

TESIS DOCTORAL

Análisis descriptivo de efectividad y seguridad de una serie
de pacientes con artritis reumatoide, tratada con ciclos
sucesivos de rituximab

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla



María Luisa Velloso Feijoo

Directores:

Dr. José Luis Marenco de la Fuente

Dr. Julio Sánchez Román

Dra. Rosalía Martínez Pérez

Sevilla, 12 de Octubre de 2015

A mi padre, mi referencia como excelente médico y persona, que me transmitió su dedicación a esta profesión, además de otros muchos valores.

A mi madre y hermanos, por estar siempre a mi lado.

A mi marido y a mis hijas, que son mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Luis Marengo de la Fuente, al Dr. Julio Sánchez Román y a la Dra. Rosalía Martínez Pérez, directores de esta tesis, por su apoyo intelectual y su ayuda.

A Carmen Almeida, por sus consejos y realización del estudio estadístico.

A mis compañeros de la UGC de Reumatología del Hospital Universitario de Valme, por su apoyo y ayuda.

A las enfermeras Nuria Moros y Charo Santos, por hacer fácil el trabajo en equipo.

A mi familia, por su comprensión y apoyo durante la realización del trabajo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	7
1 INTRODUCCIÓN	10
1.1 Epidemiología de la artritis reumatoide	11
1.2 Etiología de la artritis reumatoide	11
1.2.1 Sexo.....	12
1.2.2 Factores genéticos	12
1.2.3 Factores ambientales	12
1.2.4 Autoanticuerpos.....	13
1.3 Patogenia de la artritis reumatoide	14
1.3.1 Linfocitos T	14
1.3.2 Angiogénesis y reclutamiento de células inflamatorias	15
1.3.3 Moléculas de adhesión y quimiocinas	15
1.3.4 Papel de las citoquinas.....	15
1.3.5 Reacción tisular	17
1.3.6 Linfocitos B	17
1.3.7 Complemento e inmunocomplejos	17
1.3.8 Otros mediadores de inflamación	18
1.4 Clínica de la artritis reumatoide	18
1.4.1 Manifestaciones articulares	18
1.4.2 Manifestaciones extraarticulares	19
1.5 Diagnóstico de la artritis reumatoide	28
1.5.1 Criterios de clasificación	28
1.5.2 Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas en AR de reciente comienzo.....	31
1.6 Evaluación de la AR	32
1.6.1 Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria	33
1.6.2 Evaluación de la discapacidad	42
1.6.3 Evaluación del daño estructural.....	43
1.7 Tratamiento de la artritis reumatoide	44
1.7.1 Analgésicos	45
1.7.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	46
1.7.3 Glucocorticoides	46
1.7.4 Fármacos modificadores de la enfermedad	47
1.7.5 Fármacos biológicos.....	49
1.7.6 Otros fármacos	69
1.8 Pronóstico de la artritis reumatoide	69
1.8.1 Factores pronóstico de la AR	70
1.8.2 Discapacidad	71
1.8.3 Mortalidad	73
1.9 Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla	73
1.9.1 Población de referencia del Área Hospitalaria de Valme	74
1.9.2 Indicadores Demográficos y Socioeconómicos	74
2 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	77
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	79
3.1 Hipótesis.....	79
3.2 Objetivos.....	79
4 PACIENTES Y METODO	81

4.1	Diseño	81
4.2	Población de estudio	81
4.3	Mediciones y variables	81
4.3.1	<i>Variables del estudio</i>	81
4.3.2	<i>Recogida y tratamiento de datos</i>	83
4.3.3	<i>Técnica de muestreo</i>	83
4.3.4	<i>Análisis estadístico</i>	83
5	RESULTADOS	85
5.1	Características de los pacientes con rituximab y otros biológicos	85
5.2	Pauta de tratamiento con rituximab y esquema de ciclos sucesivos	88
5.3	Efectividad tras primer ciclo de rituximab	89
5.4	Efectividad tras ciclos sucesivos de rituximab	91
5.5	Efectividad en función de autoanticuerpos	96
5.6	Efectividad en función del número de biológicos previos	98
5.7	Efectividad en función de la dosis e intervalo de administración	99
5.8	Efectividad en función de la actividad basal	102
5.9	HAQ en respondedores al tratamiento	104
5.10	Remisión	105
5.11	Seguridad	106
5.12	Supervivencia del fármaco	108
6	DISCUSIÓN	109
6.1	Perfil de paciente candidato a rituxima	109
6.2	Efectividad clínica tras primer ciclo	109
6.3	Efectividad clínica tras ciclos sucesivos	111
6.4	Dosis y esquema de retratamiento	112
6.5	Factores predictores de respuesta	115
6.6	Remisión	118
6.7	Seguridad y supervivencia	119
7	FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO	122
7.1	Fortalezas	122
7.2	Debilidades	122
8	CONCLUSIONES	123
9	RESUMEN DE LA TESIS	124
9.1	Introducción	124
9.2	Hipótesis y objetivos	127
9.3	Pacientes y métodos	128
9.4	Resultados	129
9.5	Conclusiones	133
10	ANEXOS	134
11	BIBLIOGRAFÍA	136

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ACPA: Anticuerpo frente al antipéptido citrulinado
- ACR: American College of Rheumatic Diseases
- AIMS: Arthritis Impact Measurements Scales
- AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
- AINEs: Antiinflamatorios no esteroides
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- ANK: Anakinra
- AR: Artritis reumatoide
- BONO: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- CDAI: Clinical Disease Activity Index
- CF: Ciclofosfamida
- DAS: Disease activity score
- EMECAR: Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide
- EPI: Enfermedad pulmonar intersticial
- EULAR. European League against Rheumatism
- EVA: Escala visual analógica
- FAMES: Fármacos modificadores de enfermedad
- Fc: fracción constante de la inmunoglobulina
- FDA: Food and Drugs administration
- FR: Factor reumatoide
- GC: Glucocorticoides
- GOL: Golimumab
- GUIPCAR: Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide
- H.U. de Valme: Hospital Universitario de Valme
- HAQ: Health assessment questionnaire

- HTLV-1: Virus linfotropo humano de tipo I
- ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1
- IF: Infliximab
- IFN- γ : Interferón gamma
- IL-10: Interleuquina 10
- IL-15: Interleuquina 15
- IL-17: Interleuquina 17
- IL-23: Interleuquina 23
- IL-6: Interleuquina 6
- IL-8: Interleuquina 8
- ILAR: International Leagues Against Rheumatism
- IR: Índice de Ritchie
- LES: Lupus eritematoso sistémico
- LF: Leflunomida
- LT- α/β : Linfotóxina alfa y beta.
- MHAQ: Modified Heath Assessment Questionnaire
- MIP1- α/β : Macrophage inflammatory protein
- MTX: Metotrexate
- Omeract: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
- OMS: Organización mundial de la salud
- PAP: Peptidil arginina deiminasa
- PCR: Proteína C reactiva
- PSN: Perfil de Salud de Nottingham
- RANK-L: Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- RTX: Rituximab
- SAA: Proteína sérica amiloide A
- SDAI: Simplified Disease Activity Index
- SER: Sociedad Española de Reumatología
- SF36: Short-Form 36
- SIP: Sickness Impact Profile
- SSZ: Sulfasalazina

- Th1: Linfocitos T helper 1
- Th17: Linfocitos T helper 17
- Th2: Linfocitos T helper 2
- TNF (tumoral necrosis factor
- TNF: Tumoral necrosis factor
- UGC: Unidad de Gestión Clínica
- VCAM-1: Molécula de citoadhesión vascular-1
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

1 INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica de origen autoinmune, que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones provocando dolor, tumefacción y rigidez. Aunque su curso es variable, la AR es típicamente una enfermedad que, dejada a su libre evolución produce destrucción articular, incapacidad funcional y disminuye la esperanza de vida. El pronóstico de esta enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes han cambiado drásticamente con el desarrollo de fármacos biológicos.

Las células B juegan un papel central en la patogenia de la artritis reumatoide. Son responsables de la formación de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y anticuerpo frente al péptido citrulinado (ACPA); producen citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) y otras interleuquinas como la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 10 (IL-10), linfoquinas α y β (LT- α/β) además de quimiocinas como las proteínas inflamatorias del macrófago 1α y 1β (MIP1- α y β), la interleuquina 8 (IL-8); actúan como células presentadoras de antígeno y regulan las funciones de las células T directamente o a través de macrófagos. Por tanto, las células B constituyen una excelente diana terapéutica.

Rituximab, anticuerpo monoclonal de origen murino dirigido contra el marcador de superficie CD20 de las células B, induce la depleción de estas células de forma prolongada (en ocasiones más de 6 meses). De esta forma disminuye la actividad de la AR y permite su administración en intervalos de al menos 6 meses. La molécula CD20 no está presente en las fases más iniciales ni las finales del desarrollo de las células B, por lo que se puede producir una repoblación a partir de las formas inmaduras y no se pierde la capacidad de formación de anticuerpos.

Existe una amplia experiencia de uso de este fármaco en linfomas de células B, más de un millón de pacientes han sido tratados desde 1997, con un perfil de seguridad favorable. Los principales efectos adversos están relacionados con la infusión, suelen ser banales y responden a la disminución del ritmo de

infusión. No se observa un incremento en la frecuencia de infecciones ni una mayor incidencia de infecciones por microorganismos oportunistas.

1.1 Epidemiología de la artritis reumatoide

Los historiadores médicos no coinciden en cuanto a la primera aparición de la AR. Mientras que algunos sostienen que pudo tener su origen en la antigüedad, otros lo sitúan hace 300-400 años. Sir Alfred Garrod (1) fue el primero en introducir el término de “artritis reumatoide” en 1876.

La incidencia anual de la AR está en torno a 40/100000; y la prevalencia sobre el 1% en la raza caucásica, aunque varía entre 0,1% (Africa rural) y 5% (indios norteamericanos) (2). Las mujeres se ven afectadas de 2 a 3 veces más que los hombres.

Con respecto a la edad, existe un pico de mayor incidencia entre los 50 y 70 años.

El coste anual global para la AR atendida en unidades de Reumatología en hospitales públicos españoles se estimó en 2005 mediante un estudio observacional prospectivo multicéntrico (3) en 590.110.000 euros (coste anual por paciente de 3845 euros); siendo un 74% costes directos (visitas médicas, pruebas complementarias, hospitalización y sobre todo fármacos) y un 26 % indirectos (fundamentalmente por invalidez).

1.2 Etiología de la artritis reumatoide

La etiología de la AR no es del todo conocida, se postula que diferentes factores sobre un individuo predispuesto genéticamente pueden inducir que aparezca la enfermedad.

1.2.1 Sexo

Las mujeres son más susceptibles de padecer AR, hasta 2 ó 3 veces más que los hombres. Posiblemente esto se debe al efecto estimulante del sistema inmune que poseen los estrógenos, favoreciendo la inhibición de linfocitos T supresores y la activación de linfocitos T helper (4).

1.2.2 Factores genéticos

Existen datos sustanciales sobre la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la AR, basados en estudios de agregación familiar y en la concordancia demostrada en gemelos; en la susceptibilidad que confieren determinados antígenos de histocompatibilidad; y en el estudio de polimorfismos genéticos asociados descubiertos más recientemente.

El vínculo de asociación más firme entre un factor de susceptibilidad genética y la AR, es la asociación de la enfermedad con un epítipo en la tercera región hipervariable de las cadenas beta de los antígenos de histocompatibilidad de clase II que se conoce como el “epítipo compartido” (5).

1.2.3 Factores ambientales

1.2.3.1 Tabaco

El tabaco constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de la AR, particularmente en individuos que poseen el epítipo compartido(6) y/o con anticuerpos frente al péptido citrulinado (ACPA). Su relevancia como factor etiopatogénico ha sido reconocida en diversos estudios, así como su asociación con la severidad de la misma y como factor pronóstico (7).

1.2.3.2 Infecciones

Las infecciones virales y bacterianas parecen tener el papel desencadenante, por mecanismos mediados por el inflamosoma o los receptores toll-like. Entre los microorganismos que con más frecuencia se han relacionados se encuentran el virus linfotropo humano de tipo I (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr (8) virus herpes, rubéola y parvovirus. También se han sido implicados agentes bacterianos en el desarrollo de la enfermedad como el mycoplasma,

micobacterias (9) y la porphyromona gingivalis (10). Algunos microorganismos entéricos como Campylobacter, Yersinia y Salmonella también han sido relacionados con la AR.

1.2.3.3 Factores socioeconómicos

El estatus socioeconómico influye tanto en el curso de la enfermedad como en el riesgo de desarrollo de la misma (11) existiendo una relación inversa entre el nivel de educación y socioeconómico (definido por la actividad laboral), y el riesgo de desarrollar AR (12).

1.2.3.4 Factores dietéticos

Alimentos con alto contenido en ácidos grasos omega 3 pudieran tener un factor protector frente al desarrollo de la AR (13). Se ha sugerido que el consumo de alcohol puede tener un efecto protector de la AR (14).

1.2.3.5 Sílice

La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definido. Duplica el riesgo de AR en un análisis ajustado por exposición al tabaco (15).

1.2.4 Autoanticuerpos

Desde el descubrimiento del factor reumatoide (FR) en 1940, muchas investigaciones han relacionado este autoanticuerpo con la fisiopatología de la artritis reumatoide; y no existe duda de que su presencia confiere una mayor gravedad a la enfermedad con mayor probabilidad de afectación extraarticular. Tanto el FR como el ACPA deben estar presentes en sangre antes de que aparezca la artritis (16).

La combinación de ACPA, epítipo compartido y determinados polimorfismos genéticos aumenta considerablemente el riesgo de padecer AR (17).

1.3 Patogenia de la artritis reumatoide

El inicio de la AR es una combinación de predisposición genética y factores ambientales. El mejor definido es el tabaco y su interacción con los genes. Probablemente el mecanismo de inicio sea la hiperactivación del sistema inmune innato. Este proceso puede durar años hasta que la enfermedad aparezca clínicamente. Un elemento clave es la estimulación de las enzimas peptidil arginina deiminasa (PAD) que convierten la arginina en citrulina, dando lugar a autoantígenos que serán presentados por células presentadoras de antígenos en órganos linfoides centrales a células T, que a su vez activarán células B y/o migrarán de nuevo a la sinovial.

Es improbable que exista un único “antígeno reumatoide”. En lugar de ello, lo más probable es que los responsables sean un amplio espectro de antígenos específicos articulares como el colágeno tipo II o los diferentes antígenos citrulinados; y probablemente el antígeno inicial varíe entre individuos, articulaciones e incluso en el desarrollo temprano o tardío de la enfermedad.

Tanto ACPAs como FR pueden estar presentes más de 10 años antes de la artritis, y aunque no son los causantes directos de la enfermedad, contribuyen al inicio o empeoramiento de ésta.

Al igual que los autoanticuerpos, los niveles de citoquinas van incrementando gradualmente con los años antes de la aparición de la clínica.

Los inmunocomplejos juegan un papel importante también al involucrar a mastocitos y otras células del sistema inmune a nivel de la sinovial. El aumento en la permeabilidad vascular permite un mayor acceso a la articulación, la fijación del complemento, reclutamiento de células inmunes y por tanto la inflamación.

Una vez desencadenado el proceso inflamatorio, la sinovial se convierte en un tejido invasivo que destruye el cartílago y el hueso.

1.3.1 Linfocitos T

Las células T constituyen sobre el 50% o más de las células presentes en la sinovial de los pacientes con AR, la mayoría son CD4+, con un predominio de los subtipos Th1 y Th 17; y una deficiencia de Th2 y células T reguladoras.

Los Th1 producen citoquinas proinflamatorias como la IL2 y el interferón Gamma, los Th2 producen IL4 e IL10, citoquinas que inhiben la inflamación actuando sobre las Th1 y las células presentadoras de antígenos. Y los Th17 son productores de IL17.

Entre las funciones achacables a la activación y proliferación de los linfocitos T destacan la estimulación de monocitos, macrófagos y sinoviocitos fibroblásticos para que produzcan citoquinas (fundamentalmente IL-1, IL-6 y TNF- α) y secreten metaloproteinasas; la estimulación de linfocitos B a través de la unión a integrinas alfa1, beta1 y ligandos CD40 y CD28, para generar inmunoglobulinas, incluido el factor reumatoide (FR); y la expresión de ligandos de osteoprotegerinas que estimulan la osteoclastogénesis, produciendo la lesión del hueso y del cartílago (18) (19).

1.3.2 Angiogénesis y reclutamiento de células inflamatorias

La generación de nuevos vasos sanguíneos en la sinovial es uno de los fenómenos histopatológicos más precoces. Se acompaña de la trasudación de líquido articular; de la migración de linfocitos B y T a la sinovial, y de leucocitos polimorfonucleares al líquido sinovial.

1.3.3 Moléculas de adhesión y quimiocinas

Tras la formación de nuevos vasos, la membrana sinovial produce citoquinas en respuesta al TNF (tumoral necrosis factor), que estimulan la producción de moléculas de adhesión por las células endoteliales, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1), que facilitan la diapédesis de leucocitos a la membrana sinovial. Las quimiocinas como CXCL8 y CXCL5, se encargan de potenciar la migración de leucocitos.

1.3.4 Papel de las citoquinas

La sinovitis está mediada fundamentalmente por citoquinas, pero también por otros mediadores solubles como factores de crecimiento y quimiocinas.

Las respuestas Th1 y Th17 parecen tener el principal papel. La IL17 es una citoquina con potente efecto proinflamatorio, que estimula la producción de otras citoquinas, la formación del pannus y la osteoclastogénesis (20).

La identificación del eje IL17/IL23, eje regulador de la inflamación, ha mejorado sustancialmente la comprensión de las enfermedades autoinmunes, cambiando la idea previa de que la patogénesis de la AR se basaba de forma exclusiva en la respuesta Th1 mediada fundamentalmente por TNF α e IFN- γ (21).

El eje IL17/IL23 es esencial para el inicio de la AR como para la fase de destrucción ósea, y se correlaciona directamente con otras citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF α) y antiinflamatorias (22).

Los niveles de IL-23 se correlacionan con los parámetros de actividad inflamatoria (23).

Otras de las CK más importantes es la IL-6, cuya secreción es inducida por la IL-1 y el TNF α (24). La IL-6 se relaciona con la sintomatología sistémica de la AR, al igual que la IL-1. Recientes estudios ponen de manifiesto su relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad y el daño estructural, ya que promueve la osteoclastogénesis de forma indirecta al aumentar la producción de RANK-L por los osteoblastos y disminuir la proliferación de osteoblastos en los últimos estadios de diferenciación (25).

La IL-15, contribuye a la patogénesis de la AR, mediante la regulación de interacciones celulares que promueven la producción de TNF, la activación de linfocitos Th17; y la estimulación de la osteoclastogénesis, favoreciendo la osteoporosis y la formación de erosiones óseas. Diversos estudios han constatado la elevación de los niveles de esta molécula en suero y líquido sinovial de pacientes con AR, encontrando asociación con la actividad de la enfermedad (26). Sus niveles en suero se correlacionan con los niveles de FR, anti-CCP, índices de actividad de la enfermedad y progresión radiológica, lo que le confiere la posibilidad de un futuro uso como biomarcador para el diagnóstico y de seguimiento de la AR(27).

1.3.5 Reacción tisular

La cadherina 1, una glicoproteína transmembrana parece mediar en la invasión de la sinovial por sinoviocitos fibroblastos-like, éstos permiten la entrada de células inflamatorias y el consiguiente daño a la sinovial. Esta proteína parece tener un papel clave ya que estudios con ratones con déficit de esta proteína son resistentes a la artritis (28).

Las erosiones son la consecuencia de la destrucción del cartílago articular por el tejido inflamatorio o pannus y la activación de los osteoclastos. Este proceso esta mediado fundamentalmente por metaloproteasas. Los mecanismos naturales para contrarrestar este proceso son insuficientes, ya que existe una disfunción de las células TCD4+ reguladoras, y aunque los inhibidores naturales de las CK proinflamatorias están aumentados, no lo suficiente para controlar la situación.

1.3.6 Linfocitos B

Las células B, aunque están poco presentes en la membrana sinovial (5% de las células), tienen un papel central en la patogenia de la AR. Son responsables de la formación de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo frente al péptido citrulinado (ACPA), y de la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias; actúan como células presentadoras de antígeno y regulan las funciones de las células T directamente o a través de macrófagos (29).

1.3.7 Complemento e inmunocomplejos

La activación del complemento y sus interacciones con inmunocomplejos son importantes en la AR, sobre todo en el líquido articular y en el cartílago; y esto es por el efecto inflamatorio de la activación del complemento y la presencia de inmunocomplejos que pueden generar una segunda respuesta de anticuerpos frente a antígenos dependientes de células T y activar las células B de memoria y células plasmáticas (30).

1.3.8 Otros mediadores de inflamación

Existen otros factores como el óxido nítrico, neuropéptidos y metabolitos del ácido araquidónico que contribuyen en la patogénesis de la enfermedad.

1.4 Clínica de la artritis reumatoide

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta preferentemente a las articulaciones de forma simétrica, pero también puede dañar órganos internos por lo que se considera una enfermedad sistémica.

La artritis puede conducir a destrucción articular y a la invalidez progresiva.

La afectación sistémica y las comorbilidades pueden disminuir la esperanza de vida.

1.4.1 Manifestaciones articulares

La AR afecta predominantemente a las pequeñas articulaciones de las manos generalmente de forma simétrica, aunque puede comprometer otras articulaciones como los carpos, pequeñas articulaciones de los pies y rodillas. Las articulaciones interfalángicas distales de las manos, las de la columna dorsal y lumbar suelen preservarse, aun así todas las articulaciones diartrodiales pueden estar involucradas en la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones el comienzo es insidioso y lento.

Los síntomas y signos habituales de esta enfermedad son:

- Dolor de ritmo inflamatorio, que mejora con el reposo.
- Inflamación articular: aumento del volumen articular por derrame de líquido sinovial o por hipertrofia sinovial.
- Rigidez articular: dificultad para mover las articulaciones tras un periodo de reposo y que se debe a la acumulación de exudado inflamatorio en músculos y articulaciones. La rigidez se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad.
- Debilidad muscular y atrofia: se deben al desuso de las articulaciones y conllevan un aumento del grado de incapacidad.

- Deformidad articular: aparece en las fases más avanzadas y se debe a engrosamiento óseo y a las luxaciones y subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares y ligamentosas.

1.4.2 Manifestaciones extraarticulares

Los factores de riesgo para presentar manifestaciones extraarticulares son la edad, la presencia de FR (31) o anticuerpos antinucleares (ANA), el epítipo compartido, la incapacidad funcional temprana y el tabaco.

Un 40% de los pacientes con AR desarrollan manifestaciones extraarticulares (32).

La afectación extraarticular es un marcador de severidad de la enfermedad, y se asocia con mayor morbilidad (33). A continuación, se mencionan las principales manifestaciones extrarticulares.

1.4.2.1 Pleuropulmonares

El pulmón y la pleura son órganos frecuentemente afectados por la AR, pero pueden no dar síntomas significativos en un amplio porcentaje de los pacientes.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y las enfermedades de la pleura son las formas de afectación más encontradas.

Se describen otras manifestaciones como nódulos reumatoides, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) y reacciones a diversos fármacos empleados para el tratamiento de la AR (34).

Enfermedad pulmonar intersticial

Es la manifestación pulmonar más frecuente en la AR y la de peor pronóstico (35). En el “Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide” (EMECAR), llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER), la prevalencia en España es del 3,7% (36) .

Los factores de riesgo identificados para la EPI son la edad, el sexo masculino, la severidad de la AR, el tabaco y los ACPA (37).

Los síntomas iniciales son similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática (disnea progresiva, tos no productiva), el comienzo suele ser insidioso y generalmente aparece en estadios avanzados de la enfermedad.

Afectación pleural

La afectación de la pleura es una complicación común en la AR pero la mayoría de los casos tienen una expresión subclínica (38) . Ocurre fundamentalmente en enfermedad avanzada aunque puede preceder a la aparición de la AR. Es más frecuente en varones, y hasta en un 30% de los casos se asocia con nódulos reumatoides. En cuanto a los tipos de afectación incluyen: derrame pleural, pleuritis inducida por fármacos (metotrexate, infliximab), empiema, fístula broncopleural, hemoneumotóax y pnoneumotóax.

Obstrucción de las vías aéreas

Pueden verse afectadas tanto las vías aéreas superiores como las inferiores. La principal causa de afectación de las vías aéreas superiores es la artritis cricoaritenoides. A nivel de vías aéreas inferiores puede aparecer obstrucción bronquial, bronquiolitis obliterante, bronquiolitis folicular o bronquiectasias.

Nódulos reumatoides

Es la única manifestación específica de la AR. Su prevalencia es muy variable, va desde el 0,4%, en exámenes radiológicos, hasta un 32% en de biopsias de pacientes con AR y sospecha de enfermedad pulmonar (39). Pueden ser únicos o múltiples, se localizan preferentemente en zonas subpleurales de lóbulos superiores. Suelen ser asintomáticos salvo que presente alguna complicación como la cavitación, sobreinfección o fistulización.

El Síndrome de Caplan, es una variante de esta complicación, ocurre en paciente con AR y neumoconiosis por la exposición a polvos inorgánicos (carbón, asbesto y sílice). Se caracteriza por un rápido desarrollo de múltiples nódulos periféricos junto con una moderada obstrucción del flujo aéreo (40).

Toxicidad pulmonar farmacológica

Aunque clásicamente se ha atribuido la toxicidad pulmonar farmacológica al metotrexate; la mayoría de los fármacos utilizados para la AR pueden causar neumonitis. Se ha documentado este efecto adverso con metotrexate, leflunomida y diversos biológicos (sobre todo anti-TNF y anakinra) (41).

1.4.2.2 Cardíacas

Las manifestaciones cardíacas son de naturaleza muy variada, siendo la pericarditis y miocarditis las dos formas principales de afectación cardiológica directamente relacionadas con la AR, que si bien son frecuentes en los estudios post mortem, tienen poca expresividad clínica y se trata de alteraciones leves que no precisan tratamiento.

Otras formas de afectación cardíaca que podemos encontrar son: soplos, cardiomegalia, cor-pulmonale, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, bloqueos, cardiopatía hipertensiva o síndromes coronarios (42).

Pericarditis

es la complicación cardiológica más frecuente en el curso de la enfermedad. Se ha puesto de manifiesto en estudios ecocardiográficos la existencia de derrame pericardio en el 30% de los pacientes, pero menos del 10% tendrán expresión clínica. Es más frecuente en varones con FR positivo. El desarrollo de una pericarditis masiva con taponamiento cardíaco es excepcional (43).

Miocarditis

La afectación miocárdica puede ser granulomatosa, altamente específica de la AR, o intersticial. Es rara y está asociada a enfermedad articular activa y a otras afectaciones extraarticulares (44).

Enfermedad cardiovascular

El riesgo de muerte súbita e infarto de miocardio está incrementado en los pacientes con AR (45). Los datos epidemiológicos sugieren que la AR es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. Los pacientes con

afectación sistémica padecen un mayor riesgo de sufrir eventos coronarios (46). Diversos mecanismos pueden influir para que la inflamación crónica acelere el proceso de aterosclerosis en estos pacientes, entre ellos los efectos de las citoquinas en especial TNF e IL6 y la disfunción de los linfocitos B, macrófagos y células dendríticas (47).

1.4.2.3 Cutáneas

Las manifestaciones cutáneas clásicas son los nódulos reumatoides, fenómenos vasculíticos y las derivadas de infiltración neutrofílica, además de la atrofia cutánea periarticular.

Al igual que en otras conectivopatías los pacientes con AR pueden desarrollar un fenómeno de Raynaud secundario (48).

Nódulos reumatoides

Los nódulos reumatoides constituyen la más común de las manifestaciones cutáneas en la AR (49), presentes en un 20-30% de los pacientes con AR (50), ligados a la presencia del FR. Son un factor predictivo de evolución agresiva de la enfermedad. Suelen ser indoloros, de tamaño variable, oscilando entre 0,5 a 3 cm de diámetro. Se localizan preferentemente en las zonas periarticulares y las expuestas a presiones mecánicas como: la superficie de extensión de los codos, superficie dorsal de los dedos, las rodillas, cara anterior de tibias y dorso de los pies. De forma menos frecuente, pueden aparecer en el tejido pulmonar (51).

Dermatosis neutrofílicas

La dermatitis neutrofílica reumatoidea ocurre sobre todo en mujeres de edad media (52); otros tipos de dermatosis neutrofílica asociados a la AR son el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso, aunque no son específicas de la AR.

Úlceras cutáneas

Las úlceras crónicas en los pacientes con AR suelen tener un origen multifactorial (éstasis venosos, insuficiencia arterial, infiltración neutrofílica y/o

vasculitis) y, a menudo, requieren tratamiento inmunosupresor para su resolución (53).

Toxicidad cutánea farmacológica

Entre la toxicidad dérmica secundaria a los fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad encontramos: reacciones exantemáticas, erupciones urticariformes y las vasculitis leucocitoclásticas.

1.4.2.4 Osteopenia

Un elevado porcentaje de pacientes con AR tiene una masa ósea baja. La pérdida de masa ósea puede ser sistémica relacionada con la inmovilidad, el proceso inflamatorio y el tratamiento esteroides; periarticular debido a la inhibición de la formación ósea por citoquinas y células inmunes; o focal por la destrucción ósea yuxtaarticular llevada a cabo por los osteoclastos (54).

1.4.2.5 Debilidad muscular

La debilidad muscular es referida con frecuencia por los pacientes con AR, generalmente proporcional a los síntomas articulares. Probablemente su origen sea debido a diversas razones:

- La inflamación sinovial, que condiciona una rápida atrofia muscular por el desuso de la articulación.
- La miositis nodular o acumulación focal de linfocitos y células plasmáticas con focos de necrosis muscular, observada en algunas series de necropsias (55).
- Las vasculitis que afectan a los vasos del sistema musculo esquelético y la vasculitis neuropatía pueden dar lugar a dolor muscular agudo y debilidad muscular en los pacientes con AR.
- Algunos de los fármacos empleados, entre los que destacan los glucocorticoides, los antimaláricos (cloroquina o hidroxiclороquina) y los tratamientos hipolipemiantes, pueden inducir debilidad muscular.

1.4.2.6 Oculares

La queratoconjuntivitis seca (10-30%) es la manifestación ocular más frecuente, que empeora en etapas avanzadas de la enfermedad (56).

La escleritis y la episcleritis la padecen menos del 5% de los pacientes (57).

La escleritis puede tener consecuencias devastadoras llegando incluso a la perforación, predomina en pacientes con AR enfermedad con carácter agresivo y con presencia de nódulos reumatoides (58).

Algunos fármacos empleados en la AR pueden causar complicaciones oftalmológicas, entre ellas destaca las cataratas subcapsulares posteriores debido al empleo de glucocorticoides y la retinopatía con compromiso esencialmente macular secundaria al empleo de cloroquina e hidroxicloroquina (59).

1.4.2.7 Vasculitis

Existen numerosos tipos de vasculitis asociadas a la AR, pudiendo afectar vasos de pequeño y mediano tamaño, con distinta severidad, e incluso vasos grandes y manifestarse como aortitis (60). Histopatológicamente podemos encontrar dos tipos, la vasculitis leucocitoclástica, que es la más frecuente, y la vasculitis necrosante. Los órganos mayormente afectados son la piel, nervio periférico, ojos y corazón.

Ocurre habitualmente en pacientes con AR de larga evolución, incluso cuando ya la enfermedad está inactiva (61). El género masculino, el FR positivo y la presencia de otras manifestaciones extraarticulares de la AR son marcadores de riesgo para desarrollar esta complicación (62).

1.4.2.8 Renales

La afectación renal secundaria a la AR es bastante infrecuente; cuando aparece lo hace en forma de glomerulonefritis focal, nefropatía membranosa o vasculitis reumatoide. Es más habitual que si existen alteraciones renales, sea debido a los fármacos empleados (fundamentalmente AINEs, ya que la penicilamina y ciclosporina actualmente están en desuso).

La amiloidosis renal es ahora relativamente rara, debido al mejor control del proceso inflamatorio con las terapias biológicas.

Recientemente se ha observado una mayor incidencia de insuficiencia renal en la AR sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular, dislipemia y velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada en el primer año de la enfermedad (63).

1.4.2.9 Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren puede aparecer asociado a la AR. Se caracteriza por la presencia de sequedad oral y cutánea.

La xeroftalmia se puede valorar mediante el test de Schirmer o con la tinción con rosa de Bengala o fluoresceína con la que se puede valorar la presencia de queratoconjuntivitis seca; y la xerostomía se puede poner de manifiesto midiendo la producción salivar mediante copa Lashley u otros métodos, o realizando una biopsia de glándula salival menor.

1.4.2.10 Neurológicas

Diversas manifestaciones neurológicas pueden asociarse a la AR, tanto a nivel del sistema periférico como central.

