



## Revisión

## Artritis reumatoide

Federico Díaz-González<sup>a,b,c,\*</sup> y María V. Hernández-Hernández<sup>a</sup><sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España<sup>c</sup> Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas (ITB), Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 16 de abril de 2023

Aceptado el 12 de julio de 2023

On-line el 9 de agosto de 2023

## Palabras clave:

Artritis reumatoide

Etiopatogenia

Tratamiento

Estrategia *treat to target*

Actividad de la enfermedad

## RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica de etiología desconocida y de naturaleza autoinmune que afecta predominantemente a las articulaciones periféricas de forma simétrica. Aunque se ha avanzado mucho en la comprensión de su fisiopatología, su etiología sigue siendo desconocida. El factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  y la interleucina (IL)-6, juegan un papel importante en la patogénesis y la perpetuación de la inflamación en la AR. La presencia de anticuerpos antipeptidos citrulinados ayuda en el diagnóstico en pacientes con poliartritis indiferenciadas y se relaciona con una evolución más agresiva de la AR. La evolución natural de la AR causa deformidad articular y discapacidad, además de una reducción de la esperanza de vida, por aumento del riesgo cardiovascular, afectación pulmonar, infecciones, iatrogenia o tumores. El diagnóstico precoz y la utilización de fármacos dirigidos que buscan la remisión temprana han mejorado sustancialmente el pronóstico de la AR.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Rheumatoid arthritis

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory multisystemic disease of unknown etiology and autoimmune nature that predominantly affects peripheral joints in a symmetrical fashion. Although much progress has been made in understanding the pathophysiology of RA, its etiology remains unknown. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-6 play the important roles in the pathogenesis and maintenance of inflammation in RA. The presence of anti-citrullinated peptide antibodies aids in the diagnosis in patients with undifferentiated polyarthritis and is associated with a more aggressive RA. The natural history of RA causes joint deformity and disability, as well as reduced life expectancy, both due to increased cardiovascular risk, pulmonary involvement, infections, iatrogenesis or tumors. Early diagnosis and the use of targeted drugs to induce early remission have improved the RA prognosis.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Rheumatoid arthritis

Etiopathogenesis

Treatment

Treat to target strategy

Disease activity

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica, inmunomediada y de etiología desconocida que afecta a al menos al doble de mujeres que de hombres. Su forma de presentación es heterogénea, y la visión actual de su etiopatogenia asume que factores genéticos y ambientales participan en su iniciación<sup>1,2</sup>. La AR afecta preferentemente a las articulacio-

nes diartrodiales (con cavidad articular), produciendo destrucción articular y discapacidad progresiva. Como enfermedad multisistémica presenta manifestaciones extraarticulares que implican a otros órganos como el pulmón, el sistema cardiovascular e incluso a los ojos. Los pacientes con AR tienen una menor esperanza de vida debido fundamentalmente a un aumento del riesgo cardiovascular y a la afectación pulmonar<sup>3,4</sup>, aunque las infecciones, los tumores o la iatrogenia pueden también participar en este aumento de riesgo. Estudios de cohortes han facilitado la identificación de marcadores genéticos y anticuerpos potencialmente implicados en el desarrollo de la AR y asociados con mal pronóstico<sup>5-7</sup>. Los anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico, también denominados

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: federico.diaz.gonzalez@gmail.com (F. Díaz-González).

anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), han mostrado ser muy específicos de la enfermedad (95%), aunque con menor sensibilidad (53–71%)<sup>8,9</sup>, relacionándose sus niveles con una enfermedad más agresiva.

La actualización de criterios de clasificación<sup>10</sup> ha hecho posible el diagnóstico más precoz de la AR. Esto junto con la utilización de índices combinados<sup>11–14</sup> y la aplicación de algoritmos terapéuticos propuestos por sociedades científicas<sup>15–17</sup> han permitido una evaluación más objetiva de la actividad de la enfermedad, reduciendo la variabilidad en el tratamiento de la AR, lo que ha contribuido a mejorar su pronóstico. Actualmente disponemos de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como los sintéticos clásicos (FAMEsc), representados por el metotrexato, y de fármacos dirigidos, que incluyen a biológicos (FAMEb) y sintéticos dirigidos (FAMEsd). La estrategia de tratamiento más recomendada actualmente es la denominada *treat-to-target* (T2T)<sup>18</sup>, cuyo objetivo es conseguir la remisión clínica o la baja actividad de forma temprana y mantenida, buscando frenar la progresión radiológica y el desarrollo de complicaciones sistémicas. Sin embargo, pese a los grandes avances en el manejo de la AR, su curación aún no es posible y una parte de los pacientes no logran alcanzar la remisión o la baja actividad de la enfermedad. Estos pacientes constituyen un indudable reto terapéutico para el clínico.

Esta revisión pretende reparar los últimos datos en cuanto a epidemiología, genética, fisiopatología, evaluación clínica, aproximación diagnóstica y manejo terapéutico en AR.

## Prevalencia

Su prevalencia oscila entre 0,5–1% en población caucásica<sup>19</sup>. La mayor prevalencia reportada es en población nativa americana y parece ser excepcional en las poblaciones negras africanas y en ciertos grupos chinos. En España, el estudio EPISER 16 ha determinado que la AR tiene una prevalencia de 0,82% (intervalo de confianza [IC] 95% 0,59–1,15%) en la población mayor de 20 años<sup>20</sup>. La AR es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres en edades tempranas, pero a partir de la quinta década de la vida la distribución de la frecuencia de la enfermedad se iguala entre ambos sexos.

## Factores de riesgo

Aunque la causa de AR es aún desconocida, se han identificado distintos factores de riesgo genéticos y ambientales para padecerla<sup>1,2</sup>. Los estudios en gemelos mono y cigóticos han mostrado tasas de concordancia de la enfermedad de 15 y de 4%, respectivamente<sup>21</sup>, lo que pone de manifiesto que probablemente la carga genética no es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad. En estudios genéticos, la AR está fuertemente ligada a los haplotipos que contienen los antígenos HLA-DR4 y HLADR1 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Esta asociación se concretó en una secuencia corta de aminoácidos, entre 67 y 74 de la tercera región hipervariable del gen HLA-DRβ1 denominada «epítipo compartido»<sup>22</sup>. Estos genes del MHC están relacionados no solo con el inicio de la enfermedad, sino también con su evolución y gravedad<sup>7</sup>. La secuenciación del genoma completo ha revelado un gran número de *loci* de riesgo asociados a la AR, aunque con menor intensidad que los haplotipos de MHC de clase II. La mayoría de ellos no son exclusivos de la AR, sino que también se asocian con otras enfermedades autoinmunes, como la proteína tiosina fosfatasa PTPN22. Se han identificado variantes genéticas predisponentes independientes de la presencia de anticuerpos (HLA-DRB1, PTPN22, BLK, ANKRD55 y IL6ST), asociadas a las AR seropositivas (AFF3, CD28 y TNFAIP3) y a las AR seronegativa (PRL y NFIA)<sup>23,24</sup>. De los factores ambientales, el

