrahim F, Lorente-Cánovas B, Doré CJ, Bosworth A, Ma MH, Galloway JB, et al. Optimizing treatment with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis-A proof of principle and exploratory trial: Is dose tapering practical in good responders? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(11):2004–14.
265. Hagen M, Tascilar K, Reiser M, Valor L, Haschka J, Kleyer A, et al. OP0318 Treatment tapering and withdrawal in rheumatoid arthritis with stable remission - final analysis of the RETRO study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Jun 19;80(Suppl 1):194–5. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-eular.2174>
266. Van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):52–8.
267. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis



- (PRESERVE): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9870):918–29. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61811-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61811-X)
268. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):564–8.
 269. Brahe CH, Krabbe S, Østergaard M, Ørnbjerg L, Glinatsi D, Røgind H, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(1):110–9.
 270. Van Mulligen E, Weel AE, Hazes JM, Van Der Helm-Van Mil A, De Jong PHP. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1174–81.
 271. Van Herwaarden N, Van Maas A Der, Minten MJM, Van Den Hoogen FHJ, Kievit W, Van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: Open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015;350.
 272. Bouman CAM, Van Herwaarden N, Van Den Hoogen FHJ, Fransen J, Van Vollenhoven RF, Bijlsma JWJ, et al. Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study - A randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1716–22.
 273. Tweehuysen L, van den Ende CH, Beeren FMM, Been EMJ, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA. Little Evidence for Usefulness of Biomarkers for Predicting Successful Dose Reduction or Discontinuation of a Biologic Agent in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):301–8.
 274. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12).
 275. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6).
 276. Mena-Vázquez N, Pérez Albaladejo L, Manrique-Arija S, Romero Barco CM, Gómez Cano C, Ureña Garnica I, et al. Análisis de las características clínico-analíticas de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial: casos y controles. *Reumatol Clínica*. 2021;17(4).