El síndrome del túnel carpiano es la manifestación neurológica más común y puede ser el primer síntoma de la enfermedad (64).

Otras formas de afectación neurológica habituales son las radiculopatías o mielopatías por compresión, debiendo sospecharlas siempre ante un paciente con afectación de la articulación atloaxoidea.

La vasculitis reumatoide a nivel del sistema nervioso central, puede manifestarse como isquemia, infartos o sangrados (65). La afectación del sistema nervioso periférico por vasculitis puede dar lugar a cuadros de mononeuritis múltiple o polineuritis (66).

1.4.2.11 Hematológicas

Anemia

La mayoría de los pacientes tiene una anemia moderada que se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la VSG, siendo ésta la manifestación

hematológica más frecuente (67). Suele ser una anemia de trastornos crónicos que raramente presenta concentraciones de hemoglobina inferiores a 10 gr/dL. En pacientes tratados con Metotrexato (MTX) o inmunosupresores también puede detectarse una anemia megaloblástica, hipoplásica o aplásica (68). La mayoría de las anemias en estos pacientes son asintomáticas, por lo que es preciso realizar hemogramas de manera periódica para su detección.

Síndrome de Felty

Ocurre en individuos con AR seropositiva. Es una manifestación infrecuente pero grave. Se estima una prevalencia según la cohorte EMECAR de AR del 0,3% (36).

Se caracteriza por la presencia de esplenomegalia, leucopenia (<3500/mm³) y neutropenia (<2000/mm³); también puede asociar anemia o trombopenia, y más raramente úlceras en miembros inferiores.

Enfermedad linfoproliferativa

En los pacientes con AR está aumentado el riesgo de desarrollar linfoma, especialmente en aquellos con actividad inflamatoria mantenida durante largo tiempo.

1.4.2.12 Alteración en la composición corporal

La composición corporal es frecuentemente anormal en los pacientes con AR, con aumento de la masa grasa corporal y reducción de la masa muscular, incluso con un índice de masa corporal normal.

Los factores predictores para esta alteración son la edad, la duración larga de la enfermedad, la actividad inflamatoria elevada, la positividad para el FR y el sedentarismo (69).

Este desequilibrio en la composición corporal puede dar lugar a mayor discapacidad y peor calidad de vida (70). No obstante el ejercicio y los buenos hábitos de vida pueden mejorar este aspecto (71).

1.4.2.13 Neoplasias

La AR se ha relacionado con un incremento en la incidencia de determinadas neoplasias hematológicas (72), como el linfoma no Hodgkin y la leucemia. El riesgo de desarrollarlas está relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad (73), independiente de los tratamientos utilizados, aunque existe controversia en la relación entre el desarrollo de linfomas y el empleo de MTX (74) o biológicos (75).

No queda clara la relación de AR y neoplasias sólidas, con la excepción del cáncer de pulmón cuya incidencia está aumentada particularmente en hombres fumadores, y la disminución de la incidencia de cáncer colorrectal y cáncer de mama (76).

1.4.2.14 Infecciones

La incidencia de infecciones está aumentada en la AR (77). Este hecho está relacionado con la propia enfermedad y los fármacos empleados, sobre todo los biológicos (78). Las localizaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas, la piel y el tracto respiratorio.

Se estima que la incidencia de artritis infecciosas en esta patología está entre el 0,3 y 3%. Suele presentarse en pacientes con enfermedad de larga evolución, FR positivo, erosiones articulares, nódulos subcutáneos, discapacidad funcional severa y en pacientes tratados con glucocorticoides. El microorganismo responsable en la mayoría de los casos es el *Staphylococcus aureus* (79)(80).

Además de aumentar el riesgo global de infecciones, aumentan el riesgo de infecciones por hongos y microorganismos oportunistas, especialmente los fármacos anti-TNF.

Es obligado realizar screening de infecciones latentes, incluidas tuberculosis y hepatitis B y C, en los pacientes candidatos a terapia biológica (81).

La vacunación frente al virus de la hepatitis B, neumococo y gripe debe realizarse preferiblemente antes de iniciar la terapia biológica (81), incluso en el

caso de rituximab donde es conocido que la respuesta protectora es menor (82).

1.5 Diagnóstico de la artritis reumatoide

El diagnóstico de la AR debe establecerse en base a la anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio e imagen.

La anamnesis irá dirigida a las características del dolor articular, rigidez matutina y limitación funcional. Debe realizarse una exploración física completa para valorar la presencia de sinovitis, limitación de la movilidad articular o manifestaciones extraarticulares. Las pruebas complementarias que nos ayudaran a detectar esta enfermedad son los análisis de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la VSG y autoanticuerpos como el FR, ACPA y ANAs, además de estudios de imagen como radiografías de manos y pies.

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con el resto de enfermedades reumáticas que cursan con artritis.

Cuanto antes comience el tratamiento en la AR, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la artritis de reciente comienzo debe ser considerada una prioridad diagnóstica.

1.5.1 Criterios de clasificación

Para intentar discriminar pacientes con AR establecida de aquellos que padecían otra enfermedad reumática, se desarrollaron los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 (83) que tienen buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos de AR en fases avanzadas. Sin embargo estos criterios no son válidos para identificar pacientes con artritis de reciente inicio. Por este motivo en 2010 el ACR y la European League against rheumatism (EULAR) desarrollaron los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010 (84).

Tabla 1. Criterios de clasificación de la ACR de 1987

Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
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 metatarsfalángicas
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% (83)(85)(86).

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

Hay que tener en cuenta que:

- El punto de partida para la aplicación de estos criterios es la presencia de sinovitis, no se deben aplicar en pacientes con artralgias o normales.
- Sólo se deben aplicar a pacientes con sinovitis sin causa conocida, y la obligación de este diagnóstico diferencial es del médico que lleva al paciente.
- La simetría no es necesaria.
- Son criterios dinámicos. Un paciente que inicialmente no es clasificado como AR sí lo puede ser a lo largo del tiempo.
- No son válidos para que el médico de cabecera decida remitir a un paciente al reumatólogo.
- Son criterios basados en el conocimiento actual, por lo que deberán ser revisados si aparecen nuevos biomarcadores genéticos, serológicos o de imagen.
- El punto de corte probablemente pueda variarse para distintos usos de los criterios.

Son criterios de clasificación, no de diagnóstico. El objetivo es poder discriminar de forma estandarizada en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada cuál es el subgrupo que con mayor probabilidad puede

desarrollar AR erosiva y persistente. No obstante, un reumatólogo puede diagnosticar un sujeto de AR aunque no cumpla criterios o tenga manifestaciones no incluidas en los criterios.

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

La determinación del FR y los ACPA son las pruebas de mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR.

1.5.2.1 Reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son útiles en el diagnóstico de la AR al elevarse proporcionalmente a los procesos inflamatorios, pero estos reactantes no son específicos ya que se elevan en más situaciones (infecciones, cirugía, traumatismos...).

1.5.2.2 El factor reumatoide (FR)

El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. Suelen ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente. En la actualidad se suele determinar por nefelometría aunque para algunos isotipos es preciso emplear técnicas de ELISA.

El FR IgM es característico de la AR y se detecta en el 40-80% de los casos. Su presencia en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye. El FR puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis o con menos frecuencia después y puede desaparecer en respuesta al tratamiento.

EL FR aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico (episodios recurrentes de inflamación mono u oligoarticular, que aparecen a intervalos que oscilan entre semanas y meses). En presencia del FR, aumenta la probabilidad de evolución a AR. En estos casos, y a medida que el cuadro evoluciona a AR, los episodios inflamatorios se hacen cada vez más frecuentes y extensos.

El FR también puede aparecer en personas mayores sanas pero a títulos bajos, y en pacientes con otras patologías como el lupus, síndrome de Sjögren,

cirrosis biliar primaria, infecciones crónicas y neoplasias (87).

Además del valor diagnóstico, el FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad (88).

1.5.2.3 Los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (ACPA)

La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por el enzima peptidoarginil deaminasa) (89). Desde hace décadas, los ACPA se han detectado en el suero de los pacientes con AR en diferentes formas, como el factor anti perinuclear o los anticuerpos anti queratina.

La sensibilidad de los ACPA oscila entre el 12 y el 93% y su especificidad entre el 63 y el 100%. Comparados con el FR, tienen una mayor especificidad (96% frente al 86%) con una sensibilidad similar, y sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR. El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico. Al igual que el FR, los anti-CCP pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad. También aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico, y al igual que el FR, constituyen un factor pronóstico de evolución hacia la AR (90).

1.6 Evaluación de la AR

La AR es una enfermedad que cursa por brotes de actividad y periodos de remisión clínica. El daño estructural provocado por la inflamación, condiciona la funcionalidad del paciente y su calidad de vida. La evaluación del paciente debe medir ambas circunstancias, 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 (91) (92). Estas recomendaciones fueron ratificadas posteriormente por otros organismos de conocida relevancia como son: ACR (93), la Organización Mundial de la Salud (OMS), (EULAR) y la

International Leagues Against Rheumatism (ILAR) (94). 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 (95).

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 (96) (97).

1.6.1 Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria

Para la medición del grado de actividad inflamatoria empleamos una serie de parámetros (recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad y valores de los reactantes de fase aguda) que quedan sintetizados en los índices de actividad compuestos

diseñados para ello: *Disease Activity Score (DAS)*, *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* y *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*.

1.6.1.1 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 como mínimo 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 2007 actualizada en 2011(87), 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 (Ver Anexos).

1.6.1.2 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 (98) (99).

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.

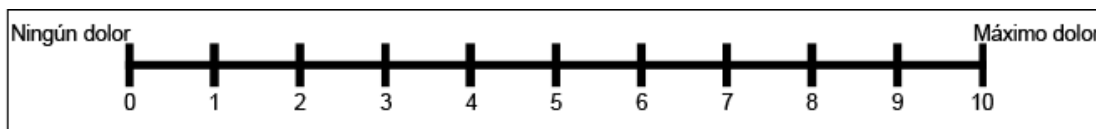


Figura 1. EVA de dolor

1.6.1.3 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 (99).

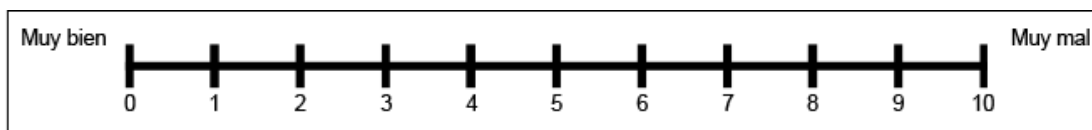


Figura 2. Escala para evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico.

1.6.1.4 Reactantes de fase aguda

La medición de estos parámetros de laboratorio son de suma importancia para la evaluación de la mayoría de los procesos inflamatorios particularmente en los articulares. Sus niveles están asociados 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 (100). 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 factores independientes de la inflamación articular. Los niveles elevados de estos parámetros, especialmente de la PCR, de forma mantenida se ha relacionado con el peor pronóstico de la enfermedad (101–103)

La proteína sérica amiloide A (SAA) es también un reactante de fase aguda que se sintetiza en el hígado, aunque no se utiliza en la práctica clínica diaria (104). En personas sanas la concentración plasmática de la SAA es de 3 mg/L

y puede aumentar hasta 2.000 mg/L en procesos inflamatorios. La sobreproducción mantenida de SAA es un requisito para el desarrollo de amiloidosis AA, originada por su depósito en los tejidos que alteran su función y estructura. Esto ocurre en una pequeña proporción de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

1.6.1.5 Índices de actividad compuestos: DAS, SDAI, CDAI

Estos índices resumen la información en un solo indicador, válido para la evaluación de la actividad de la enfermedad.

Disponemos de diferentes índices compuestos, cuya validez fue revisada en el marco de la conferencia OMERACT. Sus ventajas con respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados, son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio.

Índice DAS

Es el índice más usado, mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria. Permite encontrar diferencias relacionadas con el tratamiento (105) (106). Incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), VSG y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una EVA (0:muy bien, 100 mm : muy mal).

El cálculo del DAS se realiza a partir de la siguiente fórmula:

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

En la que el DAS es igual a 0,54 por la raíz cuadrada del índice de Ritchie, más 0,065 por el número de articulaciones tumefactas del recuento de 44 articulaciones, más 0,33 por el logaritmo neperiano de la VSG más 0,0072 por la valoración global del paciente.

El índice que recomienda la EULAR es el DAS modificado (107), llamado DAS 28, al ser más útil en la práctica clínica diaria y estar basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), cuya fórmula es la siguiente:

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

En la cual el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones, más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones, más 0,70 por el logaritmo neperiano de la VSG más 0,014 por la valoración global del paciente.

Los valores de ambos índices (DAS y DAS28) varían entre 0 y 10, y son la base de los criterios de mejoría de la EULAR (108). Podemos comparar los valores de ambos índices mediante el empleo de una fórmula establecida (109).

Índice SDAI

Este índice es sencillo de calcular y ha sido propuesto más recientemente (110). 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:

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

Índice CDAI

Este índice es más sencillo ya que se realiza mediante la suma aritmética de 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas y tumefacta, con índices reducidos de 28 articulaciones, y la valoración de la actividad por el médico y por el paciente mediante una EVA (0-10cm) (111).

La GuipCar recomienda la utilización del DAS/DAS28 y/o el SDAI (87).

1.6.1.6 Clasificación del grado de actividad inflamatoria

Es conocido que la evolución de la AR es más favorable si se mide la actividad regularmente, permitiendo iniciar, ajustar o cambiar el tratamiento para poder conseguir los objetivos terapéuticos (112).

La actividad inflamatoria es variable y depende del paciente, del momento evolutivo y de la respuesta al tratamiento.

Podemos diferenciar 4 categorías dentro de la actividad inflamatoria: remisión, actividad baja, moderada o alta. Para clasificar al paciente en alguna de estas categorías se han desarrollado diferentes criterios, entre ellos destacan los criterios de remisión clínica del ACR y EULAR y los de actividad inflamatoria basado en índice DAS28.

1.6.1.7 Criterios de respuesta al tratamiento

Criterios de respuesta ACR

Los criterios de respuesta ACR, no tienen en cuenta el estado actual del paciente, limitándolos por este motivo en la práctica clínica diaria. Estos criterios tienen un resultado dicotómico: respuesta / no respuesta.

La respuesta ACR 20 refleja una mejoría igual o superior al 20% (valor considerado como el punto de corte clínicamente relevante) en el recuento de articulaciones inflamadas y en el recuento de articulaciones dolorosas y en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad por el paciente, discapacidad física (113).

Algunos autores ha propuesto elevar el punto de corte al 50% (ACR 50) y al 70% (ACR 70).

Criterios de respuesta EULAR

A diferencia de los criterios ACR, éstos sí tienen en cuenta la situación actual del paciente. Han mostrado una validez comparable a los criterios ACR en los ensayos clínicos de pacientes con AR (114). La definición de respuesta satisfactoria o insatisfactoria se define basándose en los índices DAS o DAS 28.

Tabla 4. Definición de respuesta de EULAR (DAS original)

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

Tabla 5. Definición de respuesta de EULAR (DAS28)

	Disminución en el DAS		
DAS actual	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<3,2	Satisfactoria		
3,2 - 5,1		Insatisfactoria	
>5,1			

1.6.1.8 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 ACR de remisión clínica de la AR

1. Rigidez matutina ausente o no superior a 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 tumefacción sinovial y tenosinovial
6. Velocidad de sedimentación normal

Se considera remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100% cuando están presentes 5 de los 6 criterios durante al menos 2 meses (115). La utilidad clínica de estos criterios de remisión es muy escasa.

Criterios de remisión clínica basados en índices

Estos criterios son los más utilizados en la práctica clínica y en numerosos ensayos clínicos para definir remisión, ya que utilizan los mismos parámetros que son utilizados para medir actividad de la enfermedad (116).

Clásicamente, según el índice DAS28 el punto de corte para definir remisión está en $DAS28 < 2,6$ (114), algunos autores han propuesto una reducción de este punto hasta 2,4 (117).

Según el índice de actividad SDAI el punto de corte para definir remisión es de 3,3 (118).

Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices

Existen otras categorías de actividad, aparte de la remisión, definidas como baja, moderada y alta actividad de la enfermedad.

Según el índice DAS28 estos puntos de corte son los siguientes:

Actividad baja: $DAS28 < 3,2$; actividad alta: $DAS28 > 5,1$, y actividad moderada en valores intermedios (119).

Con el SDAI el punto de corte para actividad baja es < 11 y actividad alta > 40 . En 2005 se propuso una nueva modificación de los puntos de corte en DAS28 y SDAI (118).

Tabla 7. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	$< 1,6$	
	Actividad baja	$< 2,4$	
	Actividad moderada	$2,4 < DAS < 3,7$	
	Actividad alta	$\geq 3,7$	
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	$\geq 5,1$	$\geq 5,5$
SDAI	Remisión	< 5	$< 3,3$
	Actividad baja	< 20	< 11
	Actividad moderada	$20 < SDAI < 40$	$11 < SDAI < 26$
	Actividad alta	≥ 40	≥ 26

1.6.2 Evaluación de la discapacidad

Para su evaluación en los pacientes con AR hacemos uso de cuestionarios específicos para enfermedades reumáticas, son cuestionarios estandarizados, fiables y de validez contrastada, que nos permiten evaluar la discapacidad física y el dolor.

Entre ellos cabe destacar el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), el *Modified Health Assessment Questionnaire* (MHAQ) (versión reducida del HAQ) o el *Arthritis Impact Measurements Scales* (AIMS).

El HAQ es un cuestionario de 20 ítems que evalúa la discapacidad física auto-percibida por el paciente para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria, agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 (sin dificultad), 1 (con alguna dificultad), 2 (con mucha dificultad) y 3 (incapaz de hacerlo). Se incluyen cuatro preguntas correctoras. De cada área se elige el ítem de mayor puntuación, siendo la puntuación final del cuestionario la media de la suma de las ocho áreas. Su puntuación abarca desde 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad) (120). Existe una versión del HAQ traducida y adaptada para España (ver anexos) (121).

El MHAQ es una versión reducida del HAQ, con sólo ocho ítems, permitiendo su uso en la práctica clínica diaria (122). La versión española del MHAQ puede ser autoadministrada en la mayoría de los pacientes con AR (121).

El AIMS evalúa la capacidad funcional, el dolor, los aspectos psicológicos y sociales (123). Este cuestionario es más complejo de realizar y conlleva más tiempo. Posteriormente se diseñó el AIMS 2 que añade tres escalas nuevas y a finales de los 90 se propuso la versión reducida del AIMS2: AIMS2-SF (Short-form) el cual aporta la misma información pero más eficientemente (124).

Otros cuestionarios: Los denominados cuestionarios genéricos, que nos dan información sobre el estado de salud físico, psicológico y social auto-percibido por el paciente. Permiten comparar el nivel de salud de estos pacientes con otros diagnosticados de otras enfermedades. Entre ellos destacamos: el Short-

Form 36 (SF-36) (125), el Perfil de Salud de Nottingham (PSN) (126), el Sickness Impact Profile (SIP) (127) o el EuroQoL-5D (128).

Entre todos ellos, el HAQ es el cuestionario recomendado por la GuipCar (87).

1.6.3 Evaluación del daño estructural

1.6.3.1 Índices radiológicos

Para la valoración del daño estructural en la AR se recomienda realizar radiografías de manos y pies al diagnóstico de la enfermedad, repetir anualmente durante los tres primeros años de evolución, y posteriormente cada vez que se estime oportuno (87).

En la actualidad disponemos de numerosos métodos de ponderación de las alteraciones estructurales en la radiografía simple, aunque quedan reservados para investigación ya que su realización conlleva mucho tiempo (129) (130). Los dos más utilizados en investigación son el método de Larsen (131) (132) y el método de Sharp (105,133,134). El método SENS (*Simple Erosion Narrowing Score*) descrito en 1999, es gran utilidad en la práctica clínica diaria por su sencillez y fácil aplicación (135).

La realización de una radiografía de tórax al inicio de la enfermedad nos permite conocer el estado basal del paciente, e identificar futuras afectaciones pulmonares debidas a la enfermedad o secundarias a los tratamientos empleados para la misma.

1.6.3.2 Ecografía

La ecografía musculoesquelética de alta resolución es una técnica inocua, de bajo coste y accesible, que detecta inflamación con mayor sensibilidad que la exploración física, y permite distinguir entre derrame y sinovitis (136). Se requiere entrenamiento del reumatólogo.

Se recomienda su utilización cuando la exploración física plantee dudas sobre la existencia de signos inflamatorios articulares, o la detección ecográfica de sinovitis, derrame, o erosiones vaya a modificar el manejo terapéutico del

paciente.

En los últimos años, se está extendiendo la práctica de ecografía carotídea como medida de evaluación del riesgo cardiovascular (137).

1.6.3.3 Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) ha demostrado una mayor sensibilidad que la exploración física en la detección de artritis; y mayor para la detección de cambios articulares inflamatorios y destructivos en la AR temprana con respecto a la radiografía convencional. La RMN además puede predecir la aparición de daño estructural al detectar la presencia de edema óseo articular que se conoce está relacionado con la inflamación y con la posterior aparición de erosiones (138).

Se recomienda su utilización para detectar sinovitis, derrame y erosiones cuando se considere que su información va a ser de relevancia clínica.

1.7 Tratamiento de la artritis reumatoide

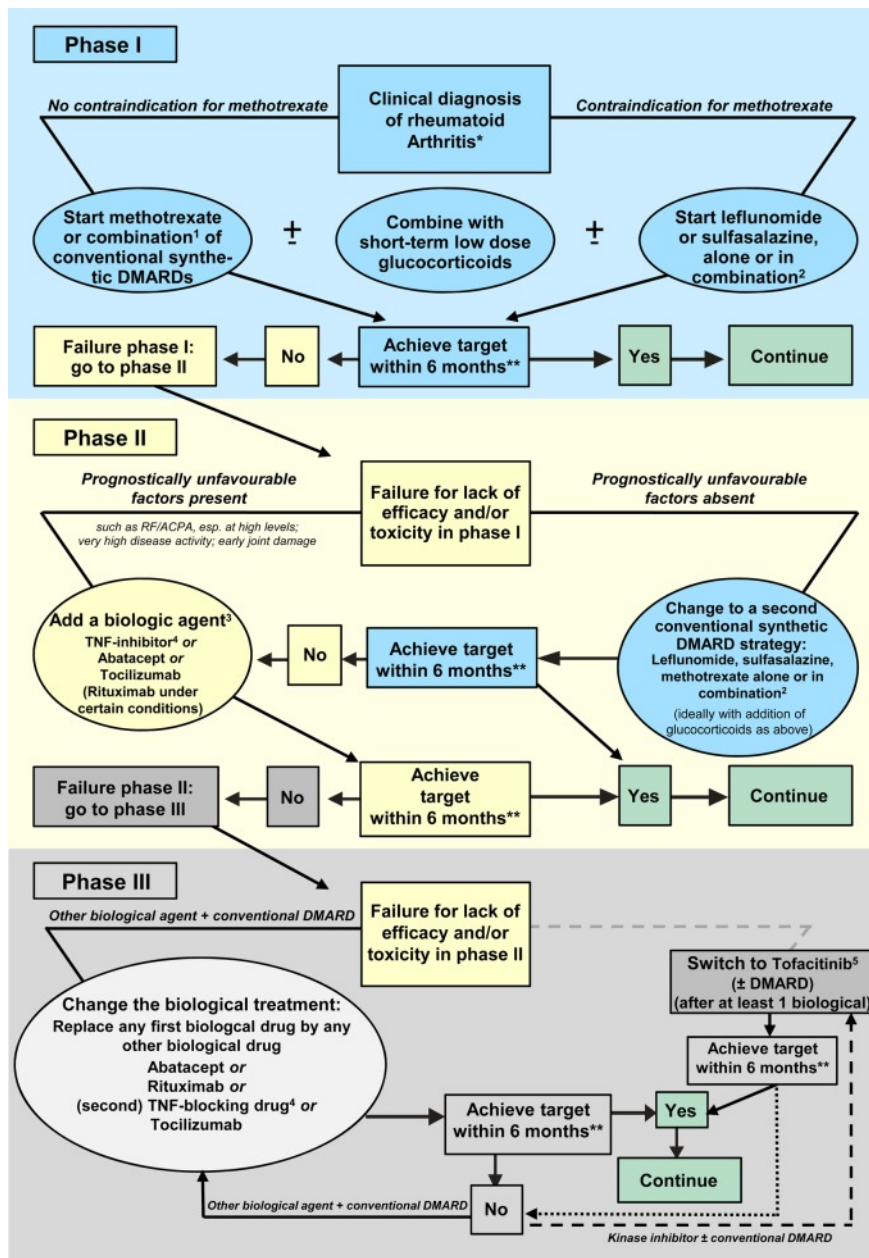
El tratamiento de la AR está encaminado a controlar la sinovitis y prevenir el daño articular.

El tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) debe iniciarse tan pronto como se diagnostique la enfermedad para una mejor respuesta (139).

El objetivo principal debe ser obtener una respuesta clínica satisfactoria, es decir, la remisión clínica o en su defecto un estado de baja actividad de la enfermedad, especialmente en la enfermedad establecida (140).

Hasta alcanzar esta meta el tratamiento farmacológico debe ajustarse al menos cada 3 meses.

Recientemente, EULAR ha publicado una actualización de recomendaciones para el manejo de la AR, que incluye el siguiente esquema de actuación.



*2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis; **The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition 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 no improvement is seen after 3 months. ¹The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine; ²Combinations of sulfasalazine or leflunomide except with methotrexate have not been well studied, but may include combining these two and also with antimalarials; ³these circumstances are detailed in the text; ⁴Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab or respective well studied and FDA/EMA approved biosimilars; ⁵where licensed.
 Lines: Full black line, recommended; as shown; gray interrupted line: recommended for use after biologics failure (ideally two failed biologics); interrupted black line: recommended after two biologics failed, but efficacy and safety after failure of abatacept, rituximab and tocilizumab not sufficiently studied; black dotted line: possibly recommended, but efficacy and safety of biological use after tofacitinib failure unknown at the time of developing the 2013 update of the recommendations.

Figura 3. Algoritmo terapéutico de manejo de la AR, Tomado de Smolen (140) (EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014 Mar; 73(3): 492–509).

1.7.1 Analgésicos

Los analgésicos pueden ser útiles como complemento en el tratamiento de la AR, se utiliza fundamentalmente el paracetamol y el metamizol.

1.7.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs se utilizan como tratamiento sintomático al inicio de la enfermedad hasta que los fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs) alcancen niveles terapéuticos efectivos, o puntualmente para controlar el dolor. No han demostrado ejercer ningún efecto adicional sobre el pronóstico de la enfermedad.

Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo digestivo y renal. Por ello es fundamental valorar la relación beneficio-riesgo que se le ofrece al paciente. Es recomendable la valoración de la necesidad de utilizar un protector gástrico, en función de otros factores de riesgo como la úlcera gastroduodenal. No existen diferencias en cuanto a eficacia entre los diferentes AINEs, si bien el ibuprofeno parece tener el mejor perfil de seguridad.

Para el uso apropiado de los AINEs, se recomienda consultar el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (141).

1.7.3 Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) por vía oral a dosis bajas proporcionan un buen control de los síntomas derivados de la inflamación, y se considera que pueden modificar la evolución de la AR en cuanto a control de la actividad de la enfermedad y progresión radiológica.

No deben utilizarse dosis superiores a 10 mgr/día y se recomienda utilizarlos con suplementos de calcio y vitamina D para prevenir su efecto sobre la masa ósea.

Según las recomendaciones EULAR sobre el manejo de la AR (140):

- Existe evidencia directa e indirecta de que los corticoides pueden usarse como terapia puente a la espera del efecto terapéutico de los FAMEs.
- La adicción de corticoides a FAMEs en monoterapia o combinados es beneficiosa respecto a signos, síntomas y progresión radiológica.
- Los GC deben disminuirse muy lentamente para evitar las recaídas clínicas.

Su uso prolongado se ha asociado a un incremento de la mortalidad y morbilidad como hipertensión, hiperglucemia y osteoporosis, entre otros.

Las infiltraciones intraarticulares, en articulaciones con actividad clínica persistente, han demostrado disminuir el daño radiológico (112).

1.7.4 Fármacos modificadores de la enfermedad

Los FAMEs son fármacos capaces de controlar la sinovitis y retrasar o incluso frenar la progresión radiológica indicativa de daño estructural. El tipo de FAME a utilizar debe decidirse en función de la actividad inflamatoria y la presencia de factores de mal pronóstico.

El tratamiento con estos fármacos debe comenzarse tan pronto como se diagnostique la enfermedad, ya que la probabilidad de respuesta es mayor (139).

1.7.4.1 Sulfasalazina

La sulfasalazina (SSZ) es un fármaco sintetizado a partir de ácido salicílico y un sulfamida, se empleó inicialmente en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es de utilidad en pacientes con actividad inflamatoria leve a moderada en monoterapia o asociado a metotrexate (MTX), y parece tener efecto en la progresión radiológica aunque modestamente (142). Los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea y mareos. La dosis eficaz es de dos a tres gramos diarios administrados por vía oral.

Es útil en mujeres en edad fértil ya que no produce infertilidad y si es preciso puede mantenerse en el embarazo.

1.7.4.2 Hidroxicloroquina

La HQ es un antipalúdico de síntesis con eficacia moderada sobre la actividad inflamatoria en la AR en monoterapia que debe considerarse en el tratamiento de la AR sobre todo en formas leves y sin factores de mal pronóstico, dada su baja toxicidad (143). También es útil en pacientes con artritis indiferenciada con ANA positivos, en los que no se puede precisar si se trata de AR o lupus eritematoso sistémico (LES). No se ha observado efecto sobre la progresión radiológica. Su uso requiere controles oftalmológicos periódicos, dada la posibilidad de toxicidad retiniana.

1.7.4.3 Metotrexate

El MTX es un análogo del ácido fólico. Inhibe la dihidrofolato reductasa, impidiendo la síntesis de DNA en las células en división. Aunque se empezó a utilizar en 1950, no demostró su eficacia en AR hasta la década de los ochenta (144).

El MTX es el FAME de elección ya que ha mostrado superioridad en eficacia clínica con respecto a otros FAMEs (145), y en disminución de la progresión radiológica (146) Se recomienda una escalada rápida de dosis hasta los 20 ó 25 mgr/semana, se puede administrar oral o subcutánea.

En general es bien tolerado y los principales efectos secundarios son la toxicidad medular, la hepática y la pulmonar. Se debe administrar concomitantemente con suplementos de ácido fólico o folínico a dosis bajas, para reducir el riesgo de mielosupresión, hipertransaminasemia y algunos efectos secundarios gastrointestinales sin que se le reste eficacia (147). El MTX es un fármaco altamente teratógeno, por lo que se deben tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con el mismo y; en caso de deseo gestacional abandonar este fármaco 3-6 meses antes de intentar la concepción y tomar suplementos fólicos hasta finalizar la gestación.

El MTX se excreta por el riñón casi en su totalidad por ello debemos tener especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal o uso concomitante de otros fármacos que afecten a la función renal, por incremento del riesgo de toxicidad (148).

1.7.4.4 Leflunomida

La leflunomida (LF) es un fármaco inmunomodulador que disminuye los linfocitos T activados, con eficacia clínica demostrada en la AR, además de disminución de la progresión radiológica con un perfil de seguridad similar a MTX y SSZ (149).

1.7.4.5 Otros FAMEs químicos

Las sales de oro, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil y D-penicilamina, son otros FAMEs que no se utilizan actualmente en la AR debido a sus importantes efectos secundarios y a su escaso efecto terapéutico.

1.7.4.6 Tratamiento combinado con FAMEs químicos

La combinación de tratamiento con varios FAMEs puede ser una opción terapéutica en pacientes refractarios a FAMEs en monoterapia, al combinar diferentes mecanismos de acción.

La triple terapia consistente en MTX, SSZ e HQ ha demostrado eficacia superior a MTX en monoterapia y a la combinación MTX + SSZ o HQ, sin diferencias en cuanto a seguridad y generalmente bien tolerada (150). En algunos pacientes puede considerarse esta opción de tratamiento antes de pasar a los fármacos biológicos.

Algunos estudios han enfrentado el tratamiento combinado con FAMEs químicos con la terapia biológica, con resultados similares en cuanto a eficacia (151).

1.7.5 Fármacos biológicos

Desde finales de los 90, los avances en biología molecular han dado lugar al desarrollo de nuevas terapias para la AR y otras enfermedades autoinmunes, fundamentadas en interferir las funciones de determinadas citoquinas proinflamatorias, inhibir la llamada segunda señal de activación de linfocitos T o en la depleción de células B.