tabaco es el que ha mostrado mayor fuerza de asociación con la AR, mostrando los fumadores doble riesgo de desarrollar AR<sup>25</sup>. El desarrollo y la gravedad de la AR se ha relacionado también con las alteraciones en el microbiota oral e intestinal. La presencia de enfermedad periodontal, ocasionada por agentes como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se han relacionado con el desarrollo AR y la gravedad del daño articular<sup>26,27</sup>. La evidencia sobre la cronología en el desarrollo de la enfermedad sugiere que la presencia del epítipo compartido y el tabaquismo actúan en diferentes etapas del desarrollo de la AR: el tabaquismo confiere riesgo de ACPA y desarrollo de síntomas, mientras que el epítipo compartido parece estar más relacionado con el desarrollo de síntomas inflamatorios articulares<sup>2</sup>.

El sexo es otro factor de riesgo, dado que las mujeres están más predispuestas a desarrollar AR. Si bien el papel hormonal aún no está bien definido, debe de tener alguna influencia, ya que la enfermedad tiene un inicio más temprano en mujeres y aunque durante el embarazo suelen entrar en remisión, es común la presencia de brotes tras el parto<sup>28</sup>.

## Etiopatogenia

Existen pruebas experimentales sólidas de que el inicio de la AR es un proceso mediado por células T y específico de antígeno que tiene como diana primordial a la membrana sinovial. Sin embargo, no se sabe si el antígeno artrítogénico es uno o son varios y si es el mismo o varía según los individuos. Se especula con que este podría ser un antígeno exógeno, probablemente de naturaleza viral, o una proteína endógena.

Desde el punto de vista histológico, la membrana sinovial de la AR se caracteriza por: 1) hiperplasia de la capa de los sinoviocitos, preferentemente a expensas de los sinoviocitos tipo fibroblasto (STF), que pasa de tener una a tres células de grosor a presentar una que puede llegar a 50–100 células en profundidad; 2) aumento de la vascularización y; 3) presencia de un infiltrado de células inflamatorias, principalmente células T CD4+. Estos cambios transforman la sinovial en un tejido de granulación que invade el hueso y el cartílago, denominado *pannus*. El aspecto histológico de la sinovial en la AR no es específico, ya que se observa en otras artritis inflamatorias.

Con respecto al componente celular, las células T CD4+ constituyen la mayoría de las células infiltrantes de la sinovial reumatoide mostrando un fenotipo activado, y a menudo organizándose en agregados linfoides en la zona subintimal (por debajo de la capa de sinoviocitos). Se observa un predominio de células Th1 y Th17, con deficiencia de Th2 y células T reguladoras (Tregs)<sup>29</sup>. Los linfocitos B también están presentes en la sinovial, agrupándose en el centro de los folículos linfoides rodeadas por las células T. Los linfocitos B pueden diferenciarse en células plasmáticas y producir factor reumatoide (FR) bajo la influencia de las células T y de citocinas, como la IL-6 o el factor estimulante de los linfocitos B (BlyS). En la sinovial reumatoide también se encuentran macrófagos activados y células dendríticas, que además de su papel principal como células presentadoras de antígeno (CPA)<sup>29</sup> pueden participar en la perpetuación de la sinovitis<sup>30</sup>. En la AR, los STF presentan un fenotipo agresivo produciendo metaloproteinasas de matriz (MMP) que le confiere al *pannus* la capacidad invasiva responsable de la erosión articular que caracteriza a la AR avanzada. Los STF también tienen efectos proinflamatorios adicionales mediante la producción de IL-6 y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF) que activan las células B y T, factores quimiotácticos como CCL2 y la IL-8 (CXCL8), que reclutan células mieloides, o el ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL), que promueve la formación de osteoclastos<sup>29</sup>.

El papel de las citocinas en la patogenia de la AR ha quedado demostrado por la eficacia de las terapias dirigidas contra el

TNF- $\alpha$  y la IL-6<sup>31,32</sup>. El TNF- $\alpha$  producido principalmente por monocitos/macrófagos es un potente estimulador de los fibroblastos sinoviales, que liberan MMP (colagenasas y estromelisin), enzimas responsables de la destrucción del tejido articular en la AR<sup>29</sup>.

El FR y los ACPA son dos autoanticuerpos estrechamente relacionados con la AR que han sido profusamente estudiados buscando su potencial papel patogénico. En el caso del FR, las evidencias parecen apuntar a que realmente es un marcador subrogado de la activación de las células B<sup>5</sup>. Sin embargo, numerosas pruebas apoyan el papel de los ACPA en la patogénesis de la AR esencialmente como potenciadores de la inflamación<sup>1</sup>. Desde un punto de vista práctico, la determinación de ambos autoanticuerpos es de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad<sup>10</sup> y su presencia a títulos altos se relaciona con una enfermedad más agresiva y con peor pronóstico<sup>5,6</sup>. Los pacientes con AR que no presentan estos autoanticuerpos, se les denomina AR seronegativa (en referencia a la ausencia de FR), y si bien parece que la progresión radiológica de las AR FR y ACPA negativas tiende a ser menor<sup>33</sup>, la ausencia de estos autoanticuerpos puede retrasar el diagnóstico y consecuentemente el inicio del tratamiento, lo que en ocasiones se puede asociar con una enfermedad más agresiva.

### Modelo patogénico de la artritis reumatoide

El modelo patogénico de la AR que actualmente tiene más aceptación propone que el inicio de la enfermedad requiere un componente ambiental responsable de la activación mantenida de la inmunidad innata<sup>29</sup>. Este proceso puede durar muchos años, favoreciendo un estado de autoinmunidad que aumenta gradualmente hasta que algún proceso aún desconocido, denominado eufemísticamente «*second hit*», hace que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Un elemento clave en la fase preclínica de la AR, también denominada «pre-AR», es la inducción de la peptidil arginina deiminasa (PAD), una enzima responsable del cambio postraduccional que convierte la arginina de las proteínas estructurales (colágenos tipo I y II, fibrinógeno, enolasa y vimentina) en citrulina. La citrulinación no es específica de la AR, ya que se produce durante el envejecimiento, por factores ambientales como el tabaco<sup>25</sup> y por gérmenes como la *P. gingivalis* o *A. actinomycetemcomitans* en la microbiota oral<sup>26</sup>. Lo que sí es característico de la AR es la generación de anticuerpos contra las proteínas citrulinadas. La citrulinación y otras modificaciones de proteínas estructurales (carbamilación, acetilación) generan neoepítopos con mayor avidez por el MHC y que son presentados con mayor eficacia por las CPA a las células T.