La nomenclatura de estos fármacos sigue una regla, y es que la terminación de éstos nos informa de la estructura de la molécula; así la terminación –cept indica que se trata de un receptor; y la terminación –mab hace referencia a los anticuerpos monoclonales (quiméricos si la terminación es -imab , o humanizados si la terminación es –umab).

Los anticuerpos monoclonales de origen quiméricos son más inmunogénicos que los humanizados.

En función de la estructura se distinguen tres tipos de moléculas:

- Antagonistas de receptores solubles: son formas truncadas de receptores de citoquinas de superficie celular que están desprovistos de los dominios transmembrana e intracitoplasmáticos, con una afinidad de unión a las citoquinas similar a la de los receptores de superficie, por lo que su unión a ellas impide que interactúen con los receptores de superficie. El ejemplo

tipo es etanercept (ETN), una proteína de fusión compuesta por el receptor de TNF p75 ligado a la fracción constante (Fc) de la IgG1.

- Anticuerpos monoclonales: compuestos por una fracción de unión antigénica denominada Fab (que puede ser quimérica o humanizada), y la Fc de la IgG1 humana. En general con mayor afinidad por las citoquinas que los receptores solubles, y además se unen a ella no sólo cuando están libres en el suero, sino también cuando están en la superficie celular. Ejemplos de anticuerpos monoclonales son infliximab (IF), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), rituximab (RTX) y certolizumab (CTZ), este último con la peculiaridad de que su Fab está pegilado y no posee la porción constante.
- Antagonistas recombinantes de receptores de superficie celular: son proteínas biológicamente inactivas que compiten con una citoquina por unirse al receptor de ésta en la membrana celular, y así inhibir su efecto. Es el caso de anakinra (ANK), un antagonista recombinante del receptor de IL-1.

Los fármacos biológicos indicados en primera línea en la AR son los inhibidores del TNF, tocilizumab (TCZ) y abatacept (ABT), rituximab pero no hay datos para recomendar una terapia específica.

Rituximab puede considerarse en primera línea en circunstancias especiales (historia reciente de linfoma, TBC latente con contraindicación para realizar quimioprofilaxis, residencia en zona endémica para TBC o historia previa de enfermedad desmielinizante) (140).

Son candidatos a tratamiento con estos fármacos los pacientes con AR refractaria al menos a un FAME clásico, preferiblemente MTX o a la combinación de varios de ellos.

Antes de comenzar el tratamiento con terapia biológica debe realizarse un screening de tuberculosis (TBC) mediante mantoux y radiografía de tórax; y serología de hepatitis B dado que se han descrito casos de reactivación de TBC (sobre todo con los anti-TNF (152)) y de hepatitis B (con rituximab) (153).

Dado el poder inmunosupresor de estos fármacos se recomienda la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB), neumococo y frente a la gripe de forma anual.

1.7.5.1 Inhibidores del TNF

El TNF es una citoquina producida por los macrófagos y linfocitos Th 1 con gran poder proinflamatorio y de perpetuación del proceso inflamatorio al estimular la producción de otras citoquinas como la IL-6 e IL-1.

Actualmente existen 6 fármacos anti-TNF aprobados para el tratamiento de la AR: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab y un biosimilar de infliximab.

En una revisión sobre la eficacia de los tres primeros aprobados, concluyen que la eficacia de cada uno de ellos en monoterapia es similar a MTX en monoterapia; mientras que la combinación de un anti-TNF con MTX es superior en eficacia y disminución de la progresión radiológica con respecto a MTX o anti-TNF en monoterapia (154).

1.7.5.2 Inhibidores de otras citoquinas

Anakinra (ANK)

Se trata de un antagonista del receptor de la IL-1 de origen humano, que aunque está aprobado para la AR es menos eficaz que los anti-TNF. Estudios de combinación de ANK y ETN no demostraron superioridad en eficacia y sí un aumento significativo de la frecuencia de efectos adversos, incluyendo infecciones graves (155). Anakinra se ha mostrado efectivo en los síndromes autoinflamatorios.

Tocilizumab (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6, tanto en su forma soluble como transmembrana, que impide la unión de esta citoquina con su receptor inhibiendo sus funciones.

1.7.5.3 Inhibidor de la coestimulación entre linfocitos B y T

Abatacept (ABT) es una proteína de fusión, similar a ETN, formada por el dominio extracelular CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno, evitando que estas se unan a CD28 en el linfocito T, y así interfiriendo en su activación. Por este mecanismo de acción el ABT es capaz de disminuir la activación de las células T y de inhibir la producción de citoquinas, tales como el TNF-alfa y la IL-6. Es de posterior aparición, indicado tras el fracaso terapéutico a uno o más FAMES clásicos o a antagonistas del TNF alfa. En estas situaciones el ABT puede mejorar la situación clínica y la capacidad funcional y frenar la progresión del daño articular.

1.7.5.4 Rituximab

Rituximab ha sido el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA en el año 1997, para el tratamiento de tumores malignos.

La experiencia inicial de tratamiento con RTX en pacientes con linfoma que además padecían artritis (156,157), llevó a la investigación del papel de RTX en el tratamiento de AR mediante estudios abiertos y posteriormente ensayos clínicos que demostraron su eficacia, aprobándose su indicación en pacientes con AR no respondedores a antagonistas del TNF en Marzo de 2006. También se ha observado su utilidad en otras enfermedades autoinmunes como LES, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, esclerodermia y miopatías inflamatorias (158).

Características del rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, que consta de una cadena pesada IgG1 humana, una región constante de la cadena ligera Kappa humana y secuencias de la región variable murina. Está dirigido contra el marcador de superficie CD20 de las células B e induce la depleción de estas células de forma prolongada (en ocasiones más de 6 meses). De esta forma disminuye la actividad de la AR y permite su administración en intervalos de al menos 6 meses.

Marcador de superficie CD20

El receptor de superficie CD20 ó MS4A1 es una fosfoproteína cuya función es poco conocida, carece de ligandos naturales y está presente en la superficie de las células B, excepto en los estadíos más iniciales y en las células plasmáticas (159). Así, la depleción de células B mediada por RTX mantiene la capacidad regenerativa al no afectar a los precursores y preserva la inmunidad humoral al mantener intactas las células plasmáticas (160).

Posee 4 dominios transmembrana con terminaciones tanto carboxi como aminoterminal, localizadas en el citoplasma y con un segmento extracelular de aproximadamente 43 residuos aminoácidos terminales. La región extracelular de la proteína presenta 2 grupos de determinantes antigénicos, que son reconocidos por RTX (161).

El antígeno CD20 es una diana ideal y muy efectiva, ya que puede aparecer en la superficie celular en una concentración de unas 250000 moléculas/célula, lo que permite una gran acumulación de anticuerpos monoclonales en la membrana plasmática.

La unión de los anticuerpos monoclonales al CD20 provoca una rápida translocación de sus componentes lipídicos (*lipids rafts*), o microdominios enriquecidos en colesterol y esfingolípidos, importantes en la transducción de señales (162).

Como consecuencia de la unión del anticuerpo con el antígeno, se produce la muerte de las células B.

Mecanismos de acción

Rituximab produce la destrucción de células B por diversos mecanismos, y así inhibe sus principales funciones (formación de autoanticuerpos, producción de citoquinas, presentación de antígenos y regulación de las funciones de las células T directamente o a través de macrófagos).

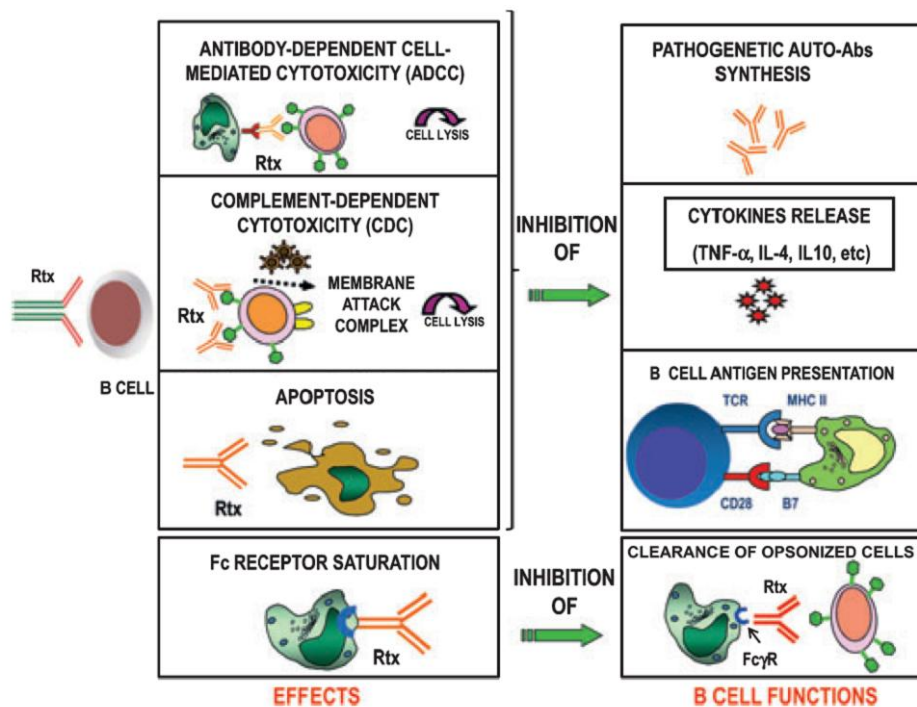


Figura 4. Mecanismos de acción de Rituximab. Tomado de Perosa (158). (*CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. Perosa F, Prete M, Racanelli V, Dammacco F. J Intern Med. 2010 Mar;267(3):260-77. Review.*)

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Es uno de los principales mecanismos por el que RTX ejerce su efecto sobre las células B. En este proceso las células efectoras del sistema inmune, en especial células natural killer (NK), aunque también monocitos y granulocitos, son activadas al unirse a la región Fc del RTX; y liberan gránulos citotóxicos que destruyen las células que están recubiertas por RTX.

Citotoxicidad dependiente del complemento

Ocurre a partir de la activación del sistema del complemento sérico una vez que el RTX se une a las células B. En este proceso interviene una región de la porción constante de la IgG, que tiene gran capacidad para activar el complemento. Este es el principal mecanismo por el que se eliminan las células B en la sangre periférica y responsable, en parte, de los efectos secundarios relacionados con la infusión.

Apoptosis

Se trata de una forma de autodestrucción celular mediada por la propia célula. La integridad del citoesqueleto se pierde, la membrana sufre invaginaciones y expone en su cara externa moléculas de fosfatidilserina. Finalmente, al ser fagocitados los restos apoptóticos, no se promueve la respuesta inflamatoria.

Efecto sinérgico con la quimioterapia

Rituximab desarrolla un efecto sinérgico con la quimioterapia, ya que sensibiliza las células malignas al efecto apoptótico y citotóxico de numerosos fármacos como la doxorubicina, cisplatino, dexametasona, fludarabina o retinoides.

Pauta de tratamiento de Rituximab

Rituximab se administra por vía intravenosa lenta, ya que la mayoría de efectos adversos están relacionados con la infusión, sobre todo con la primera. La dosis recomendada es de 2 infusiones de 1 gramo separadas 15 días; de esta forma se alcanzan niveles séricos de 400-500 µgr/ml. La vida media es de 20 días, aunque se registran niveles hasta 6 meses después de la administración. La depleción de células B es máxima a las 2 semanas de la última infusión; y la recuperación es variable, entre los 9 y 12 meses después del tratamiento, aunque existen casos descritos en que se mantiene la depleción a los 2 años (163).

Se recomienda utilizarlo en combinación con MTX, aunque existen estudios que describen su eficacia y seguridad en combinación con LF u otros FAMES (164).

Consideraciones previas a la administración de rituximab

Previamente a iniciar tratamiento con RTX en pacientes con AR, se deben tener en cuenta una serie de recomendaciones.

Es conveniente realizar un screening de TBC al igual que con los anti-TNF (aunque con RTX no existe evidencia de mayor frecuencia de TBC); y del VHB

dado que se han descrito casos de reactivación, sobre todo en pacientes con linfomas tratados con RTX en combinación con otros quimioterápicos; siendo la profilaxis con lamivudina de gran utilidad (165,166).

La depleción de células B puede limitar la respuesta a vacunas, por lo que se considera apropiado vacunar a los pacientes con AR frente al neumococo, gripe y VHB en caso de que no estén inmunizados, un mes antes de iniciar la terapia con RTX (82).

Es necesario realizar además de los análisis de laboratorio habituales, los niveles basales de inmunoglobulinas, dado que RTX puede disminuirlos y se ha observado que un valor basal bajo de IgG en un paciente que recibe RTX, es un factor de riesgo para infecciones graves (165).

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase IV) o enfermedad cardíaca grave no controlada, el uso de RTX está contraindicado.

Eficacia clínica

La experiencia inicial de tratamiento con RTX en pacientes con linfoma que además padecían artritis (156,157), llevó a la investigación del papel de RTX en el tratamiento de la AR mediante estudios abiertos y posteriormente ensayos clínicos.

Edwards fue el primero en comunicar el resultado de un estudio abierto en el que trató a 5 pacientes con AR refractaria a FAMEs con RTX (hasta 4 infusiones IV: 300 mg en el día 2, 600 mg en los días 8, 15, 22), prednisona oral (30–60 mg en los días 1–22) y ciclofosfamida (CF) en infusión IV de 750 mg en los días 4 y 17. Observó a las 26 semanas una respuesta ACR50 en todos ellos y ACR70 en 3 de estos 5 pacientes. Los 3 pacientes que alcanzaron la respuesta ACR70 la mantuvieron al año. Los 2 pacientes con respuesta ACR50 recidivaron y fueron retratados (ambos alcanzaron entonces una respuesta ACR70) (167).

De Vita sometió a tratamiento con RTX (4 infusiones IV por semana de 375 mg/m²) a 5 pacientes con AR severa a pesar de tratamiento con MTX y ciclosporina. Se observó mejoría significativa en 2 pacientes que obtuvieron respuestas ACR70 y ACR50 a partir del segundo mes y la mantuvieron 10 y 12

meses respectivamente. Otros dos pacientes tuvieron una respuesta ACR20 (168).

En un estudio posterior, Leandro comunicó los resultados de 22 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con al menos dos FAMEs previos, tratados con cinco combinaciones distintas de RTX, CF y prednisona oral. A los 6 meses, 16, 13 y 8 pacientes alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70, respectivamente (169).

Los resultados de estos estudios ponían de manifiesto la importancia del papel de la célula B en la patogenia y perpetuación de la enfermedad y el potencial de RTX; lo que animó a diseñar los estudios pivotaes siguientes:

- Estudio IIa: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y con grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de RTX sólo o en combinación con ciclofosfamida o MTX en pacientes con AR activa (163). En este estudio, se trató a 161 pacientes con AR seropositiva refractaria a MTX que fueron randomizados en cuatro brazos: un grupo control con MTX oral en monoterapia (≥ 10 mgr/semana); RTX (1000 mgr los días 1 y 15); RTX y CF (750 mgr los días 3 y 17) y RTX junto con MTX. Todos los pacientes recibieron corticoides a dosis altas durante el ciclo de tratamiento, la primera semana 60 mg diarios y 30 mg la segunda semana. La respuesta ACR50 a las 24 semanas fue superior en los grupos de RTX con CF (41%) o MTX (43%) con respecto al grupo de MTX (13%) de forma estadísticamente significativa. En todos los grupos tratados con RTX, hubo un mayor porcentaje de pacientes con ACR20 con respecto al grupo control de MTX (65 a 76% versus 38%, $p \leq 0,025$). La respuesta ACR 70 a las 24 semanas en el grupo de RTX con MTX (23%) fue superior a la del grupo control (5%), por este motivo y por la mayor toxicidad en el grupo de CF se decidió la asociación con MTX como óptima. La mejoría en el DAS28 fue superior en todos los grupos de RTX con respecto a MTX, y esta diferencia se mantuvo a las 48 semanas. Los grupos de RTX alcanzaron buena respuesta EULAR entre un 20 a 24% de los pacientes.
- Estudio en fase IIb, denominado DANCER (dose-ranging assessment: international clinical evaluation of rituximab in RA): es un ensayo

encaminado a la búsqueda de la dosis óptima y aclarar el papel de los glucocorticoides (170). En este estudio, un total de 465 pacientes con AR refractaria a varios FAMEs e incluso biológicos, fueron randomizados en tres grandes grupos: RTX administrado en dos infusiones de 1 gramo separadas 15 días; RTX administrado en 2 infusiones de 500 mgr separadas en 15 días y placebo. A su vez, los pacientes de cada grupo se subdividían en tres brazos en función de la administración de glucocorticoides (placebo, premedicación intravenosa aislada o seguida de oral durante 2 semanas). Todos los pacientes recibían además MTX. Ochenta y cuatro de los 465 pacientes tenían factor reumatoide negativo. En cuanto al objetivo principal del estudio, se observó una mayor proporción de pacientes con respuesta ACR 20, 50 y 70 de forma significativa con respecto al grupo placebo. Un mayor número de pacientes de los que recibieron tratamiento con RTX a las dosis de 2 infusiones de 500 mgr o 1 gramo, alcanzaron una respuesta ACR20 a las 24 semanas con respecto al grupo placebo (55 y 54% versus 28%). Lo mismo ocurrió con las respuestas ACR50 y 70 (33 y 34 % versus 13%; 20 y 13% versus 5%). No hubo diferencias en las repuestas ACR20 y 50 en las diferentes dosis de RTX, sí se observó mayor porcentaje de respuesta ACR70 en los pacientes tratados con RTX a la dosis de 1g. La respuesta EULAR tuvo resultados similares. Los niveles de PCR y FR disminuyeron de forma significativa con el tratamiento con RTX. También se analizaron parámetros para medir funcionalidad y mejoría subjetiva del paciente como el cuestionario HAQ, con resultados favorecedores para los grupos de RTX. En cuanto a la depleción de células B, fue casi completa y mantenida a las 24 semanas en ambos grupos tratados con antiCD20. Concluyen que RTX 2g parece ser más efectivo que 1g, basado en la tendencia de los endpoints extremos; y que la administración de glucocorticoides no parece tener efecto sobre la eficacia de RTX.

- Los pacientes de los estudios IIa y IIb que tuvieron respuesta clínica y depleción celular fueron retratados con resultados similares en cuanto a eficacia sin aparente toxicidad acumulada ni mayor frecuencia de efectos adversos.

- Estudio en fase III REFLEX (randomised evaluation of long-term efficacy of rituximab in RA) tiene como objetivo principal, determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con RTX en combinación con MTX en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a fármacos anti-TNF (171). Se trata de un ensayo clínico a 2 años multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo en fase III; en el que los pacientes con AR refractaria a anti-TNF son randomizados en dos grupos: Uno recibe 1 ciclo RTX consistente en 2 infusiones de 1 gramo separadas 15 días, y el otro placebo; ambos en combinación con MTX. Se evaluó la eficacia en base al porcentaje de pacientes con respuestas ACR20, ACR50 y ACR70; índice DAS28; criterios de respuesta EULAR; y cuestionarios de salud y capacidad funcional. En este estudio, se evalúa por primera vez la capacidad de RTX para detener el daño radiológico medido por el índice de Sharp modificado. Los resultados en cuanto a eficacia a las 24 semanas mostraron una mayor proporción de pacientes con respuesta ACR20 en el grupo tratado con RTX frente al tratado con placebo (51% versus 18%; $p < 0,0001$). Lo mismo ocurrió en cuanto a las respuestas ACR50 y ACR70 (27 % versus 5% y 12% versus 1%; $p < 0,0001$ en cada comparación). Al evaluar la eficacia medida por respuesta EULAR buena o moderada, o reducción media del DAS28, se obtenían cifras similares al comparar con placebo también con significación estadística. En el grupo de RTX se producía un descenso en los valores medios de PCR y VSG de forma estadísticamente significativa. Los pacientes tratados con RTX percibieron mejoría en cuanto a incapacidad y calidad de vida, lo que reflejaron en los cuestionarios de salud y capacidad funcional, en los que se observaba una disminución de la puntuación estadísticamente significativa en comparación a los valores obtenidos en el grupo placebo. Aunque no se alcanzó significación estadística salvo en el total joint space narrowing score, el grupo de RTX parece tener menos tendencia a la progresión radiológica; aunque no se pueden obtener conclusiones de este ensayo dado que se evalúa tan sólo a 24 semanas desde la infusión de RTX o placebo; los pacientes además son tratados con dosis elevadas de esteroides durante el ciclo y han recibido previamente tratamiento con fármacos anti-TNF (ambas medidas reducen la progresión radiológica). No hubo diferencias entre los grupos de pacientes

con FR negativo y positivo tratados con RTX; ambos obtuvieron mayor porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 a las 24 semanas en comparación con placebo con significación estadística. De tal modo que parece confirmarse la hipótesis de que RTX no sólo actúa sobre la producción de autoanticuerpos, sino también a través de las distintas funciones de las células B. El tratamiento con RTX se asoció en este estudio, al igual que en los anteriores con una rápida depleción del conteo de células B CD19 positivas que se mantuvo estable durante las primeras 24 semanas.

- Estudio fase III randomizado MIRROR, en 346 pacientes con AR establecida, refractaria a MTX, que recibieron 2 ciclos de RTX según 3 esquemas: 2 dosis de 500mgr seguidas de 2 dosis de 500 mgr; 2 dosis de 500 mgr seguidas de 2 dosis de 1000 mgr; y 2 dosis de 1000 mgr seguidas de 2 dosis de 1000 mgr. A las 24 semanas, no hubo diferencias entre los 3 grupos en cuanto a respuesta ACR, sí hubo diferencias en respuesta moderada/buena con superioridad para el grupo de 2 dosis de 1000 mgr seguidas de 2 dosis de 1000 mgr, que además se mantuvo las 48 semanas. La escalada de dosis de 500 mgr a 1000 mgr en el 2º ciclo no obtuvo mejor respuesta que el brazo de 2 dosis de 500 mgr seguidas de 2 dosis de 500 mgr (172).
- Estudio fase III SERENE, llevado a cabo para evaluar la eficacia de 2 pautas de tratamiento con RTX comparado con placebo, en pacientes con AR establecida con fallo a MTX (n=511). Se hicieron 3 brazos de tratamiento: placebo; RTX (2 dosis de 1000 mgr) y RTX (2 dosis de 500 mgr). A las 24 semanas, los pacientes que no respondieron se retrataron con la dosis randomizada inicialmente; y los pacientes de placebo se trataron con RTX (2 dosis de 500 mgr). Ambas dosis de RTX demostraron estadísticamente eficacia superior a placebo. No hubo diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad entre las dos dosis de RTX (173).
- Estudio SUNRISE, en 559 pacientes con AR refractarios a uno o más anti-TNF, en combinación con MTX. Todos recibieron un ciclo de RTX de 2

dosis de 1000 mgr junto con MTX. A la semana 24, si no alcanzaban remisión eran retratados con RTX o placebo en proporción 2:1. El grupo retratado con RTX mejoró significativamente sus resultados en eficacia, con respecto a placebo la semana 48; concluyendo así que 2 ciclos de RTX separados 6 meses pueden mejorar o mantener la eficacia (174).

- Estudio fase III abierto prospectivo RESET, en 36 pacientes con AR activa refractaria o con intolerancia a anti-TNF, reciben 2 infusiones de 100 mgr de RTX, y son retratados el 69% de los pacientes entre las semanas 24 y 48, con respuestas ACR similares a las del estudio REFLEX, y con mantenimiento de la respuesta clínica con el retratamiento. Al realizar estudio en función del FR, observaron una eficacia superior en los pacientes FR positivos (175).
- Estudio observacional prospectivo MIRAR, en 1124 pacientes con AR que habían suspendido al menos un anti-TNF. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia clínica entre los que iniciaron RTX (n=591), y los que probaron otro anti-TNF (n=533) (176). Estos resultados deben tomarse con cautela al ser un estudio no randomizado. Existen otras experiencias en las que sí han encontrado superioridad de resultados sobre pacientes con fallo a anti-TNF, han mostrado mejores resultados en cuanto a eficacia en los pacientes que son tratados con RTX frente a los que reciben un segundo anti-TNF (177,178),
- Ensayo clínico randomizado, doble ciego controlado con placebo, conocido como TAME, en pacientes con AR en tratamiento con MTX y un anti-TNF (ETN o ADA), a los que se administra un ciclo de RTX o placebo. No se observaron diferencias significativas en cuanto a seguridad comparado con otros estudios, y RTX no aportó ningún beneficio en términos de eficacia a la combinación MTX + anti-TNF (179).
- Estudio fase III IMAGE en 755 pacientes con artritis de reciente inicio con actividad inflamatoria, nunca tratados con MTX, que se randomizaron en 3 grupos: MTX, MTX + RTX 2 infusiones de 500 mgr y MTX + RTX 2

infusiones de 1000 mgr. Como resultado del estudio, Los dos grupos de RTX fueron superiores al de MTX en cuanto a eficacia, pero sólo el grupo de RTX de mayor dosis, se asoció a una disminución significativa de la progresión radiológica en la semana 52 (180).

Nuestro centro participó en varios de los estudios de registro de RTX: Ila, DANCER, MIRROR e IMAGE.

Retratamiento en respondedores

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los retratamientos con RTX en la AR, se realizó un estudio abierto con pacientes provenientes de los tres grandes ensayos clínicos doble-ciego controlados con placebo (Ila, IIb y III) (181). Se incluyeron 1039 pacientes con AR activa; se retrataron los respondedores iniciales que, a partir de la semana 16 tras el primer ciclo presentan un conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas igual o mayor a 8. Recibieron 2 ciclos de tratamiento 570 pacientes, 191 recibieron 3 ciclos, 40 recibieron 4 ciclos y 3 recibieron 5 ciclos. Los intervalos de retratamientos en pacientes tratados previamente con anti-TNF fueron de $33,2 \pm 9,5$ semanas entre los ciclos 1 y 2, y $32,2 \pm 10,4$ semanas entre los ciclos 2 y 3; y en los no tratados previamente con anti-TNF de $45,5 \pm 33$ semanas entre los ciclos 1 y 2, y $48,3 \pm 23$ semanas entre los ciclos 2 y 3.

La proporción de respuesta tanto ACR20, ACR50, ACR70 como medida por descenso en DAS28 fueron similares en los ciclos sucesivos a las obtenidas tras el primero ciclo, sin aumento de efectos adversos.

No está claro cuando se debe retratar a los pacientes, ni cual es la indicación para el retratamiento. Se ha estudiado la eficacia de ciclos sucesivos de RTX en pacientes con buena respuesta inicial en dos situaciones: retratamiento a los 6 meses si no se ha alcanzado la remisión o retratamiento a partir de los 6 meses por decisión clínica si hay actividad inflamatoria (entendida como recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas mayor de 8). Los resultados

fueron mejores en cuanto a mejoría en el DAS28 y en el HAQ en el grupo tratado para alcanzar la remisión (182).

Algunos autores han probado disminuir la dosis de RTX a la mitad en los retratamientos a aquellos pacientes con respuesta EULAR buena o moderada al primer ciclo, con resultados de no inferioridad con respecto a los pacientes en los que se utiliza la dosis estándar (183).

Retratamiento en no respondedores

Algunos pacientes necesitan al menos dos ciclos de RTX para lograr una respuesta óptima al tratamiento. Es importante distinguir entre los pacientes que no muestran ninguna respuesta a RTX y los pacientes que presentan mejoría sin cumplir los criterios de respuesta DAS28. Un segundo ciclo de tratamiento con rituximab puede considerarse en este último grupo de pacientes a los seis meses, en especial si son seropositivos o si otras opciones de tratamiento no están disponibles o son menos adecuadas.

En un estudio pequeño, 25 pacientes del total de 38 seropositivos para el FR y/o ACPA no respondieron a un primer ciclo de RTX, y sin embargo el 72% de ellos (18) alcanzaron buena respuesta EULAR a los 6 meses de un segundo ciclo. Los no respondedores iniciales tenían mayores niveles de plasmablastos de forma basal y la depleción de células B fue incompleta tras el primer ciclo, y por tanto necesitaron un ciclo adicional (184). Otros autores no encontraron beneficio en el retratamiento de no respondedores iniciales (185).

Depleción de células B y respuesta clínica

El número de células B en sangre periférica, cuando se mide por técnicas estándar, cae a niveles indetectables en la mayoría de los pacientes a las 2-4 semanas de la infusión de RTX y permanecen bajos durante 6 a 12 meses (o más en algunos pacientes) (163,171). Sin embargo, cuando se usan técnicas

más sensibles, la depleción incompleta de células B con RTX parece ser más común de lo inicialmente observado.

No se ha encontrado una relación clara entre la depleción de los linfocitos B circulantes medida por citometría de flujo convencional (186) y la respuesta o la recaída de los síntomas, y sí que parece haber relación entre la persistencia de linfocitos B en sangre periférica a las 2 semanas de la administración y la ausencia de respuesta clínica cuando se utiliza citometría de flujo de alta sensibilidad (187).

La recaída de la actividad en la AR tras el tratamiento con RTX, puede ocurrir a la vez que la recuperación de las células B en sangre periférica, o después de dicha recuperación. Por lo general, se asocia con el aumento de los niveles de autoanticuerpos FR y ACPA; y la elevación de la PCR (188).

Mientras en sangre periférica la depleción es prácticamente total, en la sinovial reumatoide la depleción es ligera o moderada, pero siempre es mayor en los respondedores, de manera que cuantos más linfocitos B persisten en la sinovial, la respuesta es menor o dura menos tiempo. El significado clínico de la depleción parcial de los linfocitos B en los lugares de inflamación (sinovial) o en los de maduración celular (médula ósea) es desconocido.

Se recomienda evaluar la eficacia del tratamiento con RTX o la necesidad de nuevos ciclos en función de los índices de actividad clínica y no según la cantidad de linfocitos B en sangre periférica (189).

Factores predictores de respuesta

Varios estudios han tratado de identificar factores que puedan influir en la respuesta al tratamiento con RTX en pacientes con AR.

La positividad para el FR y ACPA se relaciona con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con RTX, en base a los datos extraídos de los ensayos clínicos de forma individual, a través de un metaanálisis que agrupa los datos de 2139 pacientes procedentes de varios ensayos clínicos (IMAGE, DANCER, SERENE y REFLEX) (190), y de estudios observacionales (191). Esto no quiere decir que los pacientes seronegativos no respondan, sólo que lo hacen en menor medida o más lentamente.

Los pacientes con AR con autoanticuerpos positivos (FR y/o ACPA) y con fallo a no más de 1 anti-TNF, parecen alcanzar una mayor reducción del DAS28 a los 6 meses en el análisis de una cohorte de pacientes procedentes de 10 registros europeos (CERRERA) (192). En este estudio observacional, se objetivaron mejores resultados para los pacientes seropositivos respecto a los seronegativos, aunque la respuesta de éstos también fue buena. La diferencia en el descenso del DAS28 basal y a los 6 meses fue menor que a los 3 meses, sin encontrar diferencias en cuanto al descenso de DAS28 de los 3 a los 6 meses entre los dos grupos. Esto podría explicarse por la hipótesis de que los pacientes seronegativos, tienen una respuesta más lenta al tratamiento. Lo contrario puede ocurrir con los fármacos anti-TNF, según se ha visto en un reciente artículo sobre pacientes del registro británico, en el que observan que los pacientes seropositivos con una duración de la enfermedad entre 13 y 15 años, tienen un menor descenso en el DAS28 que los seronegativos. No se puede precisar si esto es por un mejor pronóstico de las formas seronegativas o si la mayor duración de la enfermedad hace la enfermedad más severa (193).

En otros trabajos, proponen como factores predictores de respuesta el menor DAS28 basal y el menor HAQ basal (194).

Otros factores que pueden predecir una buena respuesta a RTX en AR son: niveles bajos de IFN- γ y B-cell activating factor (BAFF) o B lymphocyte stimulator (BLyS) y el polimorfismo c/G-174 de la IL-6 (195).

Los niveles bajos de células preplasmáticas circulantes previamente a la administración de RTX, pueden influir negativamente en la depleción y en la respuesta clínica, como se ha observado en un estudio al investigar a los pacientes no respondedores. Estos pacientes se beneficiaron de un segundo ciclo antes de que se produjera la repoblación completa de células B con buenos resultados en cuanto a depleción y mejoría clínica (184).

Efectos secundarios de Rituximab.

Reacciones infusionales

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones infusionales, probablemente relacionadas con la liberación del contenido de las células B tras la lisis de éstas, más que por el efecto tóxico directo del fármaco.

Las reacciones infusionales ocurren en torno al 30-35%, generalmente en la primera infusión y suelen ser de carácter leve-moderado. Generalmente se trata de un síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea) que ocurre en las primeras horas de la infusión y suelen ceder al disminuir el ritmo de infusión. Menos frecuentemente, pueden aparecer episodios de hipotensión, broncoespasmo, prurito o rash. La liberación de citoquinas (TNF, IL6, IL8, IFN gamma) durante la infusión parece ser la responsable de la aparición de estos síntomas, ya que se han visto cifras elevadas de éstas con respecto al valor basal previo a la infusión (196).

Las reacciones infusionales severas se pueden clasificar en:

-Síndrome de liberación de citoquinas: Ocurre en las primeras horas de la infusión, en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con rituximab y consiste en un cuadro de hipotensión y broncoespasmo que puede conducir a disnea e hipoxia. Ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones más severas como infiltrados pulmonares, distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular o shock cardiogénico. Las reacciones fatales comunicadas son excepcionales, en menos del 0,1% de los pacientes.

-Reacciones de hipersensibilidad: Son menos frecuentes que las reacciones por liberación de citoquinas. La clínica es la misma, pero se diferencia en que aparece minutos después de iniciar la infusión del fármaco.

-Síndrome de lisis tumoral: Ocurre como consecuencia de la rápida destrucción de células malignas con liberación de su contenido al torrente circulatorio. Es un cuadro severo, descrito sobre todo en pacientes con linfoma y grandes masa tumorales. Se caracteriza por la aparición de hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Para evitar su aparición, se aconseja premedicar con alopurinol los días previos y prehidratar adecuadamente al paciente antes de la infusión.

Manejo de efectos adversos relacionados con la infusión:

Las reacciones infusionales deben prevenirse y para ello se considera necesario realizar una premedicación 30 minutos antes de la infusión con 100 mgr de metilprednisolona, 1g de paracetamol y dexclorfeniramina u otro antihistamínico. En pacientes hipertensos, se puede recomendar no tomar la medicación hipotensora la mañana de la infusión. El ritmo de infusión debe incrementarse gradualmente, en función de la tolerancia del paciente. La dosis habitual de 1 gramo se prepara disuelta en 250 ml de suero fisiológico y se inicia con un ritmo de infusión de 12,5 ml/h, que se aumenta gradualmente cada 30 minutos si la tolerancia es buena.

En el caso de reacción leve como fiebre, cefalea, rinitis o prurito, suele ser suficiente reducir el ritmo de infusión para que remitan los síntomas; aunque en ocasiones se requieren antipiréticos, antihistamínicos y esteroides. El ritmo de infusión puede aumentarse de nuevo cuando mejora la clínica. Si ocurre una reacción severa, especialmente en el caso de disnea, hipoxia o broncoespasmo; la infusión debe detenerse inmediatamente e instaurar medidas de soporte como oxígeno, broncodilatadores, sueroterapia, fármacos vasopresores y esteroides. Sólo se reanuda la infusión cuando los síntomas hayan cedido totalmente y se haya descartado la presencia de infiltrados pulmonares o síndrome de lisis tumoral en el caso de pacientes con linfoma; se reanuda a un ritmo de infusión inferior a la mitad del habitual. En pacientes con cardiopatía o broncopatía, se recomienda monitorización.

Infecciones

La frecuencia de infecciones está ligeramente aumentada en pacientes con AR tratadas con RTX sobre todo en pacientes mayores, con comorbilidad, manifestaciones extraarticulares y niveles bajos de IgG (165).

Sin embargo no se ha observado aumento del riesgo de infecciones graves ni por gérmenes oportunistas, y el riesgo de infecciones no incrementa con ciclos sucesivos (197).

Rituximab se asocia con la aparición de hipogammaglobulinemia, aunque algunos pacientes con AR ya la tienen previamente, y ésto parece relacionarse

con aumento en la frecuencia de infecciones. En casos de infecciones de repetición, puede ser necesario administrar periódicamente gammaglobulinas por vía intravenosa (198).

Las reactivaciones del VHB parecen haber disminuido con el screening y la profilaxis con lamivudina o tenofovir (199).

Se han descrito algunos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, y aunque el riesgo parece bajo, se recomienda vigilancia. (171)(200)

Otros efectos adversos

Rituximab se asocia con una menor incidencia de efectos adversos hematológicos severos que la mayoría de quimioterápicos convencionales. Puede desencadenar trombopenia, anemia o neutropenia generalmente moderada y reversible. El efecto adverso hematológico más frecuente es la neutropenia de aparición tardía descrita en pacientes con linfoma (201). Los autores sugieren un origen autoinmune; un efecto tóxico directo de rituximab es improbable ya que los neutrófilos y sus precursores no expresan en su superficie el marcador CD20.

Se han descrito en pacientes con linfomas tratados con rituximab efectos adversos mucocutáneos, generalmente leves como alopecia, estomatitis, hiperpigmentación; aunque existen algunos casos comunicados de pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson (202), dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa y necrólisis tóxica epidérmica.

Los efectos adversos pulmonares son excepcionales y se han reportado en pacientes de linfoma. Puede aparecer un infiltrado radiológico tipo neumonitis intersticial con muy buena respuesta a esteroides, aunque hay algunos casos descritos en pacientes con linfoma con progresión a daño pulmonar irreversible.

En el análisis de enfermedades neoplásicas, no se objetiva aumento en su incidencia.

No existen datos de que la administración de RTX favorezca el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que se puede administrar a pacientes con insuficiencia cardíaca bien controlada (189).

Anticuerpos antiquiméricos

Al igual que otros anticuerpos quiméricos como infliximab, puede inducir la formación de anticuerpos antiquiméricos humanos (HACA); en el estudio de Edwards un 4,3% de los pacientes desarrollaron estos anticuerpos. En el análisis de seguridad agrupado de los ensayos clínicos, se observaron HACAS en 11% de los pacientes (203). El uso combinado de RTX con MTX o CF parece reducir la formación de HACA.

Su presencia no suele dar síntomas; y no está claro que favorezca la aparición de efectos adversos en la infusión, ni si puede dar lugar a pérdida de eficacia. Tampoco se han observado diferencias en la aparición de HACAs con el uso de RTX en diferentes dosis (173)

1.7.6 Otros fármacos

1.7.6.1 Inhibición de la señal intracelular: Tofacitinib

Tofacitinib es un inhibidor selectivo de Janus Kinasa 1 y 3, que ha demostrado eficacia en pacientes con AR activa, moderada a severa, refractaria a 1 ó más FAMEs (incluyendo MTX) o a agentes biológicos (204). Ha demostrado además frenar la progresión del daño radiológico (205). Se administra por vía oral, en dosis de 5 mg, 2 veces al día y puede ser utilizado en combinación con MTX u otros FAMEs, o bien como monoterapia. No debe tomarse en combinación con agentes biológicos o con otros inmunosupresores potentes, tales como azatioprina o ciclosporina. Su perfil de seguridad es similar al de los fármacos biológicos.

1.8 Pronóstico de la artritis reumatoide

El pronóstico de la AR depende de una serie de factores, y es por tanto variable de unos pacientes a otros. Establecer el pronóstico de la AR nos ayudará a decidir un plan terapéutico concreto, según los indicadores de

agresividad de la enfermedad. Es importante tener siempre presente que el peor factor pronóstico es la inflamación articular mantenida.

Se consideran factores predictivos de incapacidad funcional, erosiones radiológicas y/o mortalidad, y en consecuencia de mal pronóstico, los siguientes:

1.8.1 Factores pronóstico de la AR

1.8.1.1 Factores socio demográficos

Género: el sexo femenino se ha asociado con un peor pronóstico, aunque en la literatura encontramos datos contradictorios en este aspecto (206,207).

Edad al inicio de la enfermedad: no existen diferencias en el comportamiento de la AR independientemente de la edad de aparición de la enfermedad, a pesar de la creencia clásica de un mejor pronóstico para aquellos paciente con inicio de la enfermedad en edades avanzadas (208).

Bajo nivel de estudios: se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad (209).

Manejo de la enfermedad: numerosos estudios han demostrado que desigualdades en el manejo de la enfermedad, pueden ser causa de la diferencia en el pronóstico de la misma entre la población (210). Estos reflejan que el manejo de la AR tanto farmacológica, como por parte del propio paciente, es el factor pronóstico más relevante.

Tabaquismo: los pacientes fumadores tienen un peor pronóstico (7).

1.8.1.2 Marcadores genéticos

Por el momento no disponemos de marcadores genéticos identificados como modificadores del pronóstico.

1.8.1.3 Factores dependientes de la enfermedad

FR: se asocia con mayor número de articulaciones tumefactas, desarrollo de erosiones radiológicas, y mayor grado de discapacidad (211).

ACPA: se considera factor predictivo de persistencia de artritis y de erosiones (212,213).

Numero elevado de articulaciones tumefactas: es el principal factor determinante de la agresividad de la enfermedad. Un estado de alta actividad inflamatoria dará paso a la erosión y posterior destrucción radiológica (214,215).

Elevación de reactantes de fase aguda: su elevación de manera persistente se correlación con una progresión radiológica y funcional desfavorable (206,216).

HAQ elevado: un resultado elevado en este cuestionario es indicativo de una mala evolución de la enfermedad, con incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes (217,218).

Erosiones radiológicas: su presencia en los estadios iniciales es uno de los factores pronósticos más importantes, relacionado con una mala evolución tanto a nivel funcional cómo clínico (219).

Presencia de manifestaciones extra-articulares: en general los pacientes con manifestaciones extra-articulares suelen ser FR positivo y presentan una AR más agresiva y con peor pronóstico (220).

1.8.1.4 Factores dependientes del tratamiento

Tiempo de tratamiento: el mantenimiento del tratamiento con FAME en el tiempo se asocia con un mejor pronóstico funcional a largo plazo (221).

Retraso de tiempo de tratamiento: el retraso en el inicio del tratamiento implica un peor pronóstico funcional (222).

1.8.1.5 Factores psicológicos y sociales

Depresión: los pacientes con depresión tienen una mayor mortalidad (223).

Apoyo social: los pacientes con mejor apoyo social de sus parejas, familia o amigos tiene mejor pronóstico (224).

1.8.2 Discapacidad

La AR es la enfermedad musculoesquelética que produce un mayor grado de incapacidad (225). Ésto está relacionado con el daño estructural de las

articulaciones, sobre todo en los dos primeros años de la enfermedad (226), y por la comorbilidad asociada.

Existe una clasificación de la capacidad funcional realizada en el año 1949 (227) con las siguientes clases funcionales:

- Clase I: Capacidad funcional completa para realizar las actividades habituales sin dolor ni limitación.
- Clase II: Capacidad de realizar las actividades habituales a pesar de presentar dolor o limitación en una o más articulaciones.
- Clase III: Capacidad funcional restringida a pocas o ninguna de las actividades o únicamente al cuidado personal.
- Clase IV: Incapacidad. Enfermos confinados en la cama o en una silla.

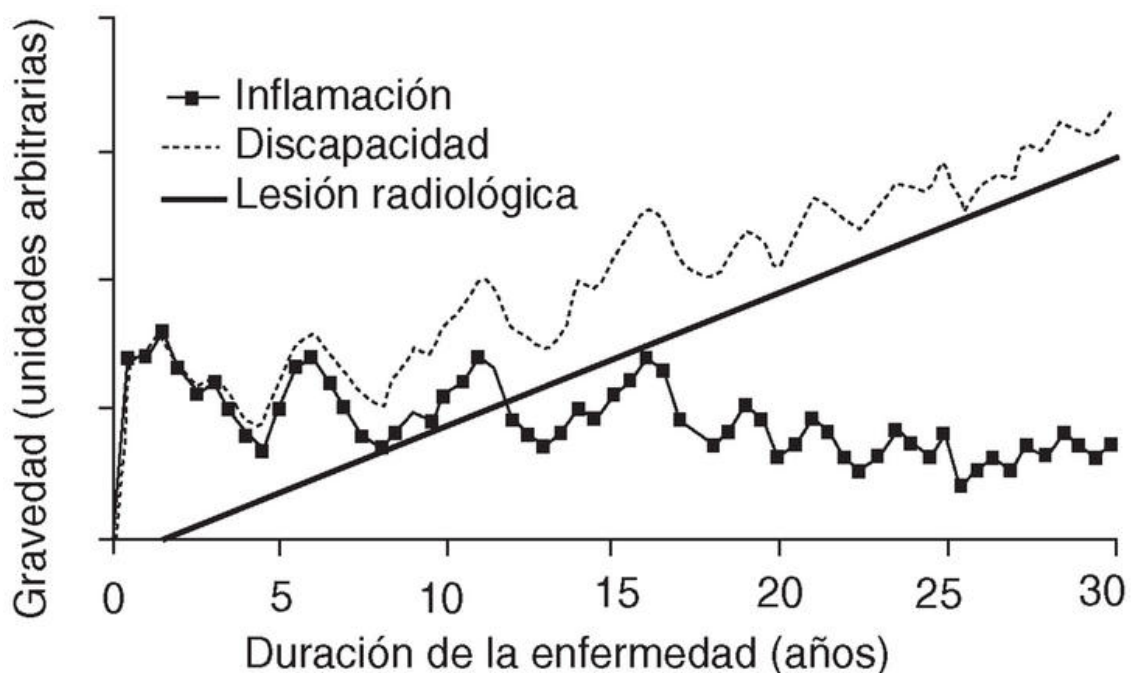


Figura 5. Esquema tomado con modificaciones de Kirwan JR et al. *J Rheumatol.* 2001;28:881-886.

En los primeros años de la AR, la discapacidad depende fundamentalmente del grado de actividad clínica de la enfermedad. Sin embargo, a medida que la artritis progresa y aparecen alteraciones radiológicas estructurales, éstas van adquiriendo un mayor protagonismo en la discapacidad de los pacientes (228).

El desenlace funcional de la AR ha cambiado significativamente con el inicio precoz del tratamiento y las nuevas terapias biológicas. Ha disminuido la necesidad de cirugía protésica y la discapacidad de estos pacientes (229).

1.8.3 Mortalidad

La esperanza de vida en la AR se estima que está reducida en 3 a 10 años (230). Algunos autores han encontrado mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y por neoplasia en portadores del epítipo compartido HLA DRB1 (231). Los mayores predictores de mortalidad son la comorbilidad y la presencia de manifestaciones extraarticulares (33), además de la capacidad funcional, medida por el cuestionario HAQ (232).

Otros factores asociados en menor grado son: sexo femenino, edad de inicio extrema, seropositividad para el FR, presencia de manifestaciones extraarticulares, nivel socioeconómico bajo y escolaridad baja (233,234).

El riesgo de muerte por evento cardiovascular está aumentado en un 60% en los pacientes con AR con respecto a la población general (235). Las infecciones graves, relacionadas a su vez con el tratamiento con inmunosupresor y glucocorticoides, según diferentes estudios representan la segunda causa de mortalidad en la AR (236). La AR puede ser causa de mortalidad por la propia enfermedad destacando como en los casos de fibrosis pulmonar, subluxación atloaxoidea y amiloidosis.

1.9 Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla

Dadas las diferencias pronosticas de la enfermedad según el nivel socioeconómico y factores asistenciales, es importante conocer el contexto en el que se desarrolla este estudio.

El área de salud al que corresponde el estudio presta asistencia sanitaria a una población de unos 445.000 habitantes, pertenecientes 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. Este área sanitaria consta de 3600 Km² y se extiende por las comarcas de la Sierra Sur, la Vega del Guadalquivir y la Campiña con un total de dieciséis localidades. Cuenta con dos centros hospitalarios, El Hospital de

Valme y el Hospital El Tomillar y con tres centros periféricos de especialidades: Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas y Morón de la Frontera.

1.9.1 Población de referencia del Área Hospitalaria de Valme

Del total de la población del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, se calcula que la población de referencia del Área Hospitalaria de Valme son unos 350000 ciudadanos.

En cuanto a indicadores, no hay elaborado ningún informe del Área Hospitalaria de Valme posterior al de 2007.

1.9.2 Indicadores Demográficos y Socioeconómicos

Para los indicadores demográficos y socioeconómicos se ha utilizado el padrón como fuente de información y como fuente de comparación en toda Andalucía. La pirámide de población del Distrito sanitario de la zona sur de Sevilla es muy parecida a la de Andalucía y a la nacional (figura 6). Se ha construido para el cuatrienio 2004 – 2007. Es tipo bulbo o regresiva, con base estrecha y ensanchamiento en la parte central y superior de la misma; propia de los países desarrollados con poco crecimiento.

1.9.2.1 Tasa de natalidad

El indicador se describe como “nacidos vivos durante un cuatrienio / población total del cuatrienio x 1000”. Se ha construido para el cuatrienio 2004-2007. La Tasa de Natalidad del Distrito (13,09) supera en 1,5 puntos a la de Andalucía (11,06), y en 3 puntos a la nacional (10,9).

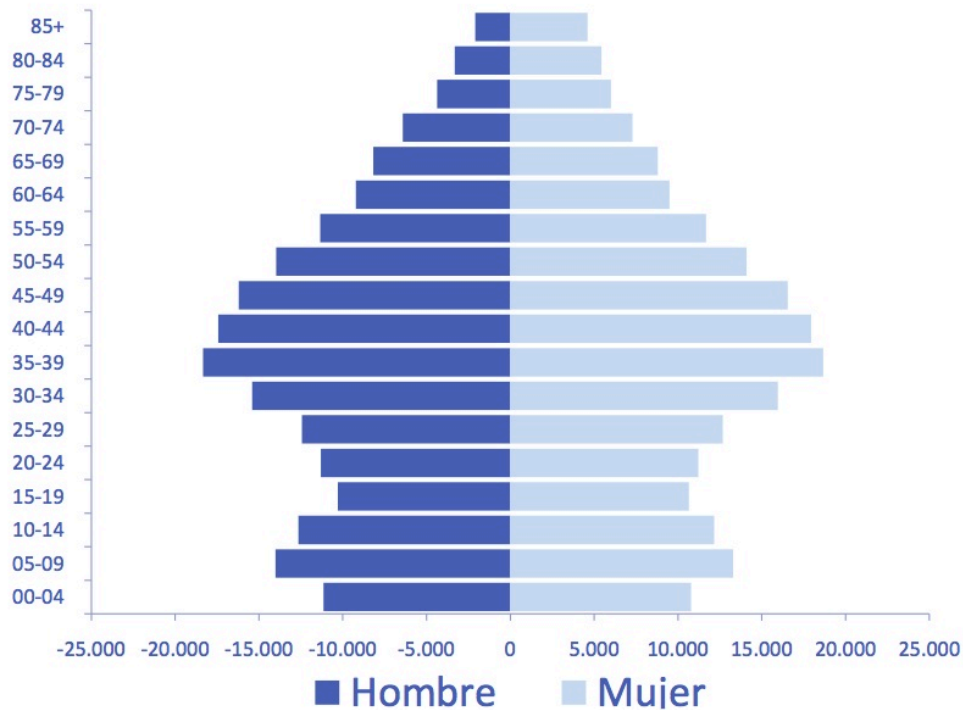


Figura 6. Pirámide poblacional de la zona Sur de Sevilla

1.9.2.2 Tasa de inmigración global

Se calcula con la fórmula: “Población extranjera de un cuatrienio / Población total del cuatrienio x 1.000”. Se construye para el cuatrienio 2004 - 2007. En este Distrito esta tasa es inferior a la de Andalucía, en todos los países estudiados. Marruecos es el que presenta la más alta a nivel global, seguida de Rumania en hombres y Colombia en Mujeres.

1.9.2.3 Tasa de paro global

Se describe como “Población parada de un año / Población activa del año x 100”. La tasa total es ligeramente más baja en el Distrito (9,11) que en Andalucía (10,81), pero en mujeres es superior (11,88 por 6,58), casi el doble que en Andalucía. Con respecto a la nacional (8%), es más alta.

1.9.2.4 Tasa de analfabetismo global

Se describe como “Población analfabeta mayor o igual a 16 años de un año / Población mayor o igual a 16 años del año x 100”. Se ha calculado para el año 2001. Esta tasa es mayor en el Distrito (27,6) que en Andalucía (4,4) casi 7 veces más, y más aún que la nacional (1,6% para los hombres y 3,3% para mujeres).

Por lo tanto podemos concluir que la edad poblacional del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, es similar a la nacional; y que las tasas de natalidad, desempleo y analfabetismo son superiores comparadas con la mismas tasas a nivel nacional.

2 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Aunque podríamos afirmar que la eficacia de RTX en la AR está demostrada, no está demostrada para todos los pacientes y un porcentaje no despreciable no responde. Es más, existe controversia sobre la influencia en la respuesta del factor reumatoide y de otros factores (ACPA, características basales de la enfermedad, duración de la enfermedad, HAQ basal, tratamientos previos...).

Por otro lado, es probable que las tasas de respuesta que se observan en los ensayos clínicos sean inferiores que las observadas en la práctica clínica diaria, no existiendo datos actualmente que confirmen esta sospecha. Esto podría deberse a que las características de los pacientes con AR que reciben RTX en la práctica clínica, son diferentes a las de los pacientes de los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos los pacientes suelen tener una enfermedad más severa y evolucionada (por una mayor duración de la enfermedad y mayor actividad inflamatoria mantenida, con fallo a un mayor número de fármacos, y en consecuencia con una peor situación funcional basal); a diferencia de los pacientes con AR que reciben el fármaco tras la indicación terapéutica, que aunque también se tratan de pacientes con actividad inflamatoria elevada, suelen tener una menor duración de la enfermedad y una mejor situación funcional basal. De igual modo, la administración de RTX en ciclos sucesivos en condiciones de práctica clínica diaria, puede aportar información relevante sobre la efectividad y seguridad del uso de RTX en la AR.

El proyecto pretende además identificar el perfil de pacientes que en nuestro medio se convierte en candidato a recibir tratamiento con RTX, con el fin de identificar elementos que puedan hacer al clínico decidirse por un determinado fármaco contra una diana terapéutica concreta.

La dosis de RTX según ficha técnica es de 1000 mgr en 2 infusiones separadas 14 días, aunque existen estudios con resultados contradictorios en cuanto a la eficacia de RTX en dosis inferiores (500 mgr en 2 infusiones separadas 14 días). Lo mismo ocurre con el esquema de retratamiento, no

queda claro si es más beneficioso tratar sistemáticamente cada 6 meses o a demanda. Es conveniente estudiar el patrón de uso de RTX, analizar la frecuencia de optimización de dosis, bien reduciendo dosis o aumentando intervalo y valorar su efecto en los resultados de salud de los pacientes. Todo ello con objeto de mejorar la calidad del tratamiento, aumentando la seguridad y reduciendo costes de manera efectiva.

RTX produce remisión clínica mantenida en algunos pacientes, con el consiguiente beneficio para el paciente y el sistema sanitario por la reducción de costes. Es relevante caracterizar al paciente con AR que logra la remisión clínica con RTX, que presumiblemente obtendrá mayor beneficio con RTX que con otros fármacos.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

El RTX es efectivo en pacientes con AR seropositiva y seronegativa severa (incluso es capaz de inducir remisión mantenida); y los pacientes pueden beneficiarse de ciclos sucesivos, con un buen perfil de seguridad.

3.2 Objetivos

Objetivo principal

Describir los logros terapéuticos alcanzados en pacientes con AR en los que se inicia RTX durante un periodo de tiempo, en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología del Hospital Universitario de Valme (utilizando como medida de evaluación la respuesta satisfactoria según EULAR).

- Tras el primer ciclo y ciclos sucesivos (a los 3, 6 meses del 1er ciclo y a los 6 meses de los ciclos sucesivos).
- De forma global y por subgrupos según la presencia del FR, ACPA, características de la enfermedad, duración de la enfermedad, tratamientos previos, actividad pretratamiento con RTX....

Objetivos específicos

1. Obtener el perfil demográfico y clínico de los pacientes con AR que inician tratamiento con RTX, frente a los que inician otros tratamientos biológicos, en el mismo periodo de tiempo y en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología del Hospital Universitario de Valme; con el fin de caracterizar al paciente candidato a tratamiento con RTX.
2. Explorar la relación entre posibles factores pronósticos conocidos (FR, tratamientos previos, HAQ basal) y la respuesta al tratamiento; y otros potenciales factores pronósticos, como la actividad basal o la duración de la enfermedad.

3. Describir el porcentaje y las características de los pacientes con AR que logran remisión mantenida tras la suspensión del fármaco y compararlos con los que no lo logran.
4. Estudiar la supervivencia y seguridad del fármaco en nuestra serie de pacientes tras ciclos sucesivos de tratamiento con RTX, incluyendo ingresos hospitalarios por brotes de la enfermedad o complicaciones de la misma.

4 PACIENTES Y METODO

4.1 Diseño

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo.

4.2 Población de estudio

Se seleccionaron todos los pacientes con AR que iniciaron tratamiento con RTX entre los años 2006 y 2012, en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología (UGC) del Hospital Universitario de Valme (H.U. de Valme), y que quedaron registrados en la base de datos de fármacos biológicos del SAS. Para el objetivo de comparación con pacientes con AR que inician otros tratamientos biológicos, en el mismo periodo de tiempo, en la UGC de Reumatología del H.U. de Valme, se seleccionaron éstos también de la misma base de datos.

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.

4.3 Mediciones y variables

4.3.1 Variables del estudio

- Demográficas
 - Fecha de nacimiento
 - Sexo (hombre/mujer)
 - Tabaquismo (sí/no)
- Relacionadas con las características de la enfermedad
 - Duración de la enfermedad (años)
 - Factor reumatoide (positivo/negativo)

- Anticuerpos antipéptido citrulinado (positivo/negativo)
- Anticuerpos antinucleares (positivo/negativo)
- Complicaciones relacionadas con la AR: nódulos reumatoides, vasculitis, fibrosis pulmonar, prótesis articulares (sí/no)
- Erosiones articulares (sí/no)
- Relacionadas con actividad clínica
 - Numero de articulaciones dolorosas (NAD)
 - Numero de articulaciones tumefactas (NAT)
 - Valoración global del paciente (VGP): 0-100.
 - Cuestionario de funcionalidad Health Assessment Questionnaire(HAQ):0-3
 - Proteína C reactiva (PCR): mgr/L.
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG): mm/h.
 - Índice de actividad DAS28
- Respuesta clínica
 - Respuesta satisfactoria según criterios EULAR (a los 3 meses, a los 6 meses del primer ciclo y a los 6 meses de los ciclos sucesivos): sí/no.
 - Descenso DAS28
 - Remisión mantenida (sí /no)
- Relacionados con el tratamiento con RTX
 - Fármaco biológico previo (sí/no)
 - Numero de fármacos biológicos previos (1/≥2)
 - Uso concomitante de metotrexate (MTX) (sí/no)
 - Fecha de inicio de RTX
 - Fecha de ultima dosis de RTX
 - Número de ciclos de RTX
 - Dosis de RTX (miligramos)
 - Intervalo de tiempo entre ciclos (meses)
 - Suspensión de RTX (sí /no)
 - Motivo de suspensión de RTX (ineficacia/toxicidad)
- Relacionadas con seguridad
 - Reacciones infusionales (si/no)

- Infecciones relevantes (sí/no)
- Ingresos hospitalarios (sí /no)
- Motivo del ingreso (juicio clínico al alta hospitalaria)
- Neoplasias (sí /no)
- Éxitus (sí /no)

4.3.2 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 del SAS, se extrajeron de la historia clínica del paciente por revisión. Finalmente, los datos se importaron al programa estadístico SPSS para su análisis estadístico.

4.3.3 Técnica de muestreo

Se procedió a la revisión e inclusión de todas las historias de los pacientes con AR que hubieran iniciado tratamiento con RTX u otro fármaco biológico, entre los años 2006 y 2012 en la UGC de Reumatología del H.U. de Valme.

4.3.4 Análisis estadístico

Tras una depuración inicial de los datos para identificar errores, se describieron los mismos según los pacientes iniciaran RTX u otro fármaco biológico. Las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para estudiar las asociaciones entre variables cualitativas y el inicio de tratamiento con RTX u otro fármaco, se realizaron tablas de contingencia y se aplicó la prueba Chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Para ver si existen diferencias en promedio de algunas variables numéricas entre los dos grupos de inicio de tratamiento, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Las diferencias de medias o medianas

significativas se cuantificaron con intervalos de confianza de Hodges-Lehman al 95%. Por otro lado, para contrastar si hay cambios en el seguimiento de un parámetro numérico medido en diferentes momentos de tiempo en el grupo de pacientes con RTX, se aplicó el test de Friedman o la prueba no paramétrica de Wilcoxon en el caso de sólo dos momentos. Finalmente para analizar la asociación entre parámetros numéricos, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se realizó un test independiente. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico IBM SPSS 23.0 para Windows.

5 RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes con rituximab y otros biológicos

El objeto de estudio principal de este trabajo, es el grupo de pacientes que inician RTX (n=50). Para caracterizar este grupo, lo compararemos con otro grupo de pacientes que inician un fármaco biológico diferente a RTX, en el mismo período de tiempo (n=107).

Tabla 8. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes que iniciaron un fármaco biológico (RTX u otro diferente) en el período 2006-2012 en el H.U. de Valme.

Características basales	Rituximab (n=50)	Otros biológicos (n=107)	Valor de p
Mujer, n (%)	35 (70)	79 (73,8)	0,701
Edad (años), media \pm desviación estándar	55,3 \pm 12,9	60,45 \pm 13,8	0,016
Edad al diagnóstico (años), media \pm desviación estándar	40,62 \pm 12,92	45,98 \pm 14,65	0,865
Duración de la enfermedad (años), mediana	14 (9,75-17,25)*	11 (9-17)*	0,175
FR, n (%)	44 (88)	80 (74,8)	0,062
ACPA, n (%)	35 (76,1)	42 (59,2)	0,073
ANA, n (%)	15 (31,3)	21 (28,4)	0,839
Complicaciones AR, n (%)	14 (28)	79 (27,1)	1
Nódulos reumatoides, n (%)	7 (14)	17 (15,9)	0,817
Síndrome seco, n (%)	2 (4)	2 (1,9)	0,593
Fibrosis pulmonar, n (%)	4 (8)	5 (4,7)	0,467
Vasculitis reumatoide, n (%)	2 (4)	3 (2,8)	1
Prótesis articulares, n (%)	1 (2)	10 (9,3)	0,108
Erosiones basal, n (%)	34 (68)	62 (57,9)	0,293
Biológico previo, n (%)	47 (94)	16 (15)	0,0005
Anti-TNF previos, n (%)			0,35
1	31 (66)	13 (81,3)	
≥ 2	16 (34)	3 (18,3)	
MTX concomitante, n (%)	39 (78)	67 (62,6)	0,068
DAS28 basal, n (%)	5,55 \pm 1,15	5,52 \pm 1,19	0,865
Actividad baja	2 (4)	5 (4,7)	0,817
Actividad moderada	11 (22)	28 (26,4)	0,817
Actividad alta	37 (74)	73 (68,9)	0,817

* Distribución asimétrica.

La distribución de los pacientes por fármacos se refleja en el siguiente gráfico.

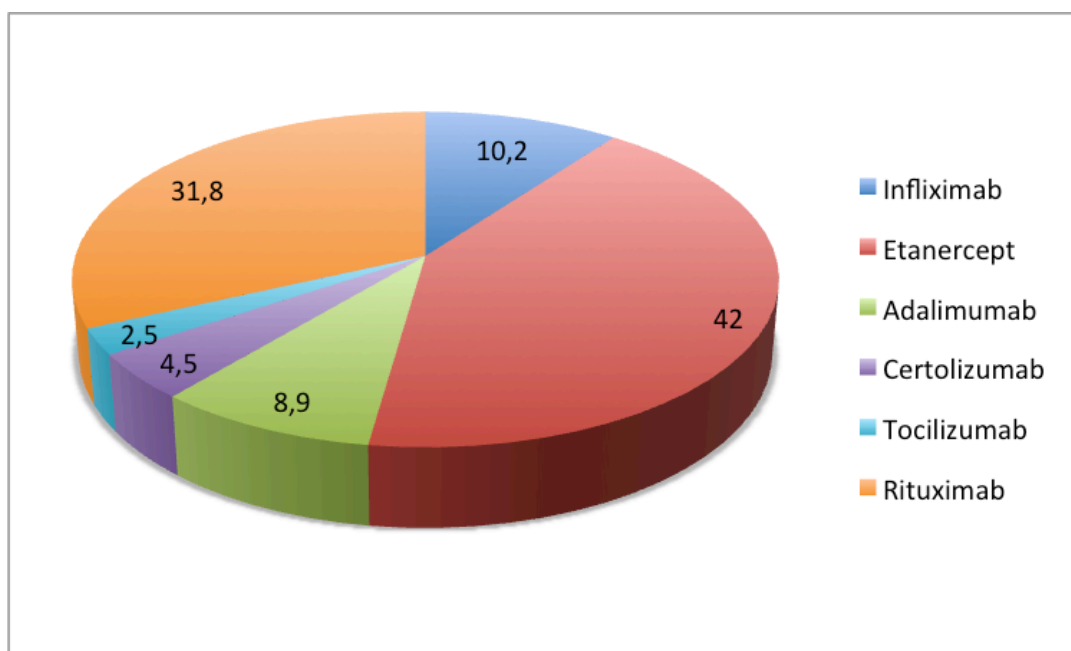


Figura 7. Porcentaje de pacientes en tratamiento con cada fármaco biológico.