En la «pre-AR», los ACPA y el FR pueden detectarse incluso 10 o más años antes del inicio de las manifestaciones clínicas<sup>34</sup>, y aunque hay evidencia de que los ACPA pueden contribuir al inicio o a la exacerbación de la sinovitis, no causan la artritis por sí mismos<sup>1</sup>. En la «pre-AR» puede haber artralgiás inespecíficas, sin que se observen alteraciones histológicas en la membrana sinovial. Es en el estado de «AR precoz» cuando aparece la artritis, y se evidencia infiltración por células inmunes de la membrana sinovial. Una vez que el proceso inflamatorio está plenamente instaurado, es cuando se habla de «AR establecida». En esta etapa la sinovial se transforma en un *pannus* con características de neoplasia localmente invasiva que ataca y degrada el cartílago y el hueso subcondral adyacente.

### Clínica

Existen excelentes revisiones sobre las manifestaciones articulares y extraarticulares de la AR<sup>35</sup>, una pormenorización de la clínica de la AR escapa al objetivo de esta revisión. De forma somera, los síntomas de presentación más frecuentes son el dolor e inflamación articular difusos y simétricos que afecta preferente-

**Tabla 1**  
Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide

1. Cardiovasculares
Pericarditis
Derrame pericárdico
Valvulopatía
Miocarditis
Arritmias o alteraciones de la conducción
Nódulos cardíacos
2. Dermatológicas
Vasculitis
Úlceras
Linfedema
Toxicodermias farmacológicas
3. Gastrointestinales
Xerostomía
Gastritis o úlcus péptico
Estomatitis o mucositis
4. Hematológicas
Adenopatías
Esplenomegalia
Leucopenia
Linfoma
Amiloidosis
Crioglobulinemia
Síndrome linfocítico
5. Hepáticas
Hiperplasia regenerativa nodular
Fibrosis portal
Cirrosis/hepatitis secundaria a tratamiento
6. Neurológicas
Afectación medular por subluxación C1-C2
Atrapamiento de nervios periféricos
Mononeuritis múltiple
Nódulos cerebrales
7. Oftalmológicas
Queratoconjuntivitis seca (asociada a síndrome de Sjögren secundario)
Epiescleritis
Escleritis
Escleromalacia
8. Pulmonares
Fibrosis pulmonar
Enfermedad pulmonar intersticial
Nódulos pulmonares
Derrame pleural
Pleuritis
Bronquiectasias
Neumonía organizativa criptogénica
9. Renales
Glomerulonefritis
Proteinuria (en relación con amiloidosis)
Enfermedad renal inducida por tratamiento

mente a las pequeñas articulaciones de manos. Estos síntomas se asocian a menudo con rigidez matutina prolongada (> 1 hora) y astenia generalizada. Aunque la enfermedad puede comenzar de forma asimétrica o monoarticular, la AR acabará evolucionando en unas semanas o meses hacia una artritis inflamatoria simétrica que puede afectar a los carpos, articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP) de las manos, codos, hombros, caderas, rodillas, tobillos y pequeñas articulaciones de los pies. En estadios avanzados pueden observarse erosiones y pinzamientos articulares en las radiografías de las articulaciones que presentan inflamación crónica y/o intensa. Si no se trata y persiste la inflamación en el tiempo, aparecerán deformidades articulares típicas como la ráfaga cubital de manos o el pie triangular. Hoy en día, el diagnóstico precoz y el tratamiento inicial agresivo han transformado a estas deformidades de la AR en excepcionales.

Aunque la AR es una enfermedad multisistémica que puede afectar a diferentes órganos, en el contexto de un tratamiento más precoz y agresivo, algunas de estas manifestaciones extraarticulares podrían haber disminuido su frecuencia<sup>36</sup>. La enfermedad pulmonar intersticial es la manifestación extraarticular más grave de la AR, su incidencia ha aumentado probablemente por la mejoría

**Tabla 2**  
Criterios de clasificación para artritis reumatoide (ACR/EULAR 2010)

Los criterios de clasificación propuestos por ACR/EULAR incluyen variables clínicas y serológicas. Los criterios de clasificación deben de ser aplicados solo en caso de  $\geq 1$  articulación inflamada. Se necesita una puntuación  $\geq 6$  puntos para el diagnóstico definitivo de AR. Afectación articular y distribución: 0-5 puntos. Estas variables incluyen cualquier articulación inflamada o dolorosa (excepto IFD de manos y pies, 1.<sup>a</sup> MTF y articulación CMC) en la exploración física; se pueden utilizar los hallazgos de inflamación identificados mediante RMN o ecografía.

- \* 1 articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo): 0 puntos.
- \* 2-3 articulaciones grandes: 1 punto.
- \* 1-3 articulaciones pequeñas (las MCF, las IFP, 2.<sup>a</sup>-5.<sup>a</sup> MTF, IF del pulgar y muñeca): 2 puntos.
- \* 4-10 articulaciones pequeñas: 3 puntos.
- \* > 10 articulaciones ( $\geq 1$  articulaciones pequeñas<sup>d</sup>): 5 puntos.

Duración de los síntomas: 0-1 puntos. Esta variable se refiere a la máxima duración de los signos y síntomas reportados por los pacientes sobre cualquier articulación que esté clínicamente afectada a la valoración.

- \* < 6 semanas: 0 puntos.
- \*  $\geq 6$  semanas: 1 punto.

Serología<sup>b</sup>: 0-3 puntos.

- \* FR negativo<sup>c</sup> y ACPA negativo: 0 puntos.
- \* FR positivo débil<sup>d</sup> o ACPA positivo débil: 2 puntos.
- \* FR muy positivo<sup>e</sup> para FR o ACPA muy positivo: 3 puntos.

Reactantes de fase aguda<sup>f</sup>: 0-1 punto.

- \* PCR y VSG normales: 0 puntos.
- \* PCR o VSG elevados: 1 punto.

ACPA: anticuerpos antiproteínas citrulinadas; ACR/EULAR: Asociación Americana de Reumatología/Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología; CMC: carpometacarpiana; FR: factor reumatoide; IF: interfalángicas; IFD interfalángicas distales; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas, MTF metatarsofalángicas; PCR: proteína C reactiva; RMN: resonancia magnética nuclear; VSG: velocidad de sedimentación glomerular; art: articulación.

<sup>a</sup> Las articulaciones pequeñas adicionales incluyen articulación temporomandibular, articulación esternoclavicular y otras que pueden afectarse en la AR.

<sup>b</sup> Si el resultado de la determinación del FR es cualitativo, un resultado positivo se debe reportar como positivo débil.

<sup>c</sup> Igual o menor que el límite mayor del valor normal para el laboratorio local.