En la muestra de pacientes con RTX, un 70% eran mujeres. La edad media fue de $55,3 \pm 12,9$ años, con una edad media al diagnóstico de $40,62 \pm 12,92$; y una mediana de duración de la enfermedad de 14 años (9,75-17,25).

Un 88% de los pacientes eran FR positivo, un 76,1% ACPA positivo y un 31,3% tenían ANAs.

La edad media en el grupo que inicia RTX resultó ser algo inferior a la de los pacientes que inician otros biológicos, con significación estadística.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo, edad al diagnóstico, ni duración de la enfermedad, en ambos grupos.

Con respecto a los porcentajes de FR y ACPA en ambos grupos de pacientes, aunque no existen diferencias estadísticamente, sí parece existir una tendencia a mayor frecuencia de estos autoanticuerpos en la muestra de RTX, que probablemente se podría poner de manifiesto con un mayor tamaño muestral.

Los pacientes tratados con RTX tenían complicaciones relacionadas con la AR en un porcentaje similar al grupo de otros biológicos, un 28% frente a un 27,1% (fundamentalmente nódulos reumatoides).

El grupo de RTX tenía un porcentaje mayor de erosiones al inicio del tratamiento que el grupo de otros biológicos, un 68% frente a un 57,9%, y aunque estadísticamente esta diferencia no es relevante, sí pudiera serlo clínicamente.

El porcentaje de pacientes que había recibido previamente tratamiento con algún fármaco biológico fue del 92% en el grupo de RTX, frente al 15% en el grupo de otros biológicos; y esta diferencia alcanzó significación estadística. Un 34% de los pacientes del grupo de RTX con biológico previo había recibido 2 o más biológicos antes del RTX; frente a un 18,8% en el caso del grupo de otros biológicos. En este caso no se alcanzó significación estadística, pero merece la pena destacar la diferencia de porcentajes.

La distribución de los tipos de biológicos utilizados previamente por los pacientes del grupo de RTX, se exponen en el siguiente gráfico.

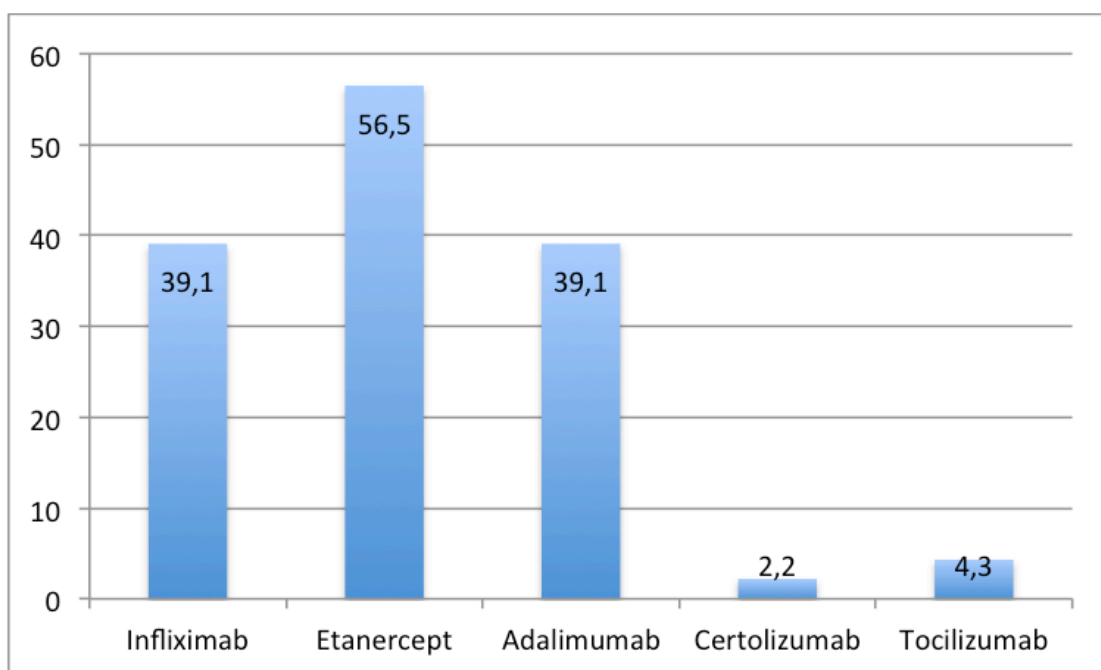


Figura 8. Porcentaje de fármacos biológicos utilizados previamente por los pacientes en tratamiento con RTX.

En cuanto al tratamiento concomitante con MTX, es más frecuente su uso en el grupo de RTX (78%), que en el de otros biológicos, sin alcanzar significación estadística.

Los pacientes de ambos grupos tenían una media de DAS28 similar, y no se observaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes con actividad baja, moderada o alta según el índice DAS28.

5.2 Pauta de tratamiento con rituximab y esquema de ciclos sucesivos

La pauta de tratamiento utilizada en la mayoría de los pacientes fue de 2 infusiones de 1 gramo de RTX separadas 2 semanas en cada ciclo, salvo en 5 (10%) de los pacientes en que se empleó la mitad de dosis.

La media de ciclos de tratamiento con RTX fue de $4,24 \pm 2,45$; y la mediana de los intervalos entre ciclos fue de 8 meses (8-10). En 23 pacientes (54,8% de los que reciben más de 2 ciclos), el intervalo entre ciclos fue superior a 6 meses. En 9 de éstos, el intervalo es mayor a 12 meses; y en 2 incluso se ha llegado a administrar a los 24 meses.

Cincuenta pacientes recibieron un primer ciclo de RTX, en el periodo de tiempo entre 2006 y 2012. El número de pacientes que recibieron ciclos sucesivos fue 43 (≥ 2 ciclos), 35 (≥ 3 ciclos), 24 (≥ 4 ciclos), 21 (≥ 5 ciclos), 14 (≥ 6 ciclos), 10 (≥ 7 ciclos), 6 (≥ 8 ciclos) y 3 (≥ 9 ciclos), como se observa en la figura 9.

A lo largo de este estudio, un paciente abandonó por efecto adverso grave relacionado con la infusión, diez por ineficacia, uno abandonó de motu proprio y en dos pacientes se perdió el seguimiento.

Actualmente 24 pacientes se encuentran en remisión, y 5 tienen baja actividad, siendo en ambos casos susceptibles de recibir nuevos ciclos según la evolución.

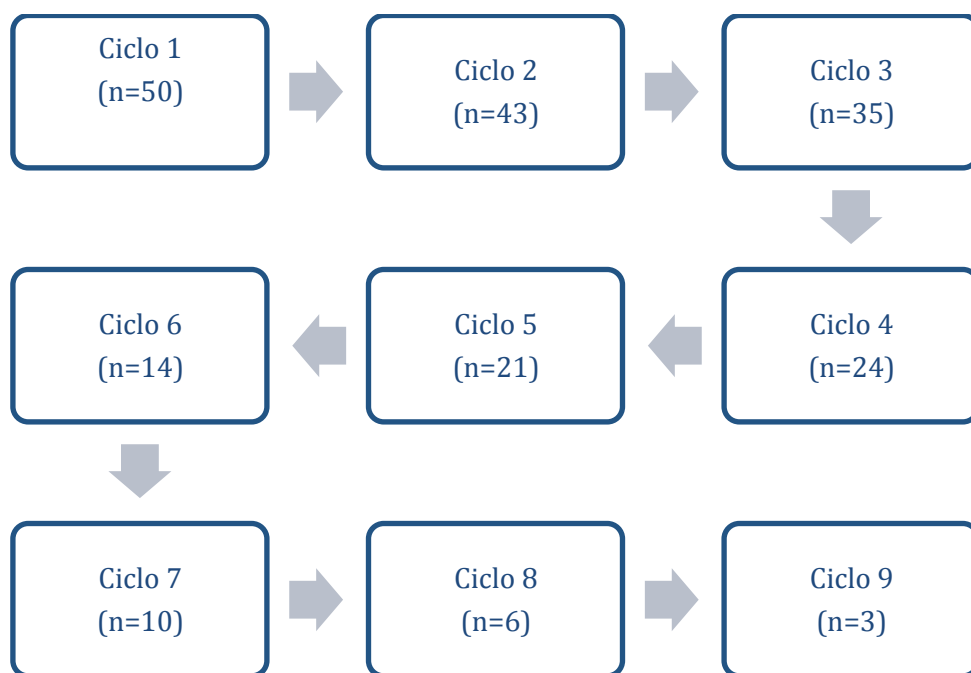


Figura 9. Distribución de los pacientes con AR en los ciclos de RTX.

5.3 Efectividad tras primer ciclo de rituximab

Las variables relacionadas con la actividad de la enfermedad y la capacidad funcional basal y a los 3 y 6 meses tras el primer ciclo de RTX, se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 9. Resumen de variables de actividad y capacidad funcional en el momento basal, y a los 3 y 6 meses tras la administración del primer ciclo de RTX.

	Basal	3 meses	6 meses
NAD, mediana*	11 (6-14) Mín/máx: 1/28	2 (0-6) Mín/máx:0/12	3 (1-6,5) Mín/máx:0/19
NAT, mediana*	8,5 (4,75-12) Mín/máx: 0/18	2 (0-5) Mín/máx:0/10	2 (0-6) Mín/máx:0/22
VGP, media ± desviación estándar	64,68 ±16,15	28,2 ± 15,6	33,71 ± 22,55
HAQ, media ± desviación estándar	1,75 ± 0,66	0,9 ± 0,58	1,02 ± 0,72
PCR, mediana*	10 (2,33-18,25) Mín/máx: 0/370	6,8 (1,42-14,95) Mín/máx: 0,7/54	4,9 (1,9-15,9) Mín/máx:0/84

	Basal	3 meses	6 meses
VSG, mediana*	24 (11,5-37,25) Mín/máx: 2/89	17,5 (5-28,5) Mín/máx:2/94	14 (7,5-27,5) Mín/máx:0/80
DAS28, media ± desviación estándar	5,59 ± 1,14	3,28 ± 1,35	3,69 ± 1,56
Descenso DAS28, mediana*		2,3 (1,4-3,43) Mín/máx: -0,42/5,26	1,8 (0,69-3,05) Mín/máx: -12/4,64
Respuesta satisfactoria EULAR, n (%)		16 (32)	23 (46,9)
Actividad baja	2 (4)	5 (10)	10 (20)
Actividad moderada	11 (22)	15 (30)	15 (30)
Actividad alta	37 (74)	1 (2)	9 (18)
Remisión	0	11 (22)	15(30)

*Distribución asimétrica

El contaje articular (NAD y NAT), los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), y las variables relativas a percepción de la enfermedad por el paciente (HAQ y VGP); disminuyen a los 3 y 6 meses con respecto a los valores basales.

Las diferencias entre las medias de DAS28 y HAQ basal y a los 3 y 6 meses; alcanzaron significación estadística.

Un 46,9% de los pacientes tratados con RTX consiguen una respuesta satisfactoria al tratamiento según EULAR, y un 30% alcanza la remisión de la enfermedad definida según criterios EULAR a los 6 meses.

Los porcentajes de pacientes con actividad alta disminuyen; los de actividad moderada se mantienen y los de actividad baja aumentan tras el tratamiento.

5.4 Efectividad tras ciclos sucesivos de rituximab

Los resultados de las variables relacionadas con la efectividad de RTX a los 6 meses de cada ciclo, se compararon con los valores basales antes de la administración del primer ciclo de RTX.

5.4.1 Número de articulaciones dolorosas e inflamadas

El NAD y el NAT descendió tras el primer ciclo de tratamiento con RTX, y este descenso se mantuvo tras los siguientes ciclos de RTX por debajo de 2 articulaciones dolorosas y/o inflamadas, como se observa en el gráfico.

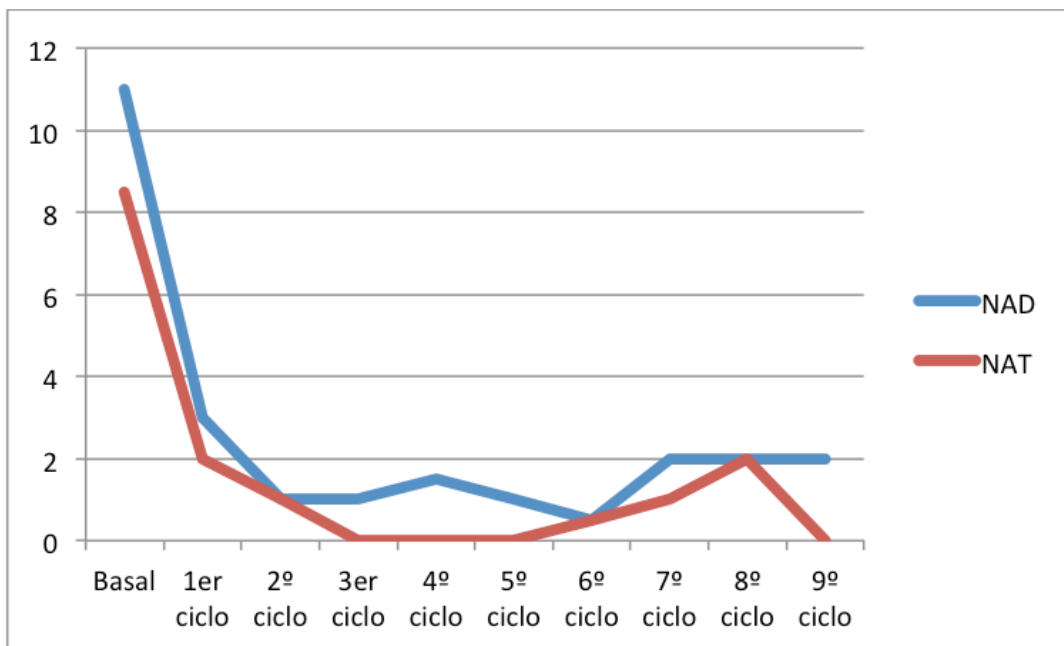


Figura 10. Mediana del NAD y NAT basal y tras cada ciclo de RTX

5.4.2 Reactantes de fase aguda

Los niveles de VSG y PCR bajaron tras la administración del 1er ciclo de RTX y tras los siguientes.

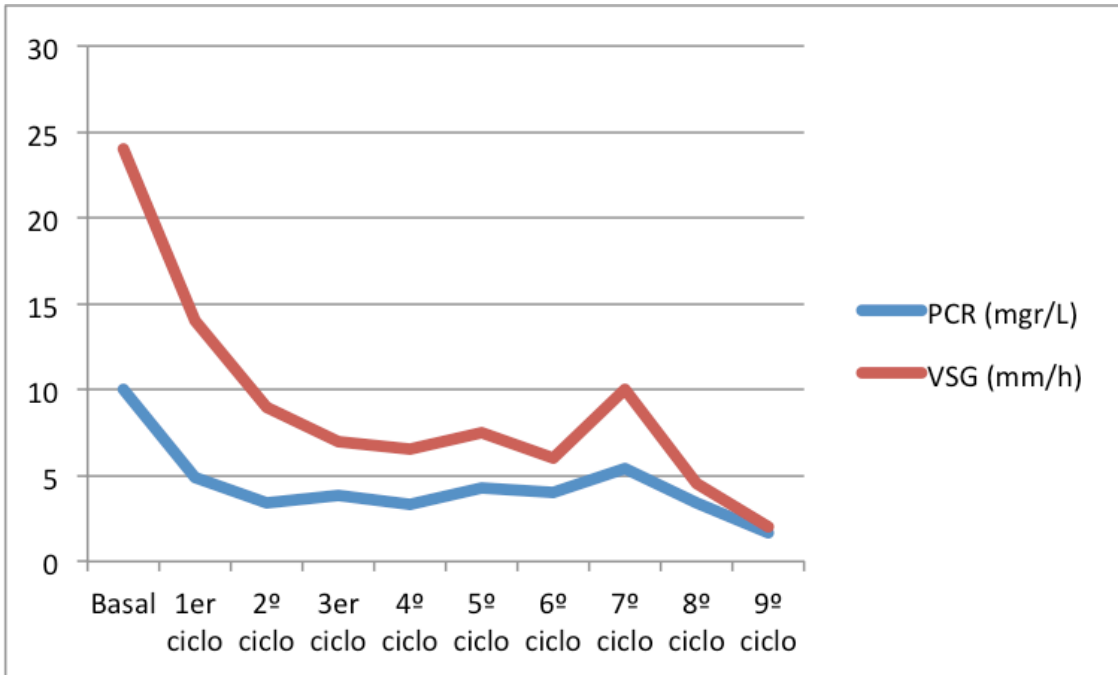


Figura 11. Mediana de la PCR y VSG basal y tras cada ciclo de RTX

5.4.3 Índice de actividad DAS28

Se produjo un descenso significativo de la media del DAS28 tras cada ciclo, con respecto al DAS28 basal.

La media del DAS28 basal experimenta el mayor descenso tras el primer y segundo ciclo. A partir del tercer ciclo, parece continuar con tendencia al descenso aunque menos marcado.

El descenso medio de DAS28 tras cada ciclo con respecto al DAS28 basal también alcanzó significación estadística.

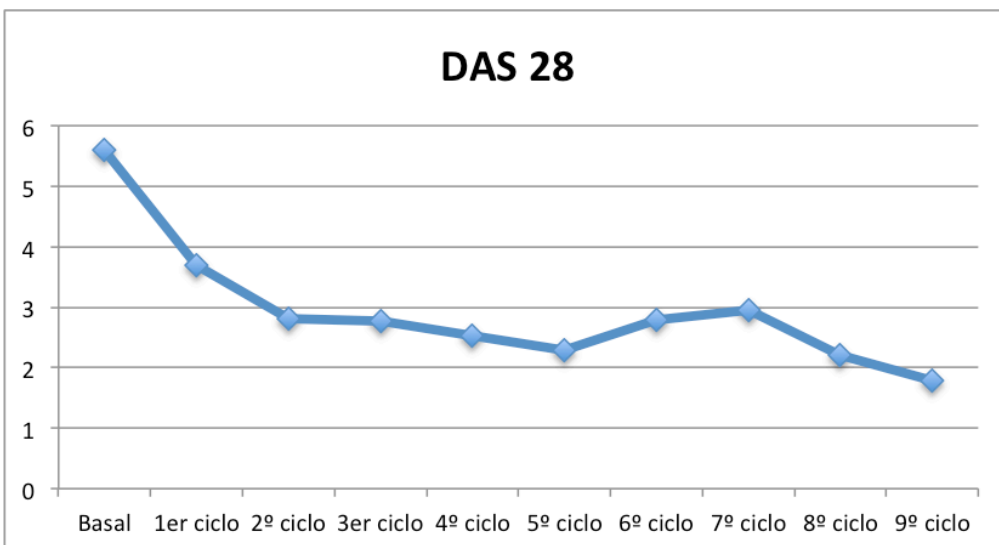


Figura 12. Evolución de la media del DAS28 basal y tras los ciclos sucesivos de RTX. $p < 0,0005$.

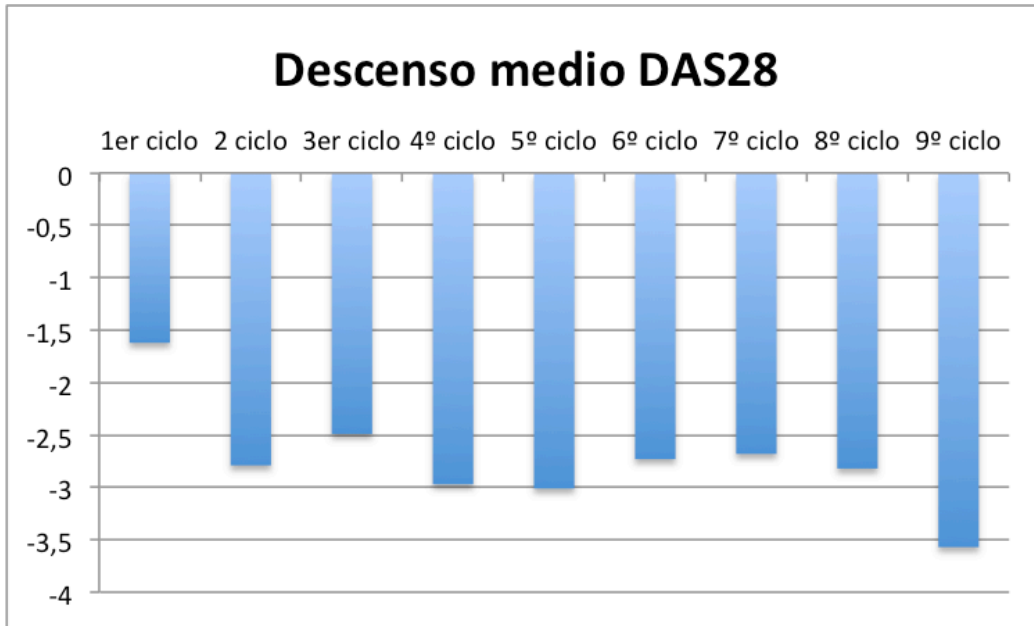


Figura 13. Descenso medio del DAS28 tras cada ciclo de RTX.

p=0,001

5.4.4 Evaluación de la efectividad tras cada ciclo de tratamiento con rituximab

Los resultados de respuesta clínica a los 6 meses de administración de cada ciclo de RTX, se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 10. Resultados de efectividad a los 6 meses de cada ciclo. Todos los cambios son referentes a la situación basal previa al primer ciclo.

	1er ciclo n=50	2º ciclo n=43	3er ciclo n=35	4º ciclo n=24	5º ciclo n=21	6º ciclo n=14	7º ciclo n=10	8º ciclo n=6	9º ciclo n=3
DAS28, media	3,69 ± 1,56	2,82 ± 1,52	2,76 ± 1,42	2,53 ± 1,42	2,28 ± 1,41	2,79 ± 1,72	2,95 ± 1,7	2,2 ± 1,03	1,78 ± 1,19
Descenso DAS28, mediana	1,8 (0,69-3,05) Mín/max: -12/4,64	3,14 (1,7-4,35) Mín/max: 00,77-5,19	2,23 (1,35-3,76) Mín/max: -1/4,95	3,26 (1,58-3,94) Mín/max: 0,38-6,47	2,73 (1,93-3,77) Mín/max: 0,85-6,47	2,94 (1,48-3,37) Mín/max: -0,91/5,7	2,82 (2,34-3,88) Mín/max: -1,18-3,95	2,86 (2,45-3,16) Mín/max: 2,12/3,24	3,95 (2,8-4) Mín/máx.: 2,8/4
Respuesta satisfactoria, n (%)	23(46,9)	28(65,1)	24(66,7)	16(66,7)	15(75)	7(58,3)	7(70)	4(80)	3(100)
Remisión, n (%)	15(30,6)	23(53,5)	19(54,3)	15(62,5)	13(65)	6(50)	3(30)	3(60)	2(66,7)

La efectividad del fármaco, medida como porcentaje de pacientes que consiguen una respuesta satisfactoria según EULAR, se observa desde el primer ciclo en el que alcanzan este objetivo el 46,9% de los pacientes. En los ciclos sucesivos aumenta el porcentaje de respuesta satisfactoria de forma progresiva.

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión clínica según criterios EULAR, aumenta tras los primeros 4 ciclos y posteriormente se mantiene.

Se consigue una mediana de descenso del DAS28 con respecto al DAS28 basal, que oscila entre 1,8 y 3,26 desde el primer ciclo al 9º ciclo.

Los resultados de los últimos ciclos deben interpretarse con cautela, al disminuir el número de pacientes a medida que aumentan los ciclos, y tener en cuenta que los pacientes que reciben mayor número de ciclos, son pacientes respondedores fundamentalmente.

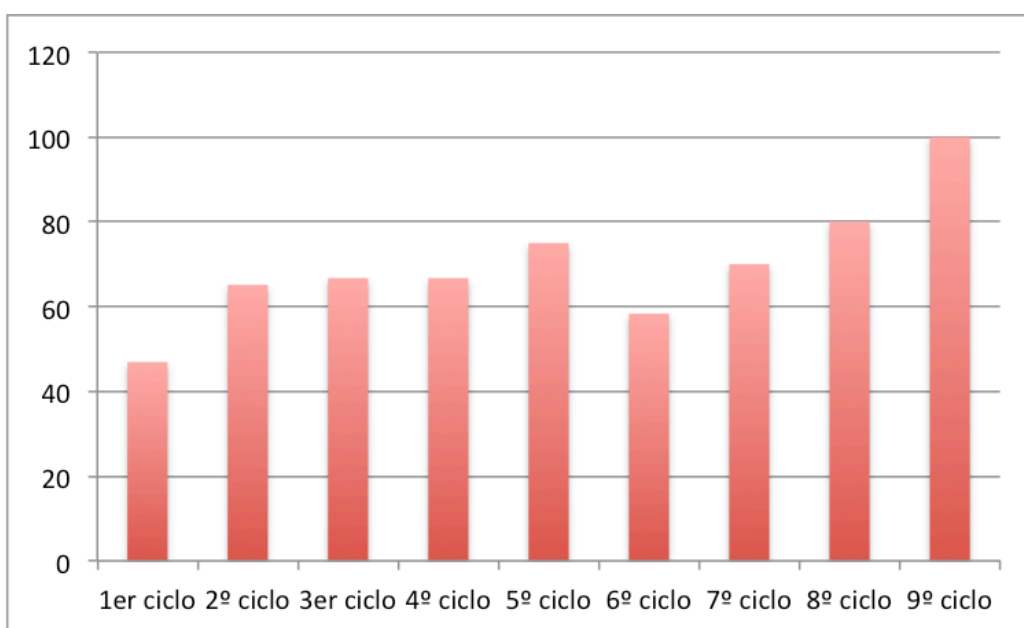


Figura 14. Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta satisfactoria EULAR tras cada ciclo de RTX.

En el siguiente gráfico se observa como varía la distribución de los pacientes en cuanto a su actividad (alta, moderada, baja o remisión) tras los sucesivos ciclos de RTX, aumentando la proporción de pacientes con actividad baja y

remisión, disminuyendo los de actividad alta y manteniéndose con tendencia a disminuir los de actividad moderada.

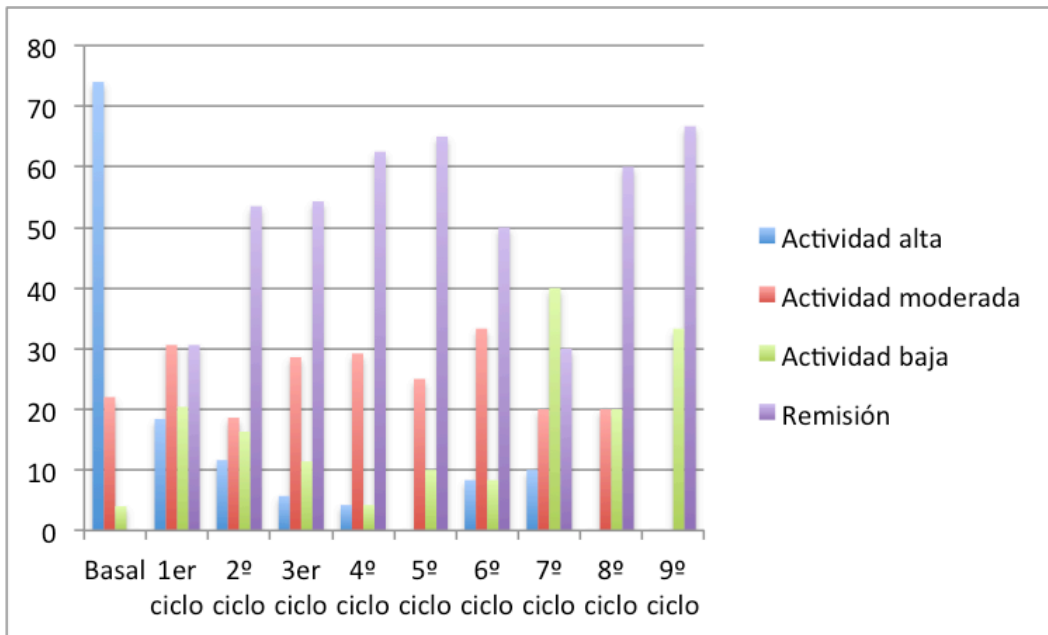


Figura 15. Porcentajes de pacientes con actividad baja, moderada, alta y en remisión, en el momento basal y tras los distintos ciclos de RTX.

5.4.5 Capacidad funcional y valoración de la enfermedad por el paciente

Tras el tratamiento con RTX disminuyen los valores de las escalas de VGP y del cuestionario de salud HAQ, desde el primer ciclo de tratamiento y tras los retratamientos con respecto a los valores basales, como se observa en las gráficas. La disminución en las medias del HAQ tras los distintos ciclos con respecto al HAQ basal fue estadísticamente significativa.

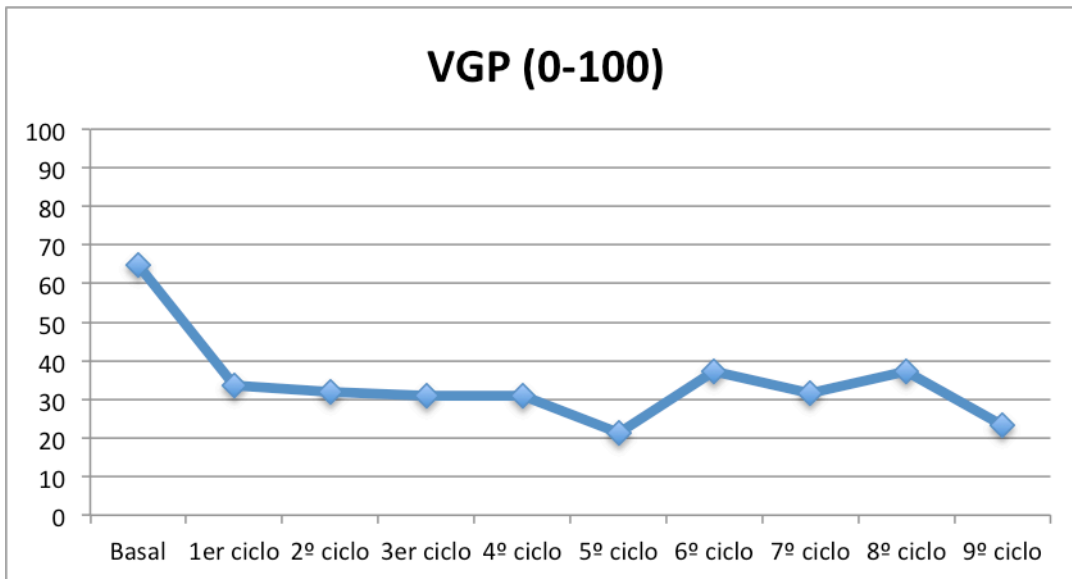


Figura 16. Media de la VGP tras cada ciclo con respecto a la basal.

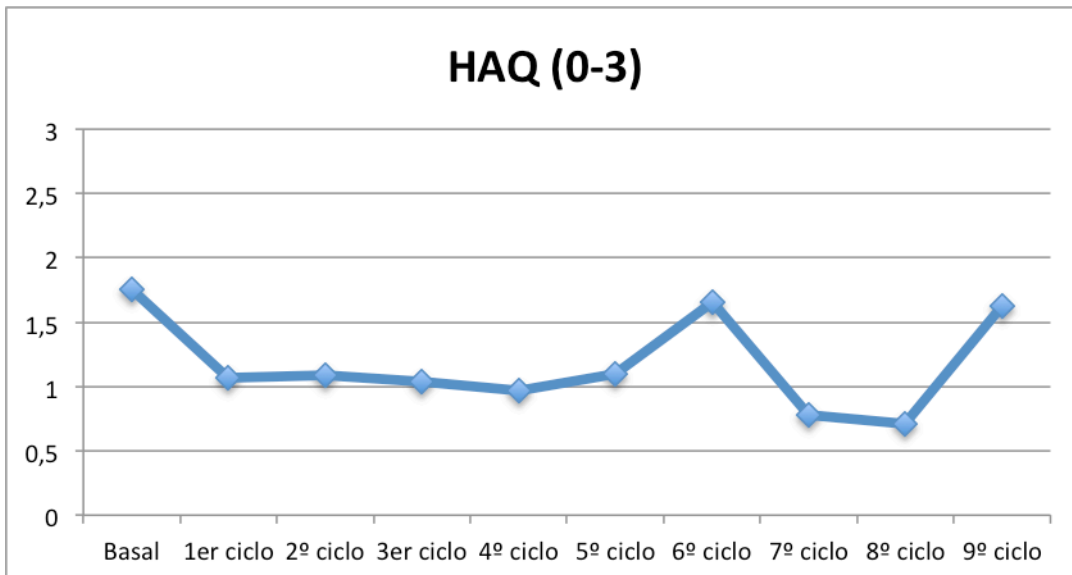


Figura 17. Media del HAQ tras cada ciclo con respecto al basal.