<sup>d</sup> > 1-3 veces el valor normal para el laboratorio local.

<sup>e</sup> > 3 veces el límite superior del valor normal para el laboratorio local.

<sup>f</sup> Determinados según estándares de laboratorio local.

en las técnicas diagnósticas. En la [tabla 1](#) se muestran las múltiples manifestaciones extraesqueléticas de la AR.

## Diagnóstico

No existe una prueba patognomónica para el diagnóstico de la AR, por lo que su orientación diagnóstica se realiza mediante criterios de clasificación que combinan hallazgos clínicos con resultados de laboratorio. Los más aceptados son los revisados por la Asociación Americana de Reumatología (ACR) y por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) en 2010<sup>10</sup> ([tabla 2](#)). Estos criterios se han desarrollado con propósitos epidemiológicos y para homogeneizar las poblaciones incluidas en ensayos clínicos. Ante la ausencia de mejores herramientas se consideran estos criterios útiles para el diagnóstico clínico de la AR (sensibilidad de 82% y especificidad de 61%)<sup>37</sup>. Esto hace probable que actualmente estemos diagnosticando de AR a procesos de etiología y patogenia diferentes, pero con manifestaciones clínicas similares, lo que podría explicar la heterogeneidad de respuesta a los fármacos utilizados para su tratamiento.

Ante un paciente con poliartritis, se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías con clínica similar ([tabla 3](#)). Es fundamental el diagnóstico temprano y la derivación a atención especializada de pacientes con sospecha de AR para iniciar un tratamiento precoz con el objetivo de evitar limitaciones de la calidad de vida y situaciones de discapacidad. La presencia de anticuerpos específicos y la presencia de sinovitis en ecografía y/o resonancia magnética, puede facilitar el diagnóstico en los estadios iniciales de la enfermedad.

## Monitorización del paciente con artritis reumatoide

La estrategia actual para el manejo de la AR está basada en un estrecho control de la actividad de la enfermedad, con el objetivo de conseguir la remisión o la baja actividad de forma precoz. El objetivo

es preservar la función física de los pacientes que están en estadios iniciales y evitar la progresión de los que tienen una enfermedad establecida. A esta estrategia se le conoce como T2T (*treat-to-target*) y ha sido adoptada como el estándar de tratamiento por distintas sociedades científicas como la ACR<sup>15</sup>, la EULAR<sup>17</sup> o la Sociedad Española de Reumatología (SER)<sup>38</sup>. Para poder valorar la respuesta a los tratamientos es esencial medir la variación de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo mediante métodos validados. Los instrumentos más utilizados para ello son índices combinados que aúnan combinaciones de exploración física, valoración del paciente y/o del médico y reactantes de fase aguda<sup>11-14</sup> ([tabla 4](#)). Sin embargo, estos índices tienen limitaciones, ya que: a) excluyen articulaciones en los recuentos, por lo que podemos etiquetar como «en remisión» a un paciente que presenta articulaciones inflamadas; b) pueden menospreciar la inflamación sistémica por el efecto que tienen algunos de los biológicos (anti-IL-6) sobre los reactantes de fase aguda; y c) patologías concomitantes como la fibromialgia o la artrosis ejercer interferencias en la evaluación del dolor por escalas visuales analógicas.

Técnicas de imagen como la resonancia magnética y fundamentalmente la ecografía articular se utilizan cada vez más en la evaluación de la AR. La ecografía permite objetivar inflamación sinovial o daño articular aun cuando la exploración física o la radiografía son normales, así como evaluar de forma más precisa la actividad inflamatoria de la sinovial en respuesta al tratamiento<sup>39</sup>.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la AR es alcanzar la remisión o la mínima actividad lo antes posible, dentro de lo que se conoce como «ventana de oportunidad». Este concepto ha evolucionado a lo largo de los años pasando de comprender los dos primeros años tras el diagnóstico de AR, a referirse al periodo de tres a cuatro meses tras el inicio de los síntomas o incluso a estadios preclínicos<sup>40</sup>. Es en

**Tabla 3**  
Diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide

Enfermedad	Presentación	Exploración física	Comentario
Lupus eritematoso sistémico	Poliartritis, rigidez matutina, astenia y elevación de reactantes de fase aguda	Artritis y otras manifestaciones características como Raynaud, eritema malar, alopecia o aftosis	Erupciones cutáneas en zonas fotoexpuestas, aftosis oral +/- genital, citopenias, nefritis o pruebas serológicas específicas. La artritis no suele ser erosiva. Puede producirse un síndrome de solapamiento (Rheupus) cursa con: artritis erosiva y serologías lúpicas y de AR positivas. Anemia, elevación de RFA y edad > 50 años
Polimialgia reumática	Debilidad repentina de cinturas (escapular y pelviana) ± cuadro constitucional, fiebre ocasional. Puede aparecer artritis	Debilidad brazos y piernas	Artritis asimétrica, afectación axial y distal junto con la enfermedad de base asociada (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, infección), además de marcadores serológicos HLAB27, B08, B38. . .
Espondiloartropatías (espondiloartritis axial, APs, artritis enteropática, artritis reactiva)	Afectación esqueleto axial, artritis asimétrica (interfalángicas distales de manos y/o pies)	Limitación movilidad axial, dolor en entesis Lesiones cutáneas, genitales (balanitis circinada en a. reactiva o psoriasis genital) o ungueales típicas (psoriasis ungueal)	Diagnóstico diferencial por clínica sistémica específica, alteraciones analíticas (elevación de enzimas musculares) y anticuerpos específicos
Otras conectivopatías (esclerodermia), miopatías, vasculitis	Artritis y sintomatología general (fiebre, astenia. . .) como manifestación inicial	Manifestaciones cutáneas específicas: Raynaud, pápulas de Gottron, lesiones vasculíticas. . .	El diagnóstico por presencia de microcristales en líquido sinovial, signo del doble contorno durante la crisis aguda por ecografía o calcificación de cartílagos en rodillas y/o carpos
Gota y pseudogota	Artritis mono u oligoarticular de inicio súbito, muy dolorosa, con mucha reacción local que cursa en crisis. Se autoresuelve en 7 días	Presencia de dolor, rubor y calor intensos en la articulación afecta	Para el diagnóstico: edad de presentación > 50 años. Hallazgos radiográficos, curso clínico y ausencia de marcadores de inflamación para el diagnóstico
Artrosis	Afectación poliarticular asimétrica. Dolor mecánico. Afecta articulaciones de carga, axiales y con mayor uso	Pinzamiento articular, formación de osteofitos, presencia de hidrartros	Cultivo del líquido sinovial
Artritis sépticas	Monoarticulares, clínica sistémica (fiebre)	Eritema y calor local, calor, severa impotencia funcional	FR y ACPA negativas. Ecografía y RMN con tenosinovitis de los extensores de antebrazos y manos, con cantidades menores de tenosinovitis flexora y sinovitis de las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales
Síndrome RS3PE	Sinovitis simétrica, edema con fovea en dorso de muñecas hasta las articulaciones metacarpofalángicas, (aspecto de un «guante de boxeo»)	Limitación movilización de carpos por edema. Además, limitación de la amplitud de movimiento hombros	Asociación con tumores sólidos y trastornos hematológicos
Tumores	Poli-oligo artritis asociada a cuadro constitucional o síntomas B	Pérdida ponderal, lesiones cutáneas o hábitos tóxicos	Historia clínica cuidadosa, estudio analítico y radiografía de tórax Según sexo descartar Ca de próstata o mama

ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; Ca: cáncer; enf: enfermedad; FR: factor reumatoide; RFA: reactantes de fase aguda; RMN: resonancia magnética nuclear.

**Tabla 4**  
Puntuaciones de actividad de la enfermedad y puntos de corte

Escalas	Fórmula	Puntos de corte			
		Remisión	Baja actividad	Moderada actividad	Actividad alta
SDAI <sup>12</sup>	NAT28 + NAT28 + VGP + VGM + PCR	≤ 3,3	> 3,3-11	> 11-26	> 26
CDAI <sup>12</sup>	NAT28 + NAT28 + VGP + VGM	≤ 2,8	> 2,8-10	> 10-22	> 22
DAS <sup>13</sup>	Fórmula que incluye índice de Ritchie de recuento articulaciones dolorosas (0-78), recuento articulaciones tumefactas (0-44), VGP, VSG y/o PCR	≤ 1,6	> 1,6-2,4	> 2,4-3,7	> 3,7
DAS28 <sup>11</sup>	Fórmula que incluye el recuento de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas (excluye caderas, rodillas, tobillos y pies), VGP, VSG y/o PCR	≤ 2,6	> 2,6-3,1	> 3,1-5,1	> 5,1
RAPID3 <sup>14</sup>	Evaluación de función física según cuestionario (0-10) + EVA dolor paciente + VGP	< 3	3,1-6	6,1-12	> 12

CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; EVA: escala visual analógica; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; RAPID: Routine Assessment of Patient Index Data; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VGM: valoración global del médico; VGP: valoración global del paciente.

este periodo durante la cual la intervención terapéutica da lugar a los resultados óptimos.

El tratamiento de la AR ha evolucionado de forma espectacular en las últimas décadas debido fundamentalmente a la aparición de nuevos fármacos. Sin embargo, la terapia no farmacológica, como el ejercicio regular para mantener un buen estado muscular y cardiovascular continúa teniendo un papel relevante en el manejo de la AR ayudando a preservar el estado funcional de los pacientes<sup>41</sup>.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la AR se dividen en tres clases: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y FAME, entre los que se encuentran: los FAMEsc, los FAMEb y los FAMEsd. Estos dos últimos grupos de FAME se identifican bajo la denominación de terapia dirigida.

Los AINE proporcionan un alivio parcial del dolor (principal acción terapéutica) y de la rigidez que aparece tras el reposo articular. No ralentizan la progresión de la enfermedad, por lo tanto, deben utilizarse siempre junto con los FAME. Debemos de tener en cuenta sus toxicidad digestiva y renal, así como el riesgo asociado de desarrollo de eventos tromboembólicos, ya que los pacientes con AR tienen una mayor propensión a la aterosclerosis acelerada.

Los glucocorticoides son potentes supresores de la respuesta inflamatoria e incluso se ha postulado que disminuyen la progresión radiológica de la AR<sup>42</sup>. Sin embargo, sus efectos secundarios dependientes de la dosis y del tiempo de exposición son de sobra conocidos. Sigue habiendo controversia sobre cuándo y cómo deben utilizarse, pero se ha establecido que cuando hay indicación, se utilicen a la menor dosis ( $\leq 7,5$  mg/día de prednisona) y durante el menor tiempo posibles<sup>43</sup>. Generalmente se prescriben como terapia puente a la espera del efecto de los FAME. En la enfermedad grave refractaria con afectación visceral o vasculitis pueden utilizarse pulsos de metilprednisolona intravenosa (250-1.000 mg) diarios durante uno a tres días. Las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides (con acetónido de triamcinolona o betametasona) pueden ser útiles para suprimir la inflamación en articulaciones aisladas, resistentes al tratamiento sistémico. Generalmente producen un alivio rápido de la sintomatología y suelen ser seguras, aunque no se recomiendan más de tres a cuatro inyecciones al año por articulación.

Los FAME (tabla 5) son fármacos de acción lenta que necesitan entre semanas (de cuatro a ocho semanas) y meses (hasta seis en el caso de la hidroxilcloroquina) para mostrar efecto terapéutico, y que deben de iniciarse desde que se establece el diagnóstico de AR<sup>17</sup>.

#### FAMEsc

El metotrexato, su mecanismo de acción no es bien conocido. Es el fármaco de elección en primera línea, ya que es el FAMEsc con más probabilidades de inducir una respuesta a largo plazo<sup>17</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con metotrexato no presentan progresión radiográfica, sin embargo, 30% precisarán añadir un FAMEb al tratamiento<sup>44</sup>. En general es seguro, siendo la hepatotoxicidad y la mielosupresión los efectos adversos más graves.

La leflunomida es un profármaco con una amplia recirculación enterohepática lo que le confiere una persistencia muy prolongada en el organismo. Este compuesto ha demostrado una eficacia similar al metotrexato en el tratamiento de la AR en ensayos clínicos controlados<sup>45</sup>. Puede utilizarse en monoterapia o en combinación con metotrexato, ya que aunque en ficha técnica se desaconseja y puede aumentar la toxicidad hepática, esta combinación puede ser de utilidad en determinados pacientes<sup>46</sup>.

La sulfasalazina fue el primer FAME desarrollado específicamente para tratar la AR hace casi un siglo. Se desconoce su mecanismo de acción en la AR. Tiene una eficacia similar al metotrexato, sin embargo, su tolerancia intestinal es peor (sobre todo en

presentaciones sin cubierta entérica). En general es poco utilizado en nuestro medio para el manejo de la AR.

La hidroxilcloroquina es el fármaco con el perfil de efectividad más bajo de los FAMEsc en la AR. Por ello en monoterapia solo se utiliza en AR de baja actividad, en pacientes con poliartritis leves indiferenciadas o como parte de la triple terapia, un tratamiento que combina metotrexato, sulfasalazina e hidroxilcloroquina<sup>47</sup>. Requiere un control oftalmológico periódico.

#### FAMEb

Cuando no se consigue la remisión o una actividad baja de la AR con FAMEsc en tres a seis meses o cuando los pacientes presentan factores de mal pronóstico, está indicado iniciar el tratamiento con FAMEb<sup>17</sup>. Estos pueden administrarse de forma subcutánea o intravenosa (tabla 4).