$p < 0,0005$

5.5 Efectividad en función de autoanticuerpos

Se exploró la respuesta clínica en función de la positividad o negatividad para el FR y ACPA, únicamente en los primeros cinco ciclos, dado que en los siguientes el número de pacientes por grupo era muy bajo.

Tabla 11. Porcentaje de respuesta satisfactoria según FR tras cada ciclo de RTX.

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
FR +	48,8% (n=43)	67,6% (n=37)	64,5% (n=31)	61,9% (n=21)	72,2% (n=18)
FR -	33,3% (n=6)	50% (n=6)	80% (n=5)	100% (n=3)	100% (n=2)

Tabla 12. Tabla 16. Descenso medio del DAS28 tras ciclos de RTX según FR.

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
FR +	1,68 ± 2,63	2,85 ± 1,69	2,56 ± 1,59	2,88 ± 1,48	2,92 ± 1,49
FR -	1,15 ± 0,64	2,41 ± 1,78	2,01 ± 1,47	3,56 ± 0,59	3,80 ± 1,71

Tabla 13. Porcentaje de respuesta satisfactoria según ACPA tras cada ciclo de RTX.

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
ACPA +	47,1% (n=34)	63,3% (n=30)	65,4% (n=26)	55,6% (n=18)	66,7% (n=15)
ACPA -	36,4% (n=11)	63,6% (n=11)	66,7% (n=9)	100% (n=5)	100% (n=4)

Tabla 14. Tabla 16. Descenso medio del DAS28 tras ciclos de RTX según ACPA.

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
ACPA +	1,50 ± 2,87	3,07 ± 1,66	2,71 ± 1,55	2,88 ± 1,14	2,90 ± 1,51
ACPA -	1,45 ± 0,82	2,03 ± 1,73	1,58 ± 1,26	2,90 ± 1,51	2,93 ± 1,42

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta satisfactoria y descenso del DAS28 según la expresión del FR o ACPA.

Del total de los pacientes, un 12% (6) eran negativos para el FR y ACPA. Se estudió también la respuesta al tratamiento de los pacientes seronegativos para FR y ACPA comparados con los seropositivos para FR y/o ACPA; sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 15. Porcentaje de respuesta satisfactoria según FR/ACPA tras ciclos de RTX

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
FR/ACPA-	33,3% (n=6)	50% (n=6)	80% (n=5)	100% (n=3)	100% (n=2)
FR y/o ACPA +	48,8% (n=43)	67,6% (n=37)	64,5% (n=31)	61,9% (n=21)	72,2% (n=18)

Tabla 16. Descenso medio del DAS28 tras ciclos de RTX según FR/ACPA

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
FR/ACPA-	1,15 ± 0,64	2,41 ± 1,78	2,01 ± 1,47	3,56 ± 0,59	3,80 ± 1,71
FR y/o ACPA +	1,68 ± 2,63	2,85 ± 1,69	2,56 ± 1,59	2,88 ± 1,48	2,92 ± 1,49

5.6 Efectividad en función del número de biológicos previos

Se investigó si existían diferencias en la respuesta al tratamiento con RTX, entre los pacientes con biológicos previos en función del número de éstos.

Tabla 17. Numero de pacientes en cada ciclo en función del número de biológicos previos.

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
1 biológico previo	n=30	n=26	n=21	n=13	n=12
≥2 biológicos previos	n=16	n=14	n=13	n=10	n=7

No se detectaron diferencias significativas, pero la tendencia es hacia un mejor resultado en pacientes con menor número de biológicos previos, como se observa en las gráficas.

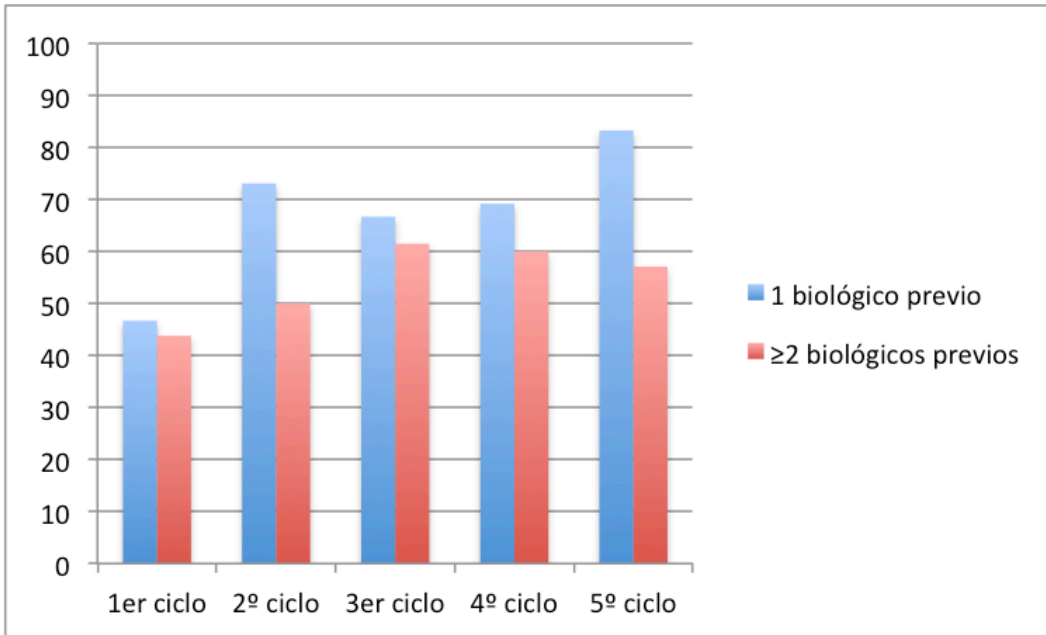


Figura 18: Porcentaje de pacientes con respuesta satisfactoria EULAR según número de biológicos previos.

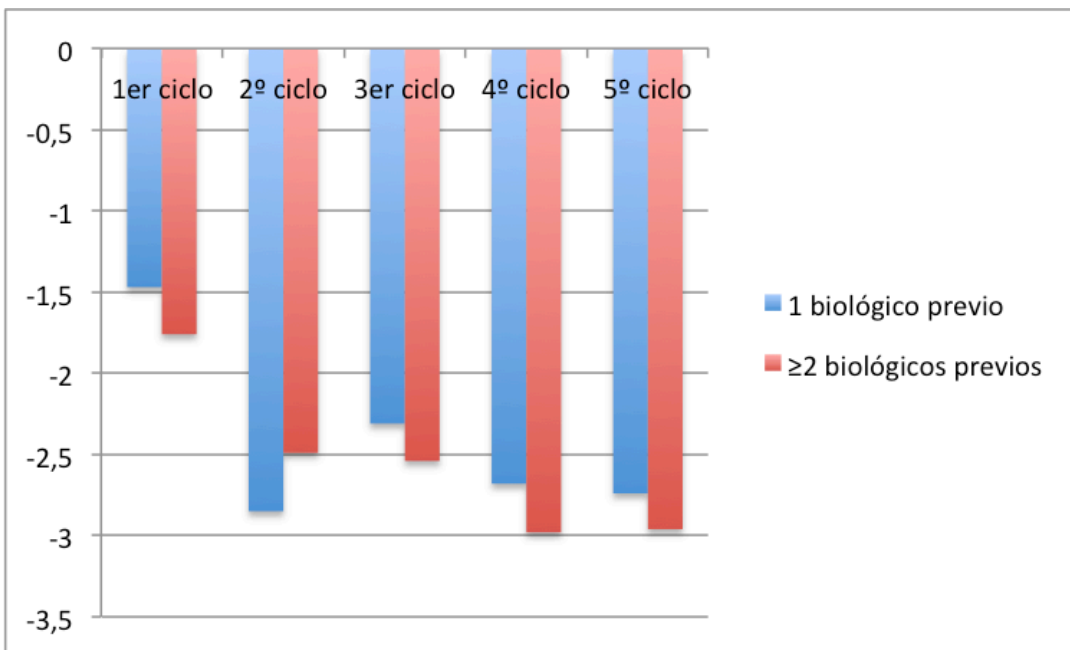


Figura 19. Descenso medio del DAS28 tras cada ciclo de RTX en función del número de biológicos previos.

5.7 Efectividad en función de la dosis e intervalo de administración

Sólo 5 pacientes del estudio (10%), se trataron con la mitad de la dosis a partir de la segunda infusión. Recibieron una media de $6 \pm 0,89$ ciclos. Los 5 pacientes se encuentran actualmente en remisión (3) o baja actividad (2), y llevan entre 1 y 4 años sin retratarse con RTX.

Los porcentajes de respuesta satisfactoria y la media del descenso del DAS28 tras cada ciclo, en función de la dosis recibida de RTX, se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 18. Porcentaje de respuesta satisfactoria según dosis tras ciclos de RTX

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
500 mgr x2	40% (n=5)	60% (n=5)	60% (n=5)	60% (n=5)	100% (n=4)
1000 mgr x2	47,7% (n=44)	65,8% (n=38)	67,7% (n=31)	68,4% (n=19)	68,8% (n=16)

Tabla 19. Descenso medio del DAS28 tras ciclos de RTX según dosis

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
500 mgr x2	1,26 ± 2,10	2,71 ± 2,28	2,49 ± 1,62	2,40 ± 1,42	2,96 ± 0,71
1000 mgr x2	1,92 ± 1,45	2,80 ± 1,63	2,48 ± 1,59	3,11 ± 1,41	3,02 ± 1,64

Por otro lado, en 23 de los 42 pacientes (54,8%) que reciben más de 2 ciclos, el intervalo de tiempo entre ciclos es superior a 6 meses.

Tabla 20. Porcentaje de respuesta satisfactoria según intervalo de tiempo

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
6 meses	40% (n=5)	60% (n=5)	60% (n=5)	60% (n=5)	100% (n=4)
>6 meses	47,7% (n=44)	65,8% (n=38)	67,7% (n=31)	68,4% (n=19)	68,8% (n=16)

Tabla 21. Descenso medio del DAS28 tras ciclos de RTX según intervalo de tiempo

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
6 meses	1,26 ± 2,10	2,71 ± 2,28	2,49 ± 1,62	2,40 ± 1,42	2,96 ± 0,71
>6 meses	1,92 ± 1,45	2,80 ± 1,63	2,48 ± 1,59	3,11 ± 1,41	3,02 ± 1,64

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis ni entre los intervalos de administración.

5.7.1 Efectividad en función de la duración de la enfermedad

Un 26% de los pacientes (13) tenía una duración de la enfermedad menor o igual a 10 años, frente a un 74% de los pacientes (37) con duración de la AR superior a 10 años.

Se exploraron los porcentajes de respuesta satisfactoria EULAR y el descenso medio del DAS28 tras cada ciclo de RTX, sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos, aunque con tendencia a mejores resultados en el grupo de pacientes con duración de la AR mayor a 10 años.

Tabla 22. Numero de pacientes en cada ciclo en función de la duración de la AR.

	1er ciclo	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo	5º ciclo
≤ 10 años	n=13	n=11	n=10	n=6	n=4
> 10 años	n=36	n=32	n=27	n=18	n=16

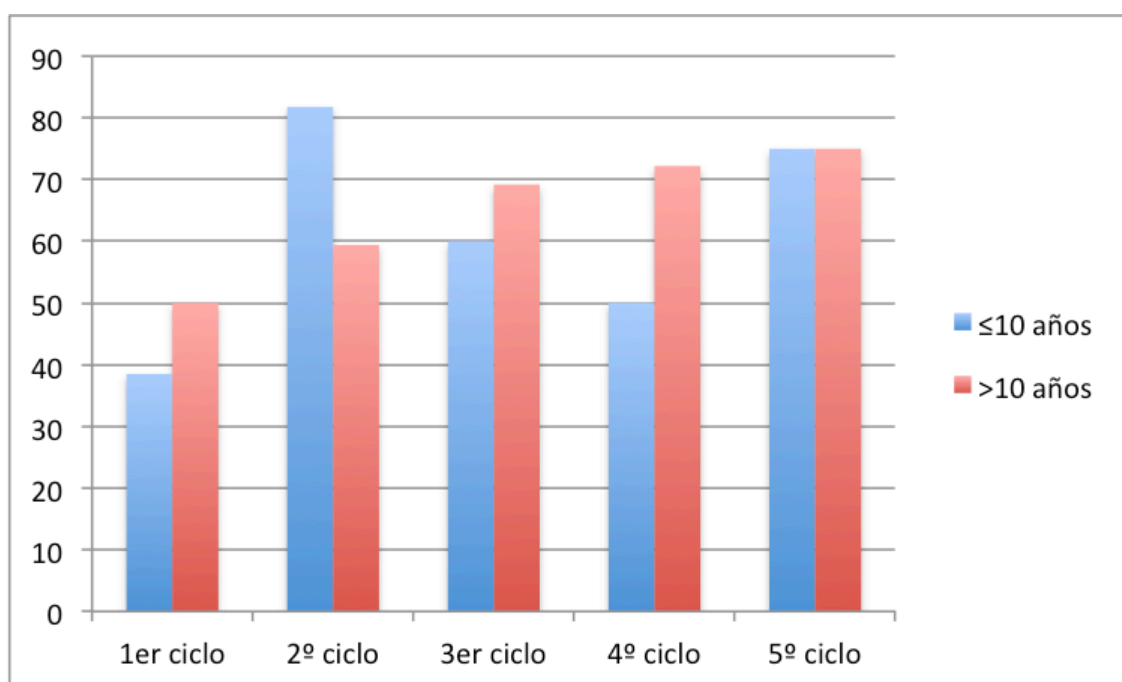


Figura 20. Porcentaje de respuesta satisfactoria EULAR según duración de la AR.

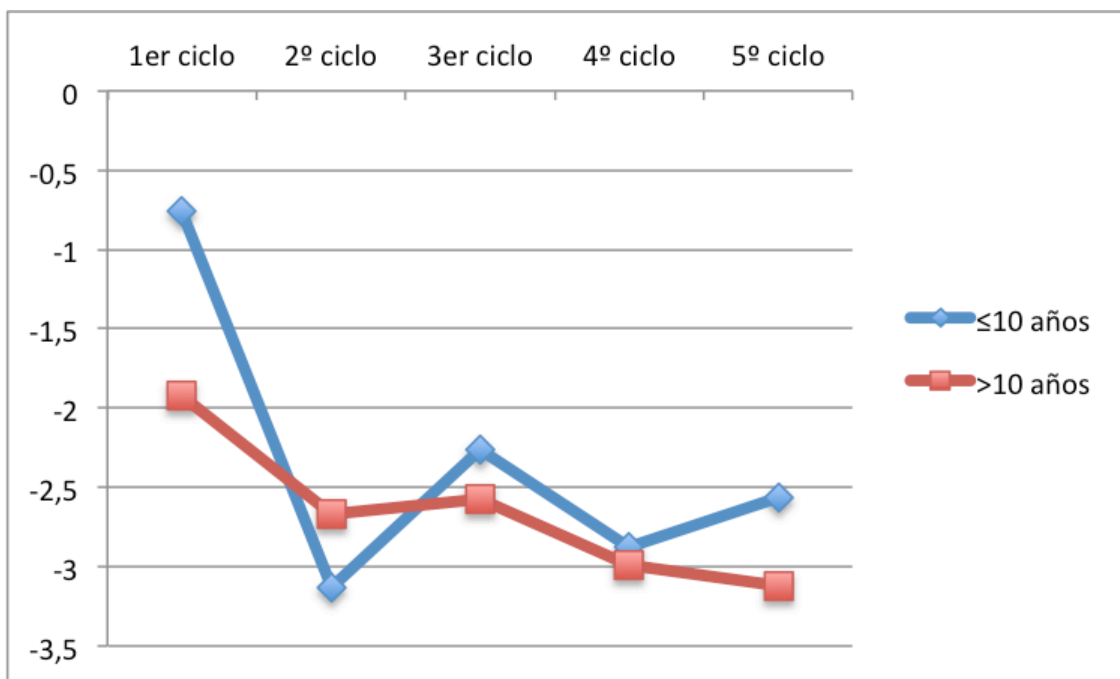


Figura 21. Descenso medio del DAS28 según la duración de la enfermedad

5.8 Efectividad en función de la actividad basal

La mayoría de los pacientes (37) tenían una actividad alta según EULAR en el momento basal, mientras que una menor parte (13) tenían actividad moderada o baja.

Los porcentajes de respuesta satisfactoria EULAR según la actividad basal se presentan a continuación.

Tabla 23. Respuesta satisfactoria según actividad basal.

Ciclo	Actividad	Número de pacientes	Respuesta satisfactoria, n(%)
1er ciclo	Alta	36	15 (41,7%)
	Moderada/baja	13	8 (61,5%)
2º ciclo	Alta	31	20 (64,5%)
	Moderada/baja	12	8 (66,7%)
3er ciclo	Alta	25	17 (68%)
	Moderada/baja	11	7 (63,6)
4º ciclo	Alta	16	9 (56,3%)
	Moderada/baja	8	7 (87,5%)
5º ciclo	Alta	13	9 (69,2%)
	Moderada/baja	7	6 (85,7%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de respuesta satisfactoria según la actividad basal, aunque se observa que existe una tendencia a mejores resultados en el grupo con actividad menor.

Sin embargo, al evaluar el descenso medio del DAS28 tras cada ciclo, los pacientes con actividad alta experimentan un descenso medio del DAS28 superior al grupo de actividad baja/moderada, sobre todo en el 2º ciclo, donde esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,03$).

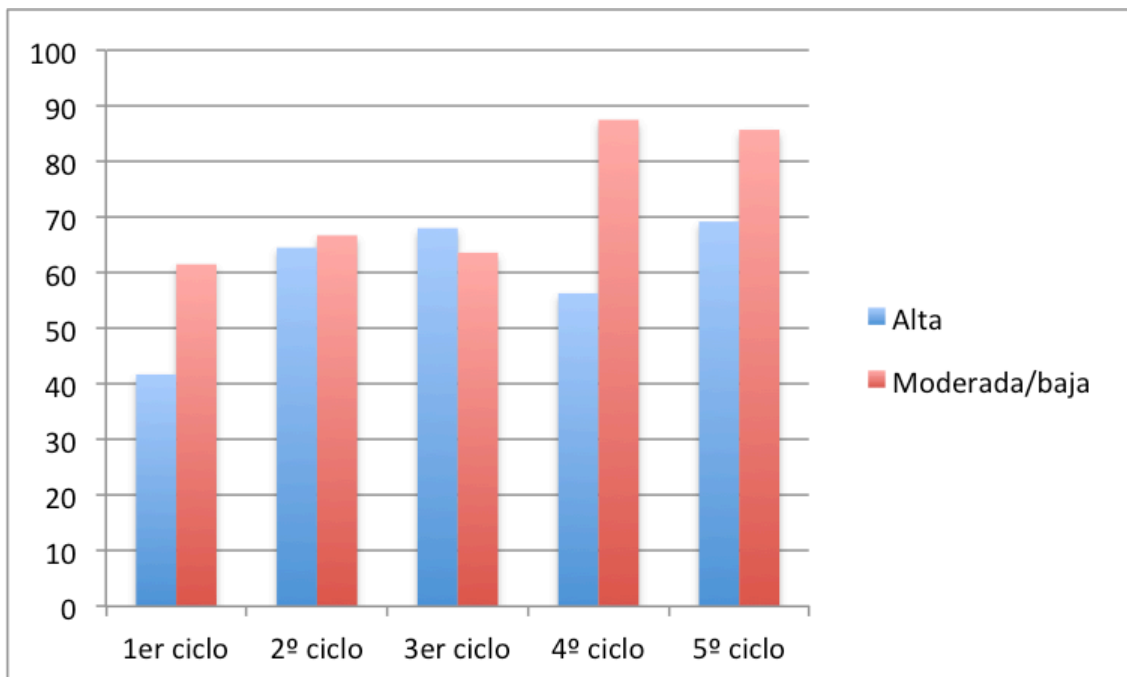


Figura 22. Porcentajes de respuesta satisfactoria tras ciclos de RTX según actividad basal.

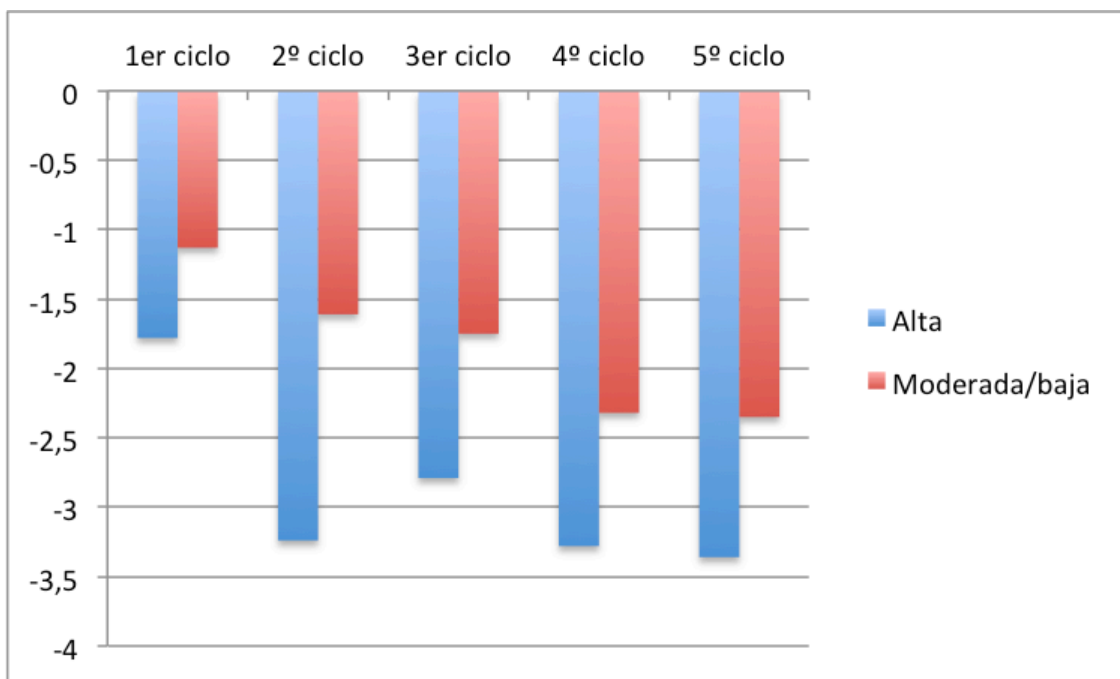


Figura 23. Descenso medio de DAS28 tras ciclos de RTX según actividad basal.

5.9 HAQ en respondedores al tratamiento

La media del HAQ basal es menor en los pacientes con respuesta satisfactoria EULAR, que en los no respondedores en los ciclos 1º a 5º (no se evaluaron los siguientes por escaso número de pacientes), y esta diferencia es estadísticamente significativa.

Tabla 24. Medias del HAQ basal según la respuesta a cada ciclo

	HAQ basal pacientes respondedores	HAQ basal pacientes no respondedores	p
1er ciclo	1,51 ± 0,57 n=21	1,93 ± 0,69 n=26	0,034
2º ciclo	1,55 ± 0,61 n=26	2,05 ± 0,74 n=12	0,024
3er ciclo	1,35 ± 0,56 n=22	2,22 ± 0,65 n=12	<0,0005
4º ciclo	1,22 ± 0,69 n=14	2,35 ± 0,51 n=8	0,001
5º ciclo	1,50 ± 0,76 n=14	2,50 ± 0,67 n=4	0,034

5.10 Remisión

Del total de los pacientes, un 48% (24) se encuentran en remisión según criterios EULAR, tras una media de $4,58 \pm 2,501$ ciclos, y llevan una media de $40,79 \pm 21,052$ meses desde el último ciclo de RTX. Dos pacientes se encuentran en remisión tras un único ciclo desde hace 4 y 6 años.

Tabla 25. Características de los pacientes en remisión

Características demográficas y basales	Remisión (n=24)	No remisión (n=26)	Valor de p
Mujer, n (%)	18 (75)	17 (65,4)	0,545
Edad (años), media \pm desviación estándar	56,54 \pm 15,45	54,15 \pm 10,21	0,519
Edad al diagnóstico (años), media \pm desviación estándar	40,75 \pm 14,41	40,50 \pm 11,63	0,946
Duración de la enfermedad (años), media \pm desviación estándar	15,33 \pm 5,44	13,04 \pm 4,70	0,116
FR, n (%)	21 (87,5)	23 (88,5)	1
ACPA, n (%)	15 (71,4)	20 (80)	0,730
Complicaciones AR, n (%)	3 (12,5)	11 (42,3)	0,028
Biológico previo, n (%)	23 (95,8)	23 (88,5)	0,611
Anti-TNF previos, n (%)			
1	14 (60,9)	17 (70,8)	0,547
≥ 2	9 (39,1)	7 (29,2)	
DAS28 basal, n (%)	5,09 \pm 1,09	5,97 \pm 1,04	0,006
Actividad baja	2 (8,3)	0 (0,0)	0,041
Actividad moderada	8 (33,3)	3 (11,5)	0,041
Actividad alta	14 (58,3)	23 (88,5)	0,041

Los pacientes que alcanzaron la remisión definida por criterios EULAR, tienen un menor porcentaje de complicaciones asociadas a AR, menor porcentaje de pacientes con actividad alta y un DAS28 basal más bajo que los que no lo consiguen. En estas variables se alcanzó significación estadística.

5.11 Seguridad

Entre 2006 y 2012, 50 pacientes iniciaron RTX y han sido tratados con hasta 9 ciclos, dando lugar a una exposición al fármaco de 165 pacientes-año.

El total de efectos adversos observado fue 27: seis reacciones adversas relacionados con la infusión (una de ellas grave), o infecciones serias, nueve hospitalizaciones, tres éxitus y una neoplasia. La tasa global de efectos adversos es 16,36 pacientes-año. La tasa global de efectos adversos graves (que comprende los que requirieron hospitalización, causaron la muerte o pusieron en peligro la vida del paciente) es: 8,48 pacientes-año.

5.11.1 Reacciones adversas relacionadas con la infusión de rituximab

Hubo una reacción adversa grave relacionada con la infusión, probablemente un síndrome de liberación de citoquinas, por las características de la reacción, que precisó ingreso para estabilización y tratamiento, con desenlace favorable. Cinco pacientes de los 50 (un 10%), presentaron reacciones leves-moderadas, consistentes en rash urticariformes muy pruriginosos, fundamentalmente en la primera infusión, resueltos con antihistamínicos y esteroides. En todos ellos, se logró completar la infusión reduciendo el ritmo de infusión.

5.11.2 Infecciones

Ocho pacientes (16% del total) presentaron infecciones relevantes: tres neumonías, dos herpes zoster oftálmicos, un herpes zoster cutáneo, una gastroenteritis aguda asociada a neutropenia y una infección por *Staphylococcus Aureus* meticilin-resistente de una úlcera cutánea. Estas dos últimas infecciones precisaron ingreso hospitalario.

La tasa de infecciones serias, se calculó en 4,84/100 pacientes-año.

5.11.3 Ingresos hospitalarios

De los 50 pacientes del estudio, 12 (24%) fueron hospitalizados, 4 de ellos en 2 ocasiones.

Los motivos de ingreso fueron:

- Actividad de la enfermedad: un paciente precisó ingreso para tratamiento por actividad inflamatoria de la AR en 2 ocasiones.
- Parto: tres pacientes. No hubo complicaciones materno-fetales en el embarazo y todas tuvieron recién nacidos sanos. En todas ellas había pasado más de 1 año de la última infusión de RTX.
- Neutropenia severa asociada a gastroenteritis aguda, en paciente con hipogammaglobulinemia secundaria a RTX.
- Pseudoobstrucción intestinal: un paciente ingreso por este motivo y reingresó para intervenir de síndrome adherencial vía laparoscópica.
- Neumopatía intersticial: una paciente ingresó por tos y disnea leve, y tras estudio se diagnosticó neumopatía intersticial asociada a AR.
- Isquemia crónica en miembros inferiores grado III: un paciente ingresó por este motivo en relación con arterioesclerosis generalizada.
- Colecistitis aguda.
- Cardiopatía isquémica: 2 pacientes ingresaron por angor.
- Úlcera postraumática sobreinfectada por *Staphylococcus Aureus* meticilina-resistente.
- Encefalopatía hepática secundaria a cirrosis etílica.

5.11.4 Éxitus

En el periodo de tiempo que comprende el estudio, se produjeron 3 éxitus:

- Un paciente varón de 72 años con arterioesclerosis generalizada (2 ingresos previos: angor e isquemia crónica en miembros inferiores), falleció por angor hemodinámico e insuficiencia cardíaca, complicado en el ingreso con neumonía nosocomial.
- Otro paciente varón de 63 años, falleció por neoplasia pulmonar.
- Otra paciente mujer de 66 años, falleció por accidente vascular cerebral hemorrágico.

5.11.5 Neoplasias

Se diagnosticó un único caso de neoplasia, de origen pulmonar, que finalmente fue éxitus.

5.12 Supervivencia del fármaco

En el presente estudio los pacientes incluidos, han recibido ciclos de RTX durante una media de $35 \pm 27,07$ meses.

En diez pacientes (20%), se suspendió el tratamiento por ineficacia tras una media de $3,81 \pm 2,22$ ciclos.

Uno abandonó el tratamiento de motu proprio (tras el 2º ciclo); en uno se suspendió por efecto adverso grave (síndrome de liberación de citoquinas en la primera infusión); y en dos se perdió el seguimiento (tras el primer ciclo).

Seis han recibido el último ciclo hace menos de seis meses.

Actualmente, 24 de los pacientes (48%) se encuentran en remisión desde que recibieron su último ciclo hace una media de $40,79 \pm 21,052$ meses; y cinco tienen ahora baja actividad según EULAR, siendo en ambos casos susceptibles de recibir nuevos ciclos.

6 DISCUSIÓN

6.1 Perfil de paciente candidato a rituxima

Los pacientes que iniciaron RTX en el período de tiempo definido para el estudio (2006 a 2012), presentan algunas diferencias con respecto a los que iniciaron otros fármacos biológicos en el mismo periodo.

Son pacientes más jóvenes y con mayor proporción de características de agresividad de la enfermedad (FR, ACPA y erosiones). Y aunque la actividad medida por DAS28 en el momento de iniciar RTX u otro biológico es similar; en el grupo candidato a RTX, prácticamente todos los pacientes han estado previamente con anti-TNF (un 34% incluso con más de 2), frente a un 15% de los pacientes del grupo de otros biológicos, indicando una mayor actividad de la AR con un requerimiento mayor de tratamiento en el grupo de RTX.

Todo esto confiere a los pacientes que reciben RTX un perfil concreto de AR severa y refractaria.

Este perfil se corresponde con el observado en los estudios clásicos, salvo por el tiempo de duración de la enfermedad que es inferior a 10 años en los estudios de fallo a MTX (173), siendo similar en los estudios de fallo a anti-TNF, situación más parecida a la de este trabajo (174,175).

6.2 Efectividad clínica tras primer ciclo

Rituximab ha demostrado su eficacia en pacientes con AR refractaria a MTX y anti-TNF en diversos ensayos clínicos. La serie de pacientes de esta tesis, es en su mayoría refractaria a anti-TNF.

En los estudios REFLEX y DANCER (171,237), que incluían pacientes con fallo a anti-TNF, se obtuvieron porcentajes de respuesta moderada/buena a los 6 meses del 50% y 67% respectivamente; mientras que en este trabajo se alcanza a los 6 meses un 46,9% de respuesta satisfactoria o buena. En cuanto a los porcentajes de remisión tras el primer ciclo, en REFLEX se obtiene un 9%, mientras que en este estudio un 30%.

En el estudio RESET (175), en pacientes con AR refractaria a un anti-TNF, los pacientes incluidos son similares a los de este trabajo en edad, duración de la enfermedad y porcentaje de mujeres; se diferencian en un menor porcentaje de pacientes FR positivos (74,2% frente a 88%) y una media de DAS28 basal

superior ($6,4 \pm 1,06$ frente a $5,59 \pm 1,14$). La respuesta moderada/buena a los 6 meses ocurre en el 72,5% de los pacientes y el descenso medio del DAS28 es 2 (similar al observado en la serie de esta tesis:1,8).

Un estudio sobre el registro británico de AR (238), incluye 540 pacientes con AR refractaria a anti-TNF, con características basales similares a las de este estudio salvo por el DAS28 basal que es algo superior ($6,2 \pm 1,2$ frente a $5,59 \pm 1,14$) y el porcentaje de FR que es inferior (64,1% frente a 88%). A los 6 meses observaron un descenso medio de DAS28 inferior al de esta serie (1,36 frente a 1,8), un porcentaje de respuesta satisfactoria también inferior (16,11 frente a 46,9), y una menor proporción de pacientes en remisión (6,85% frente a 30%).

En esta tesis, encontramos resultados discretamente mejores, quizá porque en los ensayos clínicos se incluyen generalmente pacientes muy seleccionados, con AR severa y evolucionada, con fallo a mayor número de fármacos, con una peor situación basal o con larga duración de la enfermedad; y actualmente en condiciones de práctica clínica usual, se trata a los pacientes de forma precoz sobre todo si presentan factores de mal pronóstico. También puede influir en los resultados, la diferencia en cuanto a las características basales de los pacientes de los estudios citados, en cuanto a predictores de respuesta (el menor porcentaje de pacientes con FR positivo y un mayor DAS28 basal).

Este trabajo aporta la valoración de la respuesta terapéutica a RTX en condiciones de práctica clínica diaria, ya que existen pocas experiencias comunicadas sobre RTX en este sentido, y con escaso número de pacientes, sobre todo en nuestro país.

Los resultados en esta tesis son exigentes, ya que se determina la respuesta satisfactoria o buena respuesta EULAR (descenso del DAS28 $>1,2$ y DAS28 actual $<3,2$), mientras que la mayoría de estudios tienen como medida de eficacia la respuesta moderada (descenso del DAS28 $>0,6$ y $<1,2$ con DAS28 actual $>3,2$; o descenso del DAS28 $>1,2$ con DAS28 actual $>5,1$) junto con buena respuesta, sin especificar los porcentajes por separado.

Entre los escasos estudios sobre experiencias clínicas con RTX en práctica clínica habitual tras su comercialización, se encuentra el de Brulhart en 2006,

sobre 10 pacientes refractarios a anti-TNF con respuesta buena/moderada en 7 de ellos a los 6 meses, con una mediana de reducción del DAS28 de 1,94, y 3 pacientes en remisión (239). Otro estudio abierto de 2007, en 18 pacientes refractarios a anti-TNF o con contraindicación para anti-TNF, de características basales similares a la serie objeto de esta tesis, logró un 72% de respuesta moderada/buena (240). Jois comunicó en 2007 los resultados de una serie de 20 pacientes con AR refractaria tratada con RTX, de similares características a los de este estudio, con respuesta moderada/buena a los 6 meses en el 85% de los pacientes (respuesta buena en el 30% y remisión en un paciente), y descenso significativo de los valores de HAQ y DAS28 basales (241).

En 2009, se publicó un estudio abierto finlandés que incluyó 81 pacientes con AR refractaria a anti-TNF o con contraindicación para anti-TNF. El análisis se hizo sobre 57 pacientes que tenían los datos necesarios. Un 77% alcanzó respuesta moderada/buena, un 26% respuesta buena y un 18% remisión (242). En estos estudios sobre experiencias clínicas fuera de ensayos clínicos, los pacientes tenían unas características basales similares a las de los pacientes de esta tesis, y los resultados son más parecidos.

6.3 Efectividad clínica tras ciclos sucesivos

Según lo observado en este trabajo, el tratamiento con RTX a lo largo de hasta 9 años en pacientes con AR, mantiene e incluso mejora su efectividad, medida por la respuesta satisfactoria y el descenso medio del DAS28. En el presente estudio, los pacientes reciben una media de $4,24 \pm 2,45$ ciclos de RTX, con una mediana de tiempo entre ciclos de 8 meses (8-10).

El porcentaje de respuesta satisfactoria y el descenso medio alcanzados tras primer ciclo, se mantienen e incluso aumentan a lo largo de los ciclos, siendo poco valorables los resultados en los últimos ciclos, dado el menor número de pacientes, y mayor posibilidad de que se trate de pacientes respondedores. Tanto el DAS28 como el HAQ experimentan un descenso significativo desde los valores basales a lo largo de los ciclos de RTX.

La distribución de pacientes según su actividad basada en el DAS28, varía desde el momento basal en el tiempo; aumentando el porcentaje de pacientes

en actividad baja, y disminuyendo los de los pacientes con actividad moderada y alta, sobre todo estos últimos.

Keystone et al, investigaron sobre el retratamiento en 1039 pacientes provenientes de los tres ensayos clínicos doble ciego, y observaron que se lograba una respuesta clínica mantenida sin aumentar el número de efectos adversos (181).

El estudio SUNRISE, mostró la eficacia del retratamiento con RTX frente a placebo en 475 pacientes con AR con inadecuada respuesta a anti-TNF, sin diferencias en cuanto a seguridad (174).

Lo observado en esta tesis, coincide con resultados de estudios como el REFLEX con población de pacientes similar a la de este trabajo (n=480), que reciben hasta 12 ciclos de RTX con intervalo medio de tiempo alrededor de 1 año. Los porcentajes de respuesta moderada/buena, remisión y baja actividad aumentan en los primeros ciclos y se mantienen. También se mantiene el porcentaje de pacientes que logran un descenso en el HAQ $\geq 0,22$ tras cada ciclo de RTX (243).

Un estudio multicéntrico prospectivo alemán, evaluó la eficacia entendida como mejoría en el DAS28 y en el HAQ en 902 pacientes con AR, con hasta 3 ciclos sucesivos en condiciones de práctica clínica diaria. La media del DAS28 bajó tras el primer ciclo 1,4 puntos; y tras el tercero 3,6. Los pacientes con actividad baja basal aumentaron en proporción de 3,5% a 42,4% tras el tercer ciclo; y la proporción de pacientes en remisión subió del 9,8% tras primer ciclo al 29,5% tras el tercero (244). Este estudio se aproxima más al de esta tesis, y obtiene resultados bastante parecidos.

6.4 Dosis y esquema de retratamiento

La dosis de RTX según ficha técnica, en pacientes con AR refractaria a anti-TNF es de 2 infusiones de 1000 mgr separadas 2 semanas. Existen controversias en cuanto al empleo de RTX en dosis inferiores (2 infusiones de 500 mgr separadas 2 semanas). En algunos estudios se han observado resultados de eficacia clínica similares con ambas dosis (173,180); aunque en el caso del estudio MIRROR, la dosis de 500 mgr no logró disminuir la progresión radiológica (172).

También se ha propuesto el retratamiento en pacientes con respuesta EULAR moderada o buena, con una dosis única de 1000 mgr, sin diferencias en eficacia y seguridad con respecto al retratamiento de 2 dosis de 1000 mgr (183).

Recientemente se ha publicado una actualización de una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos clínicos comparando la dosis estándar y reducida de RTX. Concluyen que no existen diferencias en cuanto a eficacia y mejoría en el HAQ entre ambas dosis, sí en cuanto a menor hipogammaglobulinemia y menor incidencia de reacciones infusionales con la dosis reducida. A favor de la dosis estándar observan mayor remisión en la semana 48, y menor progresión radiológica aunque el número de pacientes que es necesario tratar es alto, 20 y 12; por lo que consideran que es más coste-efectiva la dosis reducida (245).

En este trabajo, la dosis en cada ciclo fue la habitual de 1000 mgr en 2 infusiones separadas 2 semanas; salvo en 5 pacientes en que se empleó la mitad de dosis a partir del 2º ciclo, en base a una excelente respuesta clínica y/o bajo índice de masa corporal, sin observar diferencias en las variables relacionadas con la respuesta clínica entre los pacientes con la dosis estándar y reducida.

Aún no se ha establecido ningún esquema de retratamiento como paradigma. Las opciones de retratamiento incluyen: tratamiento regular cada 6 meses, tratamiento a demanda según opinión del reumatólogo, tratamiento ante cualquier deterioro y “treat to target” o tratamiento con un objetivo.

Durante el desarrollo clínico de RTX en artritis reumatoide, se recomendó preferentemente la pauta semestral fija; posteriormente numerosos centros han optado por la pauta a demanda o la pauta “treat to target”.

Se han enfrentado en un estudio sobre 492 pacientes con AR refractaria a MTX, las dos modalidades de retratamiento más empleadas: el tratamiento a demanda ante la presencia de 8 ó más articulaciones dolorosas y/o inflamadas, y el esquema “treat to target”. Los retratamientos fueron más frecuentes en el grupo “treat to target”. Ambos tratamientos demostraron mejoría significativa en

actividad de la enfermedad y capacidad funcional, pero el descenso de DAS28 y HAQ fueron mayores en el grupo “treat to target”, así como el porcentaje de pacientes con respuesta satisfactoria. El control de la enfermedad entre ciclos fue peor en el grupo de tratamiento a demanda, con mayor actividad inflamatoria, regresando a los valores pretratamiento. La aparición de efectos adversos e infecciones fue más frecuente en el grupo “treat to target”, en frecuencia comparable con lo documentado en los ensayos clínicos (182).

Por tanto, así como la pauta “treat to target” consigue un control más estrecho de la enfermedad con mayor porcentaje de respuesta satisfactoria tras los ciclos, y menor número de brotes entre ciclos; la pauta a demanda es más segura y más coste-efectiva, como se ha comunicado recientemente en un análisis de coste-efectividad de los dos regímenes de retratamiento (246).

Más recientemente, se ha publicado un estudio finlandés en 151 pacientes con AR refractaria o con contraindicación a anti-TNF. Los pacientes son tratados con RTX con retratamiento a demanda (hasta 3 ciclos), con un tiempo medio entre ciclos alrededor de 1 año. El tratamiento a demanda en esta serie retrasó el retratamiento con RTX y la enfermedad se reactivó en una proporción significativa de pacientes, por lo que proponen tratar sistemáticamente a los 6 meses, al menos en el segundo ciclo a los pacientes que no estén en remisión (247).

Seguramente la clave sea individualizar la decisión de cuando retratar, e identificar pacientes que precisan la pauta semestral fija, en función de la duración de la respuesta o aparición de brotes.

En los primeros años tras la autorización del RTX, el retratamiento en este estudio, se ha realizado a los 6 meses de forma sistemática, pasando posteriormente a la pauta a demanda o “treat to target” en el caso de pacientes concretos que requieren un control más estrecho. con el objetivo de alcanzar la remisión o al menos baja actividad, a partir de los 6 meses en el momento en que regrese la actividad inflamatoria, que es la pauta que actualmente parece estar más generalizada (248). Es por esto que la mediana de los intervalos entre ciclos es de 8 meses, llegando a administrarse en algún paciente de forma excepcional a los 2 años, tiempo que puede durar la depleción de células B según se ha descrito en la literatura (163). La mediana de intervalos de administración de esta serie, coincide con lo observado en el estudio RESET

(175). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados cada 6 meses de forma sistemática y lo que se retratan en intervalos mayores a 6 meses, en cuanto a respuesta satisfactoria y descenso del DAS28 tras los ciclos de RTX.

6.5 Factores predictores de respuesta

Existen evidencias sobre posibles factores predictores de respuesta favorable al tratamiento con RTX en la AR, como el FR y el ACPA, el menor número de anti-TNF previos, el menor HAQ basal y el menor DAS28 basal.

En este trabajo no se han encontrado diferencias con significación estadística, al explorar la respuesta satisfactoria y el descenso del DAS28, entre grupos de pacientes según la presencia o ausencia de autoanticuerpos. En el caso de pacientes seronegativos para el FR y ACPA frente a los seropositivos para FR y/o ACPA, sí se observa una tendencia a un mayor porcentaje de respuesta satisfactoria y un mayor descenso medio del DAS28 en los primeros ciclos a favor del grupo de seropositivos, lo que indica una mejor respuesta de estos pacientes como está descrito en la literatura, que quizá no alcance significación estadística por escaso tamaño muestral.

No existen estudios diseñados para estudiar la eficacia de RTX en pacientes con AR seronegativos. Se han extraído datos de los estudios aleatorizados y controlados con placebo, como los estudios DANCER o REFLEX, que incluyeron a un número pequeño de pacientes seronegativos.

En el estudio REFLEX, los pacientes FR positivos obtuvieron un 54% de respuesta ACR20 comparado con los FR negativos que alcanzaron un 41%, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. En el DANCER, en un análisis exploratorio que incluye sólo los pacientes seronegativos para el FR, la respuesta ACR 20 a las 24 semanas se logró en un 48% en el grupo de RTX frente al 52% en el grupo de MTX. En este estudio el número de pacientes con FR negativo fue pequeño, y la tasa de respuesta en placebo sorprendentemente alta.

En el IMAGE, estudio llevado a cabo en pacientes con AR de inicio no tratados previamente con RTX, se comunicó mayor porcentaje de respuesta ACR50 y

menor progresión radiológica en los pacientes con FR y/o ACPA con respecto a los seronegativos.

El estudio RESET también realiza un subanálisis de la eficacia según FR, con ACR50 del 32% frente a 20%, descenso del DAS28 de -2,2 frente a -1,4; y mejoría discreta en HAQ a los 6 meses de recibir RTX, a favor de los seropositivos.

En otro estudio con tamaño similar al de esta tesis (n=40), para valorar la eficacia del tratamiento con RTX en monoterapia en pacientes con AR, frente a la combinación RTX + MTX, no se encontraron diferencias en las medias de descenso del DAS28 a las 24 semanas entre pacientes con FR positivo y negativo (1,57 vs 1,55, respectivamente) (249).

También se ha investigado este tema en estudios de mayor número de pacientes, como un metaanálisis que agrupa los datos de 2139 pacientes procedentes de varios ensayos clínicos (IMAGE, DANCER, SERENE y REFLEX), en el que observan que el FR confiere un descenso adicional en DAS28 de 0,32 (intervalo de confianza al 95% de 0,13 a 0,5), y la presencia de ACPA una mejora en el descenso del DAS28 de 0,24 (intervalo de confianza al 95% de 0,04 a 0,45). Concluyen el estudio afirmando que aunque el efecto es modesto, los pacientes seropositivos responden mejor al RTX que los seronegativos, sin encontrar diferencias entre FR y ACPA como indicadores de respuesta (190).

En otros trabajos, se analizan además del FR y ACPA, otros posibles predictores de respuesta, como en un estudio realizado en 2019 pacientes procedentes de 10 registros europeos, en el que se identificaron como predictores de respuesta satisfactoria EULAR a los 6 meses de administrar RTX mediante análisis multivariante: la positividad de ACPAs, el uso previo de ≤ 1 anti-TNF y el menor DAS28 basal (192).

Quartuccio L. et al (194) en un estudio realizado en 110 pacientes con AR con fallo a anti-TNF, encontraron que los pacientes con menor HAQ basal, menor número de anti-TNF previos y positividad para el FR, podrían ser los mejores candidatos para recibir tratamiento con RTX, ya que se relacionan con una mayor respuesta ACR50. En este estudio, los pacientes seronegativos tenían una mayor duración de la enfermedad y habían fracasado a un mayor número

de agentes inhibidores del TNF, lo que podría condicionar la respuesta al tratamiento.

Un estudio observacional francés tiene como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento con RTX en 108 pacientes con AR en tres situaciones: FR negativo, RTX en monoterapia y pacientes nunca tratados con anti-TNF. Como resultado no encuentran diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con buena respuesta en relación al uso de anti-TNF previo ni al uso en monoterapia o con MTX, aunque sí observan un aumento en el intervalo de administración de los ciclos en los pacientes no tratados previamente con anti-TNF y en los pacientes tratados con RTX de forma paradójica que probablemente sea debido a un número pequeño de pacientes. En cuanto al FR, resultó ser un predictor de respuesta clínica junto, con el valor alto de DAS28 basal en un análisis multivariante (250).

En el estudio de Soliman con datos del registro británico, también resultó por análisis multivariante que el DAS28 basal elevado podía implicar una mejor respuesta a RTX en pacientes con AR refractaria a anti-TNF (238).

En el presente estudio, aunque no se encontraron diferencias que fueran significativas desde el punto de vista estadístico, en cuanto a la respuesta satisfactoria EULAR y al descenso medio del DAS28 tras cada ciclo de tratamiento con RTX según el número de anti-TNF previos; se observa una tendencia hacia mejores resultados en el grupo de un solo anti-TNF previo, con respecto al de 2 ó más anti-TNFs previos. Ésto probablemente se pondría de manifiesto estadísticamente con un mayor tamaño muestral, en base a lo observado en los estudios comentados.

Por otro lado, se detectaron diferencias significativas en las medias del HAQ basal entre pacientes con respuesta satisfactoria y no respondedores, de forma que los respondedores tenían una media de HAQ basal inferior, y por tanto una menor limitación funcional. Así, un mejor estado funcional basal medido por HAQ, indica que el paciente puede responder favorablemente al tratamiento con RTX.

En relación a la actividad basal de los pacientes, el descenso medio del DAS28 tras los ciclos de RTX fue significativamente mayor en el grupo de actividad alta que en el de actividad baja/moderada; pero no se encontraron diferencias

en el porcentaje de respuesta satisfactoria tras los ciclos, que parece tender a mejores resultados en los pacientes con actividad baja/moderada. En este aspecto no queda claro si la actividad alta favorece la respuesta a RTX, ya que al tener valores más altos de DAS28 el descenso de éste puede ser mayor, pero es más difícil lograr una respuesta satisfactoria ($DAS28 < 3,2$). En los estudios revisados, existen resultados contradictorio en cuanto al DAS28 basal como predictor de respuesta al tratamiento con RTX en AR.

Se ha investigado si existen diferencias en la respuesta al tratamiento, entre los pacientes con AR de mayor o menor duración de la enfermedad, sin encontrar significación estadística, aunque impresiona de que van algo mejor los pacientes con mayor duración de la enfermedad. No existe nada publicado respecto a la influencia de la duración de la enfermedad en la respuesta al tratamiento con RTX, aunque lo esperable sería que respondieran mejor los pacientes con menor duración de la enfermedad.

6.6 Remisión

Del total de los pacientes de este estudio, un 48% (24) se encuentran en remisión según criterios EULAR ($DAS28 < 2,6$), sin recibir RTX desde una media de $40,79 \pm 21,052$ meses, tras recibir una media de $4,58 \pm 2,501$ ciclos. Dos pacientes se encuentran en remisión tras un único ciclo desde hace 4 y 6 años. La proporción de pacientes en remisión alcanzada tras el primer ciclo de RTX, aumenta en los ciclos segundo y tercero, y posteriormente se mantiene.

Al comparar las características de los pacientes que alcanzan la remisión, con los que no lo logran, no se encontraron diferencias en cuanto al sexo, edad actual, edad al diagnóstico o duración de la enfermedad. Tampoco en cuanto a la presencia de FR y/o ACPA, ni al tratamiento previo con antagonistas del TNF. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de complicaciones asociadas a la AR (menos frecuentes en los que logran la remisión), y en el DAS28 basal (menor en los que logran la remisión) y actividad basal (con mayor porcentaje de pacientes con actividad alta basal).

Así los pacientes que alcanzan la remisión clínica, padecen una AR menos agresiva con menor actividad inflamatoria al inicio del tratamiento.

No se han realizado muchos estudios específicos para determinar las características de los pacientes con AR que entran en remisión tras tratamiento con RTX; y en los estudios de factores predictores de respuesta, el endpoint suele ser la respuesta satisfactoria según EULAR.

En un estudio reciente del registro CORRONA sobre 265 pacientes con AR refractaria a anti-TNF, realizan un subanálisis de los pacientes que alcanzan remisión tras RTX a los 12 meses (11%), encontrando mediante regresión logística, mayor probabilidad para alcanzarla los pacientes con menor número de anti-TNF previos y menor actividad basal medida por CDAI (251).

Una revisión sistemática que incluye 5 ensayos clínicos, agrupa resultados de 2251 pacientes con AR tratados con RTX (499 con fallo a anti-TNF). Se trata de pacientes con una media de edad de 51,4 años, 80% mujeres, 84% con FR positivos y con 8,1 años de evolución de la AR. La media del DAS28 basal era de 6,7 y el HAQ basal superior a 1. A las 24 semanas del tratamiento con RTX, un 17% de los pacientes logra la remisión clínica medida como DAS28 inferior a 2,6; y un 9% en el caso de los pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF (252).

Los resultados de esta tesis en remisión son algo superiores a los de este metaanálisis, en parte esto puede deberse a que son pacientes con AR menos agresivas con menor DAS28 basal que los incluidos en los ensayos clínicos.

6.7 Seguridad y supervivencia

En el presente estudio los pacientes incluidos, han recibido ciclos de RTX durante una media de $35 \pm 27,07$ meses.

La tasa global de efectos adversos fue de 16,39 pacientes-año, y la de efectos adversos graves 8,48 pacientes-año, similar a la observada en revisión sistemática en 1652 pacientes con AR tratadas con RTX (252).

La aparición de reacciones infusionales fue del 10% (todas en la primera infusión), inferior a los porcentajes reflejados en los ensayos (en torno al 25%), ésto puede ser en parte por la premedicación con esteroides y antihistamínicos (248).

En cuanto a las infecciones, se produjeron infecciones graves en 8 de los 50 pacientes (16%): tres neumonías, dos herpes zoster oftálmicos, un herpes zoster cutáneo, una gastroenteritis aguda asociada a neutropenia y una infección por *Staphylococcus Aureus* meticilin-resistente de una úlcera cutánea. El perfil de las infecciones es similar al observado en los ensayos y estudios abiertos con RTX.

La tasa de infecciones serias, se calculó en 4,84/100 pacientes-año, acorde con lo observado en el estudio REFLEX (5,2/100 pacientes-año), y ligeramente inferior a lo documentado en el IMAGE (6,09/100 pacientes-año).

En el estudio de seguridad de Van Vollenhoven, que incluyó pacientes procedentes de los ensayos clínicos; la tasa de infecciones serias fue de 4,25/100 pacientes-año, similar a placebo, sin observar cambios en los retratamientos (203).

En el registro Biobadaser en 2014, constan 75 pacientes con AR tratados con RTX, y se han registrado, infecciones en 16 pacientes (21,3%) a lo largo del año 2009: diez neumonías, una infección de partes blandas, tres infecciones del tracto urinario y una gastroenteritis (253).

No se produjeron infecciones por gérmenes oportunistas ni se detectó ninguna reactivación por VHB, probablemente por la realización sistemática de screening y tratamiento profiláctico con lamivudina si procede.

Se diagnosticó una neoplasia pulmonar; que ajustando por edad, sexo y factores de riesgo, puede entrar dentro de lo esperable en la población con AR. Se produjeron 3 éxitus. Las causas fueron: neoplasia pulmonar, evento isquémico cardíaco y hemorragia cerebral; en ninguno de los casos relacionadas con el tratamiento con RTX.

En general, los resultados de seguridad con RTX en AR son mejores que con otros biológicos (254).

La proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por ineficacia (20%), es similar a la documentada en algunos estudios (entre 10% y 30% sobre todo en los primeros ciclos) (255).

Actualmente, 24 de los pacientes (48%) se encuentran en remisión desde que recibieron su último ciclo hace una media de $40,79 \pm 21,052$ meses; cinco

tienen ahora baja actividad según EULAR, siendo en ambos casos susceptibles de recibir nuevos ciclos, y seis han recibido el último ciclo hace menos de 6 meses.

El resto de pacientes, que abandonaron el tratamiento por ineficacia, efecto adverso o de motu propio; están recibiendo otros fármacos biológicos, dirigidos frente a una diana terapéutica diferente, dentro de la oferta actual de terapias biológicas.

Actualmente en nuestra UGC, 230 pacientes con AR reciben tratamiento con fármacos biológicos, siendo la proporción de pacientes en cada fármaco la que se muestra en el siguiente gráfico.

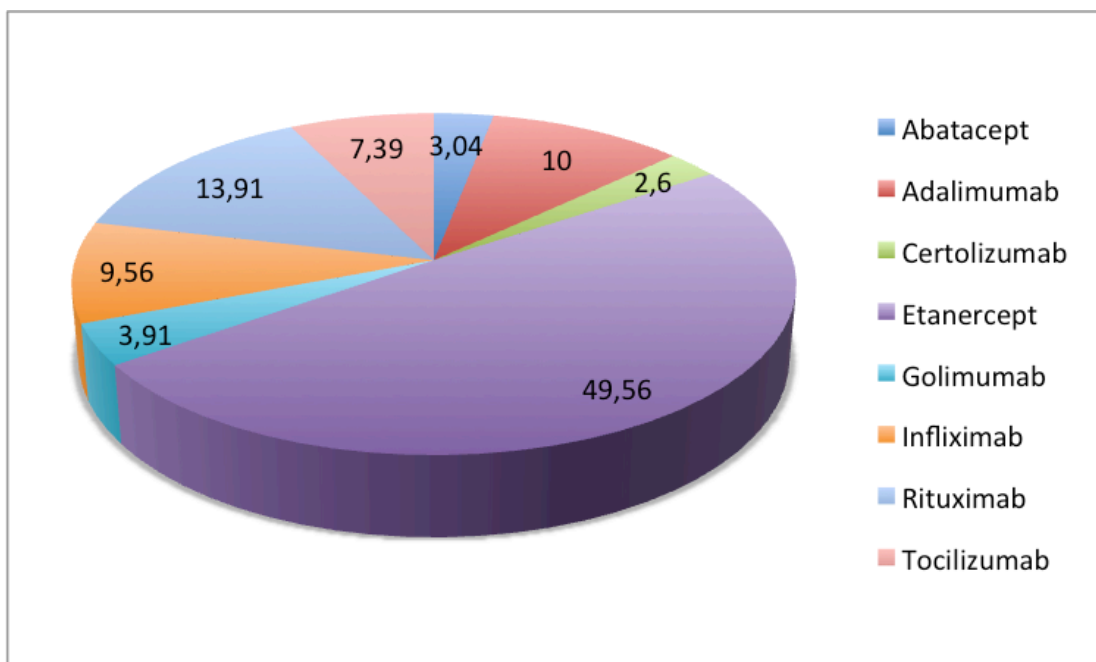


Figura 24. Porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos en la actualidad en la UGC de Reumatología del H. U. de Valme.

7 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

7.1 Fortalezas

- Conocimiento directo del fármaco al haber participado en los estudios de registro en AR y otras patologías, además de colaborar en consensos de utilización de biológicos, entre otros (153,189, 256).
- Seguimiento a largo plazo, número elevado de ciclos en número relevante de pacientes, probablemente sea una de las mayores series de AR en tratamiento con RTX de las Unidades de Reumatología en España.
- Un número sustancial de pacientes han recibido las dosis de retratamiento a demanda, con las consiguientes repercusiones en seguridad y gasto sanitario.
- No se ha recibido ningún tipo de compensación económica por parte de entidades privadas para la elaboración de la presente tesis doctoral.

7.2 Debilidades

- La mayor limitación de este estudio es el tipo de diseño, que es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo; y por tanto no permite demostrar asociaciones, tan sólo explorarlas para poder diseñar posteriormente un estudio a tal efecto.
- El grupo de pacientes, de 50 casos, aunque no muy numeroso, suficiente para extraer algunas conclusiones estadísticamente significativas.

8 CONCLUSIONES

- El paciente que inicia RTX responde a un perfil concreto de AR severa y refractaria.
- Rituximab es efectivo en la AR severa y refractaria no sólo al primer nivel terapéutico (FAMEs químicos o su combinación), también al escalón biológico.
- Los resultados de efectividad en la práctica clínica diaria, son incluso algo superiores que los observados en los ensayos clínicos, al tratar pacientes en mejor situación basal y de forma más precoz.
- El tratamiento con RTX a lo largo de hasta 9 años en pacientes con AR, mantiene e incluso mejora su efectividad, medida por la respuesta satisfactoria según EULAR y el descenso medio del DAS28.
- No se han observado diferencias significativas en efectividad entre la dosis estándar de RTX y la reducida, ni tampoco en función del régimen de retratamiento.
- En los pacientes con FR y ACPA negativos, aunque se objetiva respuesta satisfactoria y descenso del DAS28, ocurre en menor medida que en los seropositivos para el FR y/o ACPA.
- El menor número de anti-TNF previo y el menor HAQ basal, son predictores de buena respuesta al tratamiento con RTX en la AR.
- No se han encontrado diferencias entre el retratamiento sistemático a los 6 meses o con intervalos superiores a 6 meses, por lo que debe individualizarse esta decisión en función del comportamiento de la enfermedad en cada paciente.
- Los pacientes que logran la remisión definida por criterios EULAR, tienen un menor porcentaje de complicaciones asociadas a AR, y menor actividad inflamatoria en el momento basal.
- Rituximab ofrece un buen perfil de seguridad frente a infecciones.

9 RESUMEN DE LA TESIS

9.1 Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune, que sin tratamiento puede producir destrucción articular, incapacidad funcional y disminución de la esperanza de vida (87).

La evolución clínica, calidad de vida y pronóstico de la AR ha cambiado de forma drástica con la introducción de los fármacos biológicos. En el esquema terapéutico actual, tras fallar los FAME químicos, iniciamos tratamiento con anti-TNF y en caso necesario sustituimos por otro anti-TNF u optamos por otra diana terapéutica: CD20, IL-6 o coestimulación entre células B y T en función de las características de la enfermedad y circunstancias del paciente.

Las células B tienen un papel central en la patogenia de la AR. Son responsables de la formación de autoanticuerpos como FR y ACPA, y de la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias; actúan como células presentadoras de antígeno y regulan las funciones de las células T directamente o a través de macrófagos (29).

El RTX, un anticuerpo monoclonal de origen murino dirigido contra el marcador de superficie CD20 de las células B, induce la depleción de estas células de forma prolongada; lo que disminuye la actividad de la AR, al inhibir sus funciones (257).

La eficacia y seguridad del RTX en la AR ha sido probada en varios ensayos clínicos (163,170), entendiendo la eficacia como mejoría en los índices de actividad de la enfermedad definidos por el ACR y la EULAR, así como en la capacidad funcional medida por el HAQ.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre RTX (252), en la que se evidencia que el RTX es un fármaco eficaz en el tratamiento de tres grupos de pacientes con artritis reumatoide: pacientes con fallo a metotrexate (MTX), pacientes con fallo a fármacos biológicos como los inhibidores del TNF (anti-TNF) y en pacientes sin exposición previa a MTX ni anti-TNF.

No obstante, y a pesar de la evidencia a favor, un porcentaje considerable de los pacientes tratados con rituximab no responden. Con el objetivo de mejorar la adecuación de la terapia al paciente concreto, especialmente en un contexto

de contención del gasto, se han tratado de identificar posibles factores predictores de respuesta a RTX.

Quartuccio L. et al (194) en un estudio realizado sobre pacientes con AR seropositiva y seronegativa, observó que los pacientes con menor HAQ basal, menor número de anti-TNF previos y positividad para el FR, podrían ser los mejores candidatos para recibir tratamiento con RTX, ya que obtienen mejor respuesta terapéutica.

No se encontraron diferencias significativas en el registro británico (238) en cuanto a cambios en DAS28, respuesta EULAR y tasas de remisión entre los pacientes FR positivo y negativo. Sin embargo, en el análisis multivariante, hallaron que la positividad para el FR se correlacionaba con una mejor respuesta al RTX.

Otra experiencia (259), compara la eficacia de RTX en un grupo de pacientes con AR seronegativa para FR y ACPA y seropositiva para FR y/o ACPA, con respecto a 2 grupos placebos respectivamente. Si bien, el porcentaje de respuesta en los pacientes seronegativos con respecto a los seropositivos tratados con RTX fue inferior, si fue superior con respecto a su grupo placebo, indicando que aunque se trata de una población distinta, también puede beneficiarse de este tratamiento.

La dosis de RTX según ficha técnica es de 1000 mgr en 2 infusiones separadas 14 días. Existen algunos estudios con dosis inferiores (500 mgr en 2 infusiones separadas 14 días) en los que se han observado resultados de eficacia clínica similares (173,180); aunque en el caso del estudio MIRROR, la dosis de 500 mgr no logró disminuir la progresión radiológica (172).

Lo mismo ocurre con el esquema de retratamiento, no queda claro si es más beneficioso tratar sistemáticamente cada 6 meses o a demanda, ya que así como la pauta “treat to target” consigue un control más estrecho de la enfermedad con mayor porcentaje de respuesta satisfactoria tras los ciclos, y menor número de brotes entre ciclos (182); la pauta a demanda es más segura y más coste-efectiva, como se ha comunicado recientemente en un análisis de coste-efectividad de los dos regímenes de retratamiento (246).

Justificación de la tesis

Aunque podríamos afirmar que la eficacia de RTX en la AR está demostrada, no está demostrada para todos los pacientes y un porcentaje no despreciable no responde; y existe controversia sobre la influencia en la respuesta del factor reumatoide y de otros factores (ACPA, características basales de la enfermedad, duración de la enfermedad, HAQ basal, tratamientos previos...).

Por otro lado, es probable que las tasas de respuesta que se observan en los ensayos clínicos sean inferiores que las observadas en la práctica clínica diaria, no existiendo datos actualmente que confirmen esta sospecha. De igual modo, la administración de RTX en ciclos sucesivos en condiciones de práctica clínica diaria, puede aportar información relevante sobre la efectividad y seguridad del uso de RTX en la AR.

El proyecto pretende además identificar el perfil de pacientes que en nuestro medio se convierte en candidato a recibir tratamiento con RTX, con el fin de identificar elementos que puedan hacer al clínico decidirse por un determinado fármaco contra una diana terapéutica concreta.