Anti-TNF- $\alpha$ : todos son anticuerpos monoclonales completos o fragmentos (certolizumab pegol), excepto el etanercept que es una proteína de fusión. Desde el año 2014 están disponibles en nuestro país fármacos biosimilares de infliximab, adalimumab y etanercept, que han mostrado similar eficacia y seguridad que las moléculas innovadoras a las que imitan<sup>48</sup>. Los anti-TNF- $\alpha$  han mostrado mejor eficacia en el control de los síntomas y en la prevención del daño estructural en combinación con metotrexato o leflunomida que en monoterapia<sup>49</sup>.

Anti-IL6: el tocilizumab y el sarilumab están indicados en pacientes con AR con respuesta insuficiente a FAMEsc y/o agentes biológicos. Su eficacia clínica y radiológica es comparable a la de los anti-TNF- $\alpha$ , y han mostrado ser igual de eficaces en monoterapia que combinado con FAMEsc<sup>50</sup>. Por su mecanismo de acción producen un importante y rápido descenso de los reactantes inflamatorios. Tiene también efectos notables sobre los síntomas sistémicos y, en especial, sobre la anemia<sup>50</sup>.

Anti-CTL-4: el abatacept está indicado en la AR con fracaso a FAMEsc. Su eficacia es similar en monoterapia o combinado con metotrexato<sup>51</sup> y la presencia de ACPA se relaciona con una mejor respuesta terapéutica<sup>52</sup>. Abatacept es uno de los fármacos biológicos con mejor perfil de seguridad en cuanto a infecciones<sup>16</sup>.

AntiCD20: el rituximab y sus biosimilares se utiliza en pacientes con AR refractaria a FAMEsc y con fallo a al menos a un anti-TNF- $\alpha$ . Su efecto puede perdurar entre nueve a 12 meses después de su administración, aunque en ocasiones este se puede mantener hasta dos años tras su administración. Los anti-CD20 son más efectivos en pacientes con autoanticuerpos positivos (FR y/o ACPA)<sup>53</sup>. La respuesta es más lenta que con el resto de FAMEb y debe evaluarse entre las semanas 12-16 tras la infusión. Las administraciones repetidas de rituximab producen una hipogammaglobulinemia que puede predisponer a infecciones.

#### FAMEsd

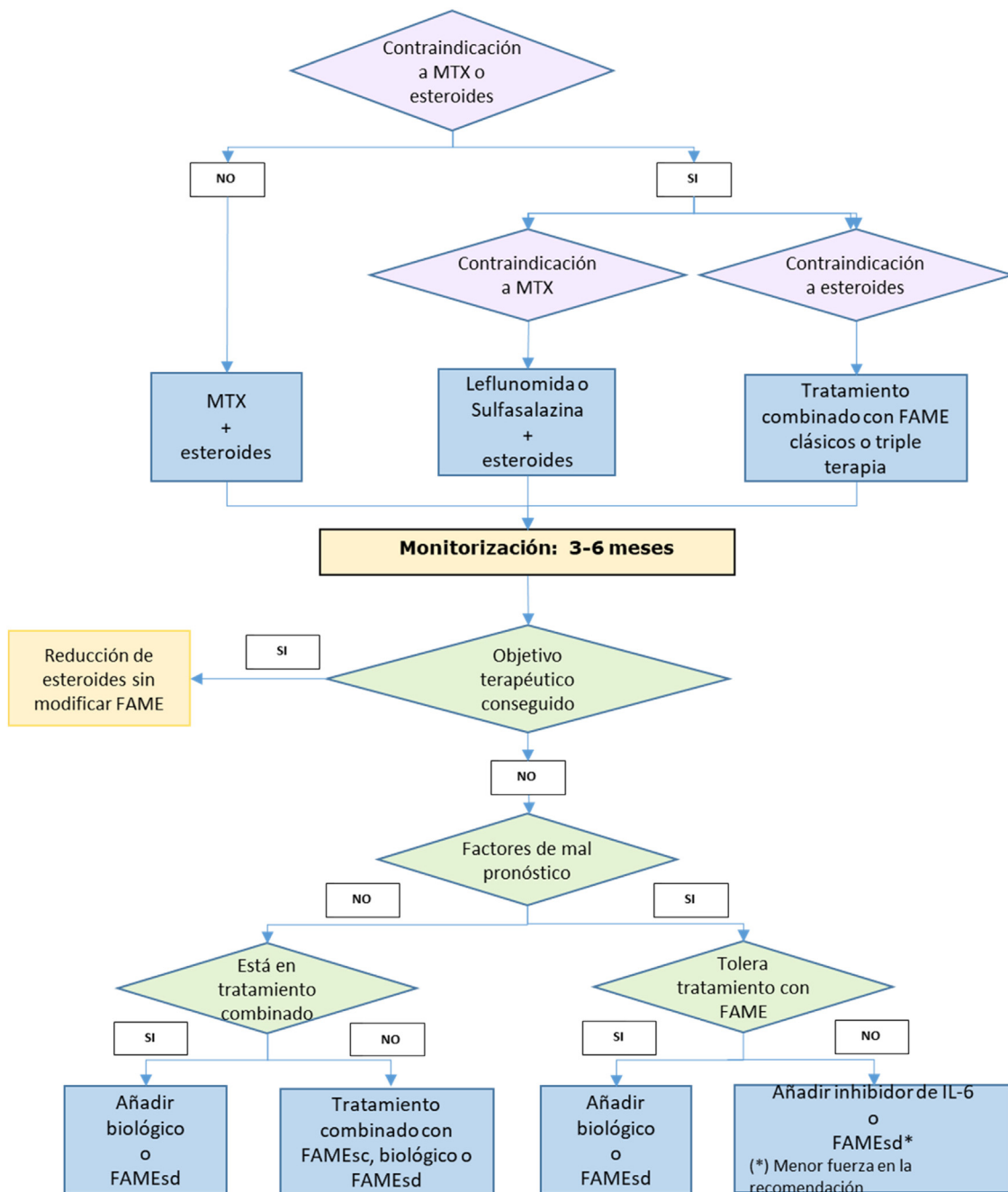
Las Janus cinasas son un grupo de cuatro proteínas intracelulares: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, que participan en la señalización diversos receptores de citoquinas y de factores de crecimiento. Su inhibición ha mostrado eficacia en el control de los síntomas, signos y progresión de la AR en monoterapia o asociado a metotrexato<sup>54</sup>. Al ser fármacos sintéticos gozan de la ventaja de la administración por vía oral y algunos permiten la optimización de la dosis. Recientemente los inhibidores de la JAK han sido sometidos a un seguimiento especial de seguridad para clarificar un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de tumores en los pacientes con AR, respecto a los anti-TNF- $\alpha$ <sup>55</sup>.