Es conveniente estudiar el patrón de uso de RTX, analizar la frecuencia de optimización de dosis, bien reduciendo dosis o aumentando intervalo y valorar su efecto en los resultados de salud de los pacientes. Todo ello con objeto de mejorar la calidad del tratamiento, aumentando la seguridad y reduciendo costes de manera efectiva.

RTX produce remisión clínica mantenida en algunos pacientes, con el consiguiente beneficio para el paciente y el sistema sanitario por la reducción de costes. Es relevante caracterizar al paciente con AR que logra la remisión clínica con RTX, que presumiblemente obtendrá mayor beneficio con RTX que con otros fármacos.

9.2 Hipótesis y objetivos

Hipótesis

El RTX es efectivo en pacientes con AR seropositiva y seronegativa severa (incluso es capaz de inducir remisión mantenida); y los pacientes pueden beneficiarse de ciclos sucesivos, con un buen perfil de seguridad.

Objetivo principal

Describir los logros terapéuticos alcanzados en pacientes con AR en los que se inicia RTX durante un periodo de tiempo, en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología del Hospital Universitario de Valme (utilizando como medida de evaluación la respuesta satisfactoria según EULAR).

- Tras el primer ciclo y ciclos sucesivos (a los 3, 6 meses del 1er ciclo y a los 6 meses de los ciclos sucesivos).
- De forma global y por subgrupos según la presencia del FR, ACPA, características de la enfermedad, duración de la enfermedad, tratamientos previos, actividad pretratamiento con RTX....

Objetivos específicos

1. Obtener el perfil demográfico y clínico de los pacientes con AR que inician tratamiento con RTX, frente a los que inician otros tratamientos biológicos, en el mismo periodo de tiempo y en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología del Hospital Universitario de Valme; con el fin de caracterizar al paciente candidato a tratamiento con RTX.
2. Explorar la relación entre posibles factores pronósticos conocidos (FR, tratamientos previos, HAQ basal) y la respuesta al tratamiento; y otros potenciales factores pronósticos, como la actividad basal o la duración de la enfermedad.
3. Describir el porcentaje y las características de los pacientes con AR que logran remisión mantenida tras la suspensión del fármaco y compararlos con los que no lo logran.

4. Estudiar la supervivencia y seguridad del fármaco en nuestra serie de pacientes tras ciclos sucesivos de tratamiento con RTX, incluyendo ingresos hospitalarios por brotes de la enfermedad o complicaciones de la misma.

9.3 Pacientes y métodos

Diseño

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo.

Población de estudio

Se seleccionaron todos los pacientes con AR que iniciaron tratamiento con RTX entre los años 2006 y 2012, en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología (UGC) del Hospital Universitario de Valme (H.U. de Valme), y que quedaron registrados en la base de datos de fármacos biológicos del SAS. Para el objetivo de comparación con pacientes con AR que inician otros tratamientos biológicos, en el mismo periodo de tiempo, en la UGC de Reumatología del H.U. de Valme, se seleccionaron éstos también de la misma base de datos.

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.

Mediciones y variables

Se recogieron datos de variables demográficas, relacionadas con las características de la enfermedad y con la actividad clínica; y relacionadas con el tratamiento.

La respuesta al tratamiento se evaluó según criterios EULAR (respuesta satisfactoria entendida como descenso del DAS28 $>1,2$ y DAS28 actual $<3,2$; descenso del DAS28 y remisión entendida como DAS28 $<2,6$) a los 3 y 6 meses

del primer ciclo y a los 6 meses de los ciclos sucesivos con respecto a los valores basales antes del primer tratamiento con RTX.

Se recogieron los eventos adversos ocurridos.

Análisis estadístico

Tras una depuración inicial de los datos para identificar errores, se describieron los mismos según los pacientes iniciaran RTX u otro fármaco biológico. Las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para estudiar las asociaciones entre variables cualitativas y el inicio de tratamiento con RTX u otro fármaco, se realizaron tablas de contingencia y se aplicó la prueba Chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Para ver si existen diferencias en promedio de algunas variables numéricas entre los dos grupos de inicio de tratamiento, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Las diferencias de medias o medianas significativas se cuantificaron con intervalos de confianza de Hodges-Lehman al 95%. Por otro lado, para contrastar si hay cambios en el seguimiento de un parámetro numérico medido en diferentes momentos de tiempo en el grupo de pacientes con RTX, se aplicó el test de Friedman o la prueba no paramétrica de Wilcoxon en el caso de sólo dos momentos. Finalmente para analizar la asociación entre parámetros numéricos, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se realizó un test independiente. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico IBM SPSS 23.0 para Windows.

9.4 Resultados

- Se incluyeron 50 pacientes con AR en tratamiento con RTX, un 70% eran mujeres. La edad media fue de $55,3 \pm 12,9$ años, con una edad media al diagnóstico de $40,62 \pm 12,92$; y una mediana de duración de la enfermedad de 14 años (9,75-17,25). Un 88% de los pacientes eran FR positivo, un 76,1% ACPA positivo y un 31,3% tenían ANAs. Un 28% tenía complicaciones relacionadas con la AR (fundamentalmente nódulos

reumatoides), y un 68% erosiones. El 92% había recibido previamente fármacos anti-TNF. La media del DAS28 basal fue de $5,55 \pm 1,15$.

- La edad media en el grupo que inicia RTX resultó ser algo inferior a la de los pacientes que inician otros biológicos, con significación estadística. El porcentaje de pacientes que había recibido previamente tratamiento con algún fármaco biológico fue del 92% en el grupo de RTX, frente al 15% en el grupo de otros biológicos; y esta diferencia alcanzó significación estadística.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo, edad al diagnóstico, duración de la enfermedad, ni en el DAS28 basal en ambos grupos. Con respecto a los porcentajes de FR y ACPA en ambos grupos de pacientes, aunque no existen diferencias estadísticamente, sí parece existir una tendencia a mayor frecuencia de estos autoanticuerpos en la muestra de RTX, que probablemente se podría poner de manifiesto con un mayor tamaño muestral.

- La pauta de tratamiento utilizada en la mayoría de los pacientes fue de 2 infusiones de 1 gramo de RTX separadas 2 semanas en cada ciclo, salvo en 5 (10%) de los pacientes en que se empleó la mitad de dosis. La media de ciclos de tratamiento con RTX fue de $4,24 \pm 2,45$; y la mediana de los intervalos entre ciclos fue de 8 meses (8-10).

En 23 pacientes (54,8% de los que reciben más de 2 ciclos), el intervalo entre ciclos fue superior a 6 meses. En 9 de éstos, el intervalo es mayor a 12 meses; y en 2 incluso se ha llegado a administrar a los 24 meses.

- Cincuenta pacientes recibieron un primer ciclo de RTX, en el periodo de tiempo entre 2006 y 2012. El número de pacientes que recibieron ciclos sucesivos fue 43 (≥ 2 ciclos), 35 (≥ 3 ciclos), 24 (≥ 4 ciclos), 21 (≥ 5 ciclos), 14 (≥ 6 ciclos), 10 (≥ 7 ciclos), 6 (≥ 8 ciclos) y 3 (≥ 9 ciclos).

A lo largo de este estudio, un paciente abandonó por efecto adverso grave relacionado con la infusión, diez por ineficacia, uno abandonó de motu proprio y en dos pacientes se perdió el seguimiento. Actualmente 24 pacientes se encuentran en remisión, y 5 tienen baja actividad, siendo en ambos casos susceptibles de recibir nuevos ciclos según la evolución

- Rituximab fue efectivo en los pacientes con AR en el primer ciclo con un 49% de pacientes con respuesta satisfactoria según EULAR, y un 30% en

remisión según criterios EULAR a los 6 meses. Las diferencias entre las medias de DAS28 y HAQ basal y a los 3 y 6 meses; alcanzaron significación estadística.

- En ciclos sucesivos, se mantuvo la respuesta clínica con un descenso significativo de la media del DAS28 tras cada ciclo, con respecto al DAS28 basal. La disminución en las medias del HAQ tras los distintos ciclos con respecto al HAQ basal fue estadísticamente significativa.

Tabla 26. Resultados de efectividad a los 6 meses de cada ciclo. Todos los cambios son referentes a la situación basal previa al primer ciclo.

	1er ciclo n=50	2º ciclo n=43	3er ciclo n=35	4º ciclo n=24	5º ciclo n=21	6º ciclo n=14	7º ciclo n=10	8º ciclo n=6	9º ciclo n=3
DAS28, media	3,69 ± 1,56	2,82 ± 1,52	2,76 ± 1,42	2,53 ± 1,42	2,28 ± 1,41	2,79 ± 1,72	2,95 ± 1,7	2,2 ± 1,03	1,78 ± 1,19
Descenso DAS28, mediana	1,8 (0,69-3,05) Mín/max: -12/4,64	3,14 (1,7-4,35) Mín/max: 00,77-5,19	2,23 (1,35-3,76) Mín/max: -1/4,95	3,26 (1,58-3,94) Mín/max: 0,38-6,47	2,73 (1,93-3,77) Mín/max: 0,85-6,47	2,94 (1,48-3,37) Mín/max: -0,91/5,7	2,82 (2,34-3,88) Mín/max: -1,18-3,95	2,86 (2,45-3,16) Mín/max: 2,12/3,24	3,95 (2,8-4) Mín/máx.: 2,8/4
Respuesta satisfactoria, n (%)	23(46,9)	28(65,1)	24(66,7)	16(66,7)	15(75)	7(58,3)	7(70)	4(80)	3(100)
Remisión, n (%)	15(30,6)	23(53,5)	19(54,3)	15(62,5)	13(65)	6(50)	3(30)	3(60)	2(66,7)

- Se exploró la respuesta satisfactoria EULAR y el descenso del DAS28 tras cada ciclo en función de la expresión del FR y/o ACPA, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los seropositivos u seronegativos.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de pacientes según biológicos previos (1 sólo biológico previo/2 ó más); según dosis (1000 mgr x2/500 mgr x2); los diferentes intervalos de administración de RTX (6 meses y >6 meses); la duración mayor o menor de la enfermedad (>10 años/≤10 años) o la actividad basal (alta/moderada o baja). En el caso del grupo de 1 biológico previo y la actividad basal, se observó una tendencia a obtener mejores resultados en respuesta satisfactoria EULAR y descenso del DAS28 tras cada ciclo.

- La media del HAQ basal es menor en los pacientes con respuesta satisfactoria EULAR, que en los no respondedores en los ciclos 1º a 5º (no se evaluaron los siguientes por escaso número de pacientes), y esta diferencia es estadísticamente significativa.
- Del total de los pacientes, un 48% (24) se encuentran en remisión según criterios EULAR, tras una media de $4,58 \pm 2,501$ ciclos, y llevan una media de $40,79 \pm 21,052$ meses desde el último ciclo de RTX. Dos pacientes se encuentran en remisión tras un único ciclo desde hace 4 y 6 años.
Los pacientes que alcanzaron la remisión definida por criterios EULAR, tienen un menor porcentaje de complicaciones asociadas a AR, menor porcentaje de pacientes con actividad alta y un DAS28 basal más bajo que los que no lo consiguen. En estas variables se alcanzó significación estadística.
- Entre 2006 y 2012, 50 pacientes iniciaron RTX y han sido tratados con hasta 9 ciclos, dando lugar a una exposición al fármaco de 165 pacientes-año. El total de efectos adversos observado fue 27: seis reacciones adversas relacionados con la infusión (una de ellas grave), 8 infecciones serias, nueve hospitalizaciones, tres éxitus y una neoplasia. La tasa global de efectos adversos es 16,36 pacientes-año. La tasa global de efectos adversos graves (que comprende los que requirieron hospitalización, causaron la muerte o pusieron en peligro la vida del paciente) es: 8,48 pacientes-año. La tasa de infecciones serias, se calculó en 4,84/100 pacientes-año.
- En el presente estudio los pacientes incluidos, han recibido ciclos de RTX durante una media de $35 \pm 27,07$ meses. En diez pacientes (20%), se suspendió el tratamiento por ineficacia tras una media de $3,81 \pm 2,22$ ciclos. Uno abandonó el tratamiento de motu proprio (tras el 2º ciclo); en uno se suspendió por efecto adverso grave (síndrome de liberación de citoquinas en la primera infusión); y en dos se perdió el seguimiento (tras el primer ciclo). Seis han recibido el último ciclo hace menos de seis meses.
Actualmente, 24 de los pacientes (48%) se encuentran en remisión desde que recibieron su último ciclo hace una media de $40,79 \pm 21,052$ meses; y cinco tienen ahora baja actividad según EULAR, siendo en ambos casos susceptibles de recibir nuevos ciclos.

9.5 Conclusiones

- El paciente que inicia RTX responde a un perfil concreto de AR severa y refractaria.
- Rituximab es efectivo en la AR severa y refractaria no sólo al primer nivel terapéutico (FAMEs químicos o su combinación), también al escalón biológico.
- Los resultados de efectividad en la práctica clínica diaria, son incluso algo superiores que los observados en los ensayos clínicos, al tratar pacientes en mejor situación basal y de forma más precoz.
- El tratamiento con RTX a lo largo de hasta 9 años en pacientes con AR, mantiene e incluso mejora su efectividad, medida por la respuesta satisfactoria según EULAR y el descenso medio del DAS28.
- No se han observado diferencias significativas en efectividad entre la dosis estándar de RTX y la reducida, ni tampoco en función del régimen de retratamiento.
- En los pacientes con FR y ACPA negativos, aunque se objetiva respuesta satisfactoria y descenso del DAS28, ocurre en menor medida que en los seropositivos para el FR y/o ACPA.
- El menor número de anti-TNF previo y el menor HAQ basal, son predictores de buena respuesta al tratamiento con RTX en la AR.
- No se han encontrado diferencias entre el retratamiento sistemático a los 6 meses o con intervalos superiores a 6 meses, por lo que debe individualizarse esta decisión en función del comportamiento de la enfermedad en cada paciente.
- Los pacientes que logran la remisión definida por criterios EULAR, tienen un menor porcentaje de complicaciones asociadas a AR, y menor actividad inflamatoria en el momento basal.
- Rituximab ofrece un buen perfil de seguridad frente a infecciones.

10 ANEXOS

Anexo1. Hoja de recogida de datos para la evaluación inicial y seguimiento de la AR

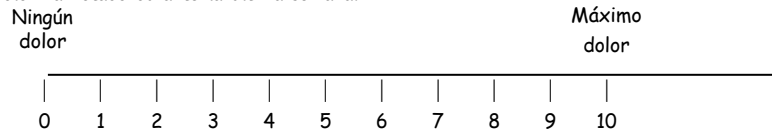
Historia clínica |__|_|_|_|_|_|_|_| Fecha: __/__/__/

Por favor, le agradeceríamos que contestara las siguientes preguntas un día antes de la consulta con su reumatólogo.

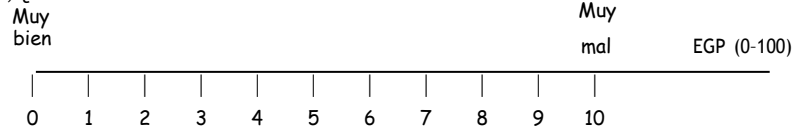
1) ¿Cómo se encuentra su artritis hoy en comparación con la última visita?

Mucho mejor Algo mejor Igual Algo peor Mucho peor

2) ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?

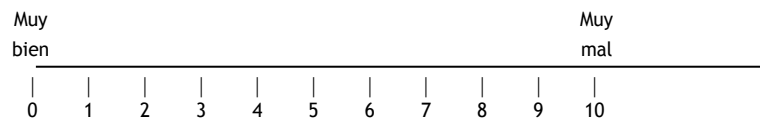


3) En general, ¿cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?



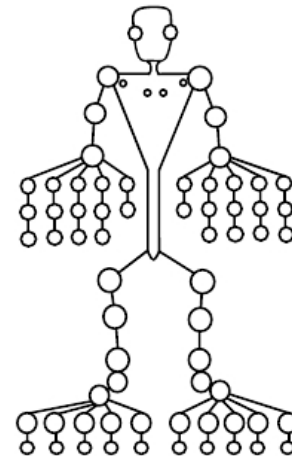
Sólo lo llena este apartado

Evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico.



NAT:
NAD:
IR:
VSG: / PCR:

Médico



$$DAS = 0,54 (\text{IR}) + 0,065 (NAT) + 0,33 (\ln VSG) + 0,0072 (EGP)$$
$$DAS28 = 0,56 (\text{NAD}28) + 0,28 (\text{NAT}28) + 0,70 (\ln VSG) + 0,014 (EGP)$$

NOTA: Hoja de evaluación facilitada por Enrique Battle Gualda. H. G. U. de Alicante .

Anexo 2. Cuestionario HAQ versión española

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ) traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la población Española.

		Sin Dificultad	Con alguna dificultad	Con muchas dificultad	Incapaz de hacerlo	
Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...						
	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?.....	↓	↓	↓	↓	BAREMO
	2) Enjabonarse la cabeza?.....					PD HAQ
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?					0 0.000
	4) Acostarse y levantarse de la cama?.....					1 0.125
Vestirse	5) Cortar un filete de carne?					2 0.250
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?.....					3 0.375
Comer	7) Servirse la bebida?					4 0.500
	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?					5 0.625
Caminar	9) Subir cinco escalones?					6 0.750
	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?					7 0.875
Higiene	11) Sentarse y levantarse del retrete?					8 1.000
	12) Ducharse?					9 1.125
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?					10 1.250
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?.....					11 1.375
Preensión	15) Abrir la puerta de un coche?					12 1.500
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?					13 1.625
Otras	17) Abrir y cerrar los grifos?.....					14 1.750
	18) Hacer los recados y las compras?.....					15 1.875
	19) Entrar y salir de un coche?					16 2.000
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					17 2.125
	21) Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona :					18 2.250
	Vestirse, asearse.... Levantarse... Comer					19 2.375
	Higiene personal..... Alcanzar..... Abrir y cerrar cosasRecados y tareas de casa					20 2.500
	Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:					21 2.625
	Bastón, muletas, andador o silla de ruedas.... Cubiertos de mango ancho					22 2.750
	Asiento o barra especial para el baño..... Asiento alto para el retrete.....					23 2.875
	Abridor para tarros previamente abiertos					24 3.000

11 BIBLIOGRAFÍA

1. A G. A treatise on Gout and Rheumatic Gout. London, Logman Green.; 1876.
2. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum* 1999 Jun;28(6):368–91.
3. Ruiz-montesinos MD, Hernández-cruz B, Ariza-ariza R, Carmona L, Ballina J. Análisis de costes en una cohorte de enfermos con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. 2005;1(4):193–9.
4. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol* 1985;134(1):204–10.
5. De Vries N, Tijssen H, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 Sep 9];46(4):921–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953968>
6. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(3):279–83.
7. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(3):630–7.
8. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(13):5104–8.
9. López-Bote JP, Bernabeu C, Marquet A, Fernández JM, Larraga V. Adjuvant-induced polyarthritis. Synovial cell activation prior to polyarthritis onset. *Arthritis Rheum* 1988;31(6):769–75.
10. 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. *Immunol Rev* 2010;233(1):34–54.
11. 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):1588–94.

12. Bergström U, Jacobsson LTH, Nilsson J-Å, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(11):2005–13.
13. Rosell M, Wesley A-M, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2009;20(6):896–901.
14. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen B V, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R133.
15. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Sep 9];69(6):1072–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966090>
16. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):380–6.
17. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R303–8.
18. Smolen JS, Steiner G. Rheumatoid arthritis is more than cytokines: autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2218–20.
19. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344(12):907–16.
20. Ito H, Yamada H, Shibata TN, Mitomi H, Nomoto S, Ozaki S. Dual role of interleukin-17 in pannus growth and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):R14.
21. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus a MC, 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.
22. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2010;71(3):134–45.

23. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, Jacques P, De Vos M, Mielants H, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):618–23.
24. Harigai M, Hara M, Kitani A, Norioka K, Hirose T, Hirose W, et al. Interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha synergistically increase the production of interleukin 6 in human synovial fibroblast. *J Clin Lab Immunol* 1991;34(3):107–13.
25. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int* 2013;33(3):697–703.
26. González-Álvaro I, Ortiz AM, Alvaro-Gracia JM, Castañeda S, Díaz-Sánchez B, Carvajal I, et al. Interleukin 15 levels in serum may predict a severe disease course in patients with early arthritis. *PLoS One* 2011;6(12):e29492.
27. Pavkova Goldbergova M, Pavek N, Lipkova J, Jarkovsky J, Stouracova M, Gatterova J, et al. Circulating cytokine pattern and factors describing rheumatoid arthritis: IL-15 as one of the biomarkers for RA? *Biomarkers* 2012;17(7):655–62.
28. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1305–10.
29. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(3):307–15.
30. Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol* 2014;32:433–59.
31. 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.
32. 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.
33. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):54–8.

34. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998;19(4):667–85, viii.
35. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(2):225–36.
36. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, 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.
37. 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. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(9):1676–82.
38. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35(6):368–78.
39. Yousem SA, Colby T V, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):770–7.
40. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993;7(1):1–16.
41. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(5):284–94.
42. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 1:i61–4.
43. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001;45(2):129–35.
44. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16(3):368–73.
45. 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.
46. 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.

47. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(11):1580–5.
48. Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35(8):752–4.
49. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):191–209; quiz 210–2.
50. Cohen MG, Li EK, Ng PY, Chan KL. Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(3):209–11.
51. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24(4):242–54.
52. Mashek HA, Pham CT, Helm TN, Klaus M. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Arch Dermatol* 1997;133(6):757–60.
53. 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.
54. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(3):231–7.
55. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum* 1984;27(7):737–43.
56. Foster HE, Gilroy JJ, Kelly CA, Howe J, Griffiths ID. The treatment of sicca features in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Br J Rheumatol* 1994;33(3):278–82.
57. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976;60(3):163–91.
58. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984;91(10):1253–63.
59. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1453–60.

60. Gravallesse EM, Corson JM, Coblyn JS, Pinkus GS, Weinblatt ME. Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(2):95–106.
61. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60(4):288–97.
62. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55(3):190–2.
63. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):206–13.
64. Brick JE, Brick JF. Neurologic manifestations of rheumatologic disease. *Neurol Clin* 1989;7(3):629–39.
65. Ramos M, Mandybur TI. Cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1975;32(4):271–5.
66. Bacon PA, Carruthers DM. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(4):1077–96.
67. Hansen NE. The anaemia of chronic disorders. A bag of unsolved questions. *Scand J Haematol* 1983;31(5):397–402.
68. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ. 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.
69. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):807–15.
70. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum* 2008;59(10):1407–15.
71. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJJCS, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1819–25.

72. Mellekjær L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1753–7.
73. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):692–701.
74. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(4):955–67.
75. Pirisi A. Link between TNF blockers and rare lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12(6):523.
76. 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):212.
77. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287–93.
78. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 6:vi37–43.
79. Mateo Soria L, Miquel Nolla Solé J, Rozadilla Sacanell A, Valverde García J, Roig Escofet D. Infectious arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(3):402–3.
80. Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Fiter J, Mateo L, Juanola X, Rodríguez-Moreno J, et al. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30(2):121–6.
81. 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 (Hoboken)* 2012;64(5):625–39.
82. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):64–74. A
83. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.

84. 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. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569–81.
85. Hakala M, Pöllänen 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.
86. 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):277–81.
87. Reumatologia SER. GUIPCAR: Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide. 2011.
88. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39 Suppl 1:24–9.
89. Van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJW. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004;3 Suppl 1:S17–9.
90. Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):20–5.
91. Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993;20(3):531–4.
92. Scott DL, Panayi GS, van Riel PL, Smolen J, van de Putte LB. Disease activity in rheumatoid arthritis: preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):521–5.
93. 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. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):729–40.
94. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, 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. *J Rheumatol Suppl* 1994;41:86–9.
95. 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. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):495–505.
96. Pincus T. Documenting quality management in rheumatic disease: are patient questionnaires the best (and only) method? *Arthritis Care Res* 1996;9(5):339–48.
 97. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1797–808.
 98. Anderson JJ, Chernoff MC. Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. *J Rheumatol* 1993;20(3):535–7.
 99. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1568–80.
 100. 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.
 101. Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol* 1986;25(1):44–9.
 102. Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997;24(1):20–7.
 103. Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 3:9–13.
 104. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7(1):64–9.
 105. Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite

- indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):177–81.
106. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916–20.
 107. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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.
 108. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Cri. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34–40.
 109. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845–50.
 110. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):244–57.
 111. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index to monitor patients in standard clinical care. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(4):759–72, viii.
 112. 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 (London, England)* 2004;364(9430):263–9.
 113. 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.
 114. Van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 2:4–7.
 115. Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12(2):245–52.

116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59 Suppl 1:i28–31.
120. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137–45.
121. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20(12):2116–22.
122. 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.
123. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):146–52.
124. Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Ghézail M, Bregeon C, Sany J. The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of Life in Rheumatology Group. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1267–74.
125. 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.
126. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A* 1981;15(3 Pt 1):221–9.
127. 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.

128. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(8):1842–6.
129. 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.
130. Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Ødegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(5):778–86.
131. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol* 1995;22(10):1974–5.
132. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol* 1999;26(3):740–2.
133. 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.
134. Sharp JT. Assessment of radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis: what have we accomplished and where should we go from here? *J Rheumatol* 1995;22(9):1787–91.
135. 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 (Oxford)* 1999;38(10):941–7.
136. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(4):382–5.
137. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-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* 2013;73(4):722–7.
138. Scheel AK. 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.

139. 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.
140. 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.
141. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanas Arbeloa A, 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 Clin* 2009;5(1):3–12.
142. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2000;(2):CD000958.
143. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2000;(4):CD000959.
144. 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.
145. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe 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.
146. 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.
147. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2000;(2):CD000957.
148. 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.
149. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2003;(1):CD002047.
150. 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(20od):1287–91.

151. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O’Keeffe AG, Ma M, Walker D, et al. Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014;18(66):1–164.
152. 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. A
153. 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 Clínica* 2011;7(5):284–98.
154. 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. *Ann Intern Med* 2008;148(2):124–34.
155. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1412–9.
156. Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, Maclennan K, Selby P. Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin’s lymphoma. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(11):prothero.
157. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J, Lessin L, Barth W. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2001;60(9):892-3.
158. Perosa F, Prete M, Racanelli V, Dammacco F. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med* 2010;267(3):260–77.
159. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 “what do B-cells do?”. *Clin Immunol* 2005;117(3):207–13.
160. Panayi GS. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis--clinical experience. *J Rheumatol Suppl* 2005;73:19–24; discussion 29–30.
161. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):859–66.

162. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology* 2002;107(2):176–82.
163. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski 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. A
164. Narváez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, Hernández MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab in Combination with Either Methotrexate or Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):401–5.
165. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2625–32.
166. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, Berenbaum F, Wendling D, Godeau B, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(9):1504–14.
167. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(2):205–11.
168. Vita S De, Zaja F, Sacco S, Candia A De, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: Evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2029–33.
169. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):883–8.
170. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390–400.
171. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2793–806.
172. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay J-L, 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 (Oxford)* 2010;49(9):1683–93.
173. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy). *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1629–35.
 174. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010;37(5):917–27.
 175. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, Bykerk VP. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. *J Rheumatol* 2011;38(12):2548–56.
 176. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1861–4.
 177. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1417–23.
 178. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):387–93.
 179. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):622–32.
 180. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2010;70(1):39–46.

181. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3896–908.
182. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Müller-Ladner U, Gaylis NB, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(12):2223–32.
183. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loët X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1508–14.
184. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goëb V, Henshaw K, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1273–9.
185. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: The effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. *Arthritis Rheum* 2008;58(12):3657–64.
186. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone T-S, Hilbert DM, Edwards JCW. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):723–32.
187. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):2993–9.
188. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2146–54.
189. Martín Mola E, Hernández B, García-Arias M, Alvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. Consensus on the Use of Rituximab in Rheumatoid Arthritis. A document with evidence-based recommendations. Grupo de Expertos en Rituximab. *Reumatol Clin* 2011;7(1):30–44.
190. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(3):329–36.

191. Narvaez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, Hernandez MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2015;29(6):991–7.
192. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1575–80.
193. Kiely PDW. Biologic efficacy optimization—a step towards personalized medicine: *Rheumatology* 2015;kev356.
194. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1557–9.
195. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev* 2010;9(12):801–3.
196. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005;31(6):456–73.
197. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42(10):1761-6.
198. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015;57:60–5.
199. 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.
200. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011;68(9):1156–64.
201. Voog E, Morschhauser F, Solal-Céligny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003;348(26):2691–4.

202. Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13(12):1948–50.
203. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37(3):558–67.
204. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9865):451–60.
205. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65(3):559–70.
206. Van Zeben D, Breedveld FC. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996;44:31–3.
207. Belghomari H, Saraux A, Allain J, Guedes C, Youinou P, Le Goff P. Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(12):2534–8.
208. 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 (Oxford)* 1999;38(3):228–34.
209. Eberhardt K, Larsson BM, Nived K. Early rheumatoid arthritis--some social, economical, and psychological aspects. *Scand J Rheumatol* 1993;22(3):119–23.
210. 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.
211. 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. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):251–4.
212. Muñoz-Fernández S, Alvarez-Doforno R, González-Tarrio JM, Balsa A, Richi P, Fontán G, et al. Antiperinuclear factor as a prognostic marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(12):2572–7.
213. Van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, 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.
214. Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with “sawtooth” strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57(9):533–9.
 215. 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.
 216. 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):196–201.
 217. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13(5):841–5.
 218. Jansen LM, van Schaardenburg D, van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):223–6.
 219. Van Tuyl LHD, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(1):108–17.
 220. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993;20(8):1288–96.
 221. 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.
 222. 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.
 223. 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.

224. 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.
225. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2009–17.
226. Hulsmans HMJ, Jacobs JWG, Van Der Heijde DMFM, Van Albeda-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JWJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1927–40.
227. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949;140(8):659–62.
228. Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(4):881–6.
229. 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). *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(4):666–71.
230. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(5):379–85.
231. Matthey DL, Thomson W, Ollier WER, Batley 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.
232. 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.
233. Naz SM, Symmons DPM. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):871–83.
234. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S35–61.
235. Meune C, Touze 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. *Rheumatology* 2009;48(10):1309–13.

236. 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.
237. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008;35(1):20–30.
238. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Ashcroft DM. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol* 2012;39(2):240–6.
239. Brulhart L, Ciurea A, Finckh A, Notter A, Waldburger JM, Kyburz D, et al. Efficacy of B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor agents: an open-label observational study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1255–7.
240. Assous N, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumor necrosis factor-alpha drugs in daily practice: an open label observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(3):504.
241. Jois RN, Masding A, Somerville M, Gaffney K, Scott DGI. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology* 2007;46(6):980–2.
242. Valleala H, Korpela M, Möttönen T, Hienonen-Kempas T, Kauppi M, Hannonen P, et al. Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. *Scand J Rheumatol* 2009;38(5):323–7.
243. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol* 2012;39(12):2238–46.
244. Wendler J, Burmester GR, Sörensen H, Krause A, Richter C, Tony H-P, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R80.
245. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34(10):1801–5.

246. Quartuccio L, di Bidino R, Ruggeri M, Schiavon F, Biasi D, Adami S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Two Rituximab Retreatment Regimens for Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(7):947–55.
247. Valleala H, Korpela M, Hienonen-Kempas T, Immonen K, Lähteenmäki J, Uusitalo T, et al. Long-term real-life experience with rituximab in adult Finnish patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumor necrosis factor drugs. *J Clin Rheumatol* 2015;21(1):24–30.
248. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):909–20.
249. Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, Röhrs T, Maizus K, Passon D, et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1648–9.
250. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, Duhamel A, Dupont-Créteur C, Legrand J-L, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF-alpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine* 2012;79(3):281–4.
251. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, Magner R, Saunders KC, John A, et al. Effectiveness of Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients with Prior Exposure to Anti-TNF: Results from the CORRONA Registry. *J Rheumatol* 2015;42(7):1090–8.
252. Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza Ariza R, Martín Mola E. Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety. *Reumatol Clin* 2011;7(5):314–22.
253. Cobo-Ibáñez T, Descalzo MÁ, Loza-Santamaría E, Carmona L, Muñoz-Fernández S. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int* 2014;34(7):953–61.
254. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):529–35.
255. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on

- adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1496–502.
256. Marengo JL, Fernández-Nebro A. [Use of rituximab in the treatment of lupus patients. The LESIMAB database]. *Reumatol Clin* 2010;6 Suppl 2:28–33.
257. Kramm H, Hansen KE, Gowing E, Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10(1):28–32.
258. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(3):246–52.
259. Tak PP, Cohen P, Emery P, Saadeh CK, De Vita S, Donohue JP et al. Clinical response following the first treatment course with rituximab: Effect of baseline autoantibody status (RF, anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl 2):338.