Las sociedades científicas han planteado estrategias similares de tratamiento para el manejo de la AR<sup>15-17</sup>. En la figura 1 se muestra la estrategia de tratamiento que propone la SER en la última guía para el manejo de la AR<sup>16</sup>. El uso de biosimilares se ha impuesto al

**Tabla 5**  
FAMEsc, FAMEb y FAMEsd con indicación para el tratamiento de la AR

Fármaco	Tipo	Dosis	EA y consideraciones
Metotrexato	Inhibidor de la dihidrofolato reductasa	10–25 mg/sem oral o s.c., aunque su biodisponibilidad aumenta 90% por vía s.c.	Las más habituales: intolerancia gastrointestinal, cefaleas, hipertransaminasemia, úlceras orales, alopecia reversible y las erupciones cutáneas. Mejoran con la asociación de ácido fólico (1 a 3 mg/día) o ácido fólico (15 mg 24 h después del metotrexato) sin disminuir la eficacia. EA más graves: mielosupresión y hepatotoxicidad Evitar si alteraciones hepáticas o abuso de alcohol o infecciones por el virus de la hepatitis. En insuficiencia renal y edad avanzada aumento riesgo de mielotoxicidad Es teratogénico, suspenderse al menos 3 meses antes de un embarazo planificado, en mujeres como en varones
Leflunomida	Inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa	10–20 mg/día v.o.	Más frecuentes: pérdida de peso, diarrea (puede ser grave y provocar hiponatremia), alopecia reversible, pancitopenia, hipertensión y neuropatía periférica. El EA más grave, la hepatotoxicidad. Evitar si abuso de alcohol o infección por virus hepatitis. Especial precaución junto con el metotrexato. Evitar administrar con fármacos que utilizan la vía del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (anticoagulantes, rifampicina...) Es teratogénico. Suspender al menos 3 meses antes de la concepción y se recomienda el lavado con colestiramina (8 g cada 8 h durante 11 días)
Sulfasalazina	Derivado de la mesalazina	2–3 g/día v.o.	Más frecuentes gastrointestinales (en España, su formulación no incluye cubierta entérica). Los EA más graves: leucopenia, granulocitopenia, y hepatotoxicidad
Hidroxicloroquina	Antimalárico	200–400 mg/día (máximo 5 mg/kg/día)	Más frecuentes son los gastrointestinales. Pueden producir toxicidad ocular por acúmulo en la retina. Se recomienda control oftalmológico periódico
Anti-TNF- $\alpha$	Inhibidores del TNF- $\alpha$ Se unen a los receptores del TNF o a la molécula soluble, bloqueando su efecto	-Adalimumab: 40 mg/s.c./2 sem -Etanercept: 50 mg/s.c./sem -Certolizumab pegol: 400 mg semanas 0,2 y 4; luego 200 mg/s.c./2 sem -Golimumab: 50 mg/s.c./4 sem -Infliximab: 3 mg/kg/i.v. sem 0,2,6 y luego cada 8 sem En el momento actual hay disponibles biosimilares de adalimumab, etanercept e infliximab	Infecciones de vías respiratorias altas y urinarias, y aumento de riesgo de infecciones oportunistas Reactivación de tuberculosis latente ( <i>screening</i> y profilaxis primaria en caso de Quantiferon o Mantoux positivo con Rx tórax normal) o infección por VHB o VHC (en caso de presentar infección hay que tratarla) Pueden producir reacción en el lugar de inyección, psoriasis paradójica, toxicidad cutánea, hepatotoxicidad, enfermedades desmielinizantes Contraindicado el uso de vacunas de virus vivos Todos atraviesan la barrera placentaria excepto el certolizumab pegol, que se puede administrar según ficha técnica en el embarazo
Anti-IL6	Ac monoclonales que se unen a los receptores de IL-6 (r-IL6) tanto solubles como de membrana, inhibiendo su señalización	Tocilizumab: 162 mg/s.c./ sem o 8 mg/kg/i.v. cada 4 semanas Sarilumab: 200 mg/s.c./2 sem Aún no hay biosimilares comercializados	Más frecuentes: infecciones y alteraciones analíticas (dislipemia, neutropenia, trombopenia y elevación de transaminasas). En pacientes con antecedentes de diverticulosis riesgo de perforación intestinal
AntiCTL-4	Modulador selectivo de la coestimulación de los linfocitos T. Se une a CD80 y CD86 de la CPA y bloquea su interacción con el CD28 en el linfocito T, inhibiendo la segunda señal necesaria para la activación celular	Abatacept (2 vías de administración) -10 mg/kg/i.v. las semanas 0,2 y 4 y luego cada 4 semanas -125 mg/s.c./sem  Aún no hay biosimilares comercializados	Infecciones de vías respiratorias superiores y del tracto urinario Reactivación de tuberculosis o hepatitis latente Alteraciones hematológicas, reacciones cutáneas Se considera el más seguro en cuanto a las infecciones
Anti-CD20	Ac monoclonal quimérico humano-murino dirigido contra la molécula de superficie CD20 presente en el linfocito B. Produce una depleción de linfocitos B	Rituximab: 1 g i.v. las semanas 0 y 2 Posteriormente administrar cada 6–8–12 meses  Hay varios biosimilares disponibles	Los EA más frecuentes: reacciones infusionales, infecciones del tracto urinario o vías respiratorias. Su administración repetida provoca una reducción de Ig que predispone a infecciones oportunistas
Jakinibs	Inhiben de forma selectiva la actividad de una o más de las enzimas de la familia Janus cinasa, inhibiendo la vía de señalización JAK-STAT en los linfocitos. Los de primera generación inhiben más JAK (se considera el tofacitinib un pan-JAK, el baricitinib inhibe JAK1 y JAK2, upadacitinib/filgotinib inhiben el JAK1)	Tofacitinib: 5 mg/v.o./12 h Baricitinib: 2–4 mg/v.o./24 h Upadacitinib: 15 mg/v.o./24 h Filgotinib: 100–200 mg/v.o./24 h	Más frecuentes infecciones de vías respiratorias altas o del tracto urinario Incremento en la incidencia de herpes zóster Está recomendado evitar su uso en $\geq 65$ años con riesgo cardiovascular aumentado (fumadores, con antecedentes de eventos cardíacos o trombóticos, con aumento de colesterol, con manifestaciones extraarticulares de la AR) y pacientes con riesgo elevado de tumores.

Ac: anticuerpos; CPA: célula presentadora de antígenos; EA: efectos adversos; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; enf: enfermedades; FAME: fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad; FAMEsc: FAME sintético clásico; FAMEb: FAME biológico; FAMEsd: FAME sintético dirigido; g: gramos; Ig: inmunoglobulinas; IL-6: interleuquina-6; i.v.: intravenoso; JAK: Janus cinasa; kg: kilogramos; mg: miligramo; Rx: radiografía; s.c.: subcutáneo; sem: semana; TNF: factor de necrosis tumoral; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; v.o.: vía oral.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide según la Sociedad Española de Reumatología<sup>16</sup>. FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEsc: FAME sintético clásico; FAMEsd: FAME sintético dirigido; MTX: metotrexato.

de biológicos innovadores en pacientes «naive» por cuestiones farmacoeconómicas, lo que sin duda está ayudando al sostenimiento del sistema sanitario.

### Pronóstico de la artritis reumatoide

Los cambios en la farmacoterapia y en el enfoque del tratamiento han mejorado los resultados clínicos de los pacientes con AR en los últimos 25 años<sup>56</sup>. La disponibilidad de agentes biológicos desde finales de la década de los 90, una estrategia de tratamiento más agresiva en pacientes con un diagnóstico más precoz junto al uso generalizado de metotrexato, han mejorado la mortalidad temprana en los pacientes con AR<sup>57</sup>. Estas mejoras han disminuido la

necesidad de cirugía articular<sup>58</sup> y reducido la discapacidad de los pacientes con AR<sup>59</sup>.

Factores como la limitación funcional, la presencia de daño estructural (erosiones), la positividad del FR o de los ACPA y las manifestaciones extraarticulares se han asociado a un peor pronóstico en pacientes con AR<sup>5,6</sup>.

### Complicaciones de la artritis reumatoide a largo plazo

Las enfermedades coexistentes que tienen el mayor efecto sobre la morbilidad y la mortalidad en la AR son las infecciones (especialmente la pulmonar), la enfermedad pulmonar intersticial, la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular<sup>3,4</sup>. Su manejo es complejo y existen guías actualizadas que abordan su manejo<sup>60</sup>.



Todos los pacientes con AR deben vacunarse anualmente contra la gripe y recibir la vacuna neumocócica a intervalos adecuados. Deben evitarse las vacunas vivas en los pacientes que estén recibiendo fármacos inmunosupresores. Tanto los médicos como sus pacientes con AR deben estar atentos para evitar las infecciones y tratarlas de forma temprana y agresiva. Es fundamental interrumpir el tratamiento inmunosupresor temporalmente durante las mismas.

Entre 10 y 50% de los pacientes con AR padecen una afectación intersticial pulmonar. Los factores de riesgo son: AR agresiva, sexo masculino, edad avanzada, obesidad, tabaquismo y ACPA positivos. Los síntomas suelen incluir disnea y tos no productiva de aparición insidiosa. Su manejo requiere el uso de glucocorticoides a dosis altas e inmunosupresores.

La incidencia de la osteoporosis se duplica en los pacientes con AR, por lo que deben realizarse estudios de densidad ósea en todos los pacientes, especialmente en aquellos que vayan a recibir glucocorticoides o tengan algún otro factor de riesgo, para iniciar tratamiento antirresortivo.

Las enfermedades cardiovasculares representan la mayor parte del exceso de mortalidad asociado a la AR. Por lo que los factores de riesgo de aterosclerosis modificables deben buscarse y tratarse de forma agresiva. En particular, es esencial el abandono del hábito tabáquico, ya que también se ha asociado a una mayor gravedad de la artritis.

## Consideraciones éticas

Este documento no ha requerido el uso de humanos por lo que no le aplican consideraciones éticas.

## Financiación

Este trabajo ha contado con el apoyo financiero de la Asociación para la ayuda a la investigación en Reumatología del Hospital Universitario de Canarias (REUNINVES); y del Instituto de Salud Carlos III PI21/00406 a F. D.-G.

## Conflicto de Intereses

Los autores declaran los siguientes conflictos de interés:

Federico Díaz-González ha recibido pagos por asesoría de: Abbvie, Lilly, Pfizer, Galápagos, por ponencias de: Janssen, Galápagos, Abbvie, Novartis y ayuda financiera para proyectos de investigación de: Janssen, Novartis y Abbvie.

Maria V. Hernández-Hernández ha recibido pagos por asesoría de: UCB; y por ponencias de: Janssen, Galápagos, Abbvie, BMS, UCB, Novartis, Lilly, Roche y Grünenthal.

## Bibliografía

- Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
- Wouters F, Maurits MP, van Boheemen L, Verstappen M, Mankia K, Matthijssen XME, et al. Determining in which pre-arthritis stage HLA-shared epitope alleles and smoking exert their effect on the development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:48–55.
- van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tjhuis CJ, Nurmohamed MT, van den Bos GA, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37:487–93.
- Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:350–7.
- Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:246–53.
- Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120–6.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2:212–6.
- Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152:456–64.
- Zintzaras E, Papatheasiou AA, Ziogas DC, Voulgarelis M. The reporting quality of studies investigating the diagnostic accuracy of anti-CCP antibody in rheumatoid arthritis and its impact on diagnostic estimates. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:113.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
- Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:954–60.
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:S100–8.
- 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;49:916–20.
- Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol.* 2008;35:2136–47.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1–26.
- Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología, 2018 [consultado 4 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Clinica-CL%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:3–18.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1576–82.
- Silva-Fernandez L, Macia-Villa C, Seoane-Mato D, Cortes-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 2020;10:21551.
- Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* 1993;32:903–7.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1205–13.
- Karlson EW, Chibnik LB, Kraft P, Cui J, Keenan BT, Ding B, et al. Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1077–85.
- Viatte S, Massey J, Bowes J, Duffus K, arc OC, Eyre S, et al. Replication of Associations of Genetic Loci Outside the HLA Region With Susceptibility to Anti-Cyclic Citrullinated Peptide–Negative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1603–13.
- Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70–81.
- Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:606–20.
- Rodríguez-Lozano B, González-Feblés J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M, et al. Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:27.
- Alpizar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1254–63.
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46:183–96.
- Delgado-Arévalo C, Calvet-Mirabent M, Triguero-Martínez A, Vázquez de Luis E, Benguria-Filippini A, Largo R, et al. NLR4-mediated activation of CD1c + DC contributes to perpetuation of synovitis in rheumatoid arthritis. *JCI Insight.* 2022;7:e152886.
- Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* 2015;27:55–62.
- Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol.* 2019;29:258–67.

33. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R949–58.
34. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2423–7.
35. Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. Clinical features of rheumatoid arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Kozetky GA, McInnes IB, O'Dell JR, editores. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1167–86.
36. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2016;83:625–30.
37. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:114–23.
38. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
39. Carstensen SMD, Terslev L, Jensen MP, Ostergaard M. Future use of musculoskeletal ultrasonography and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:264–72.
40. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open.* 2019;5:e000870.
41. Hernandez-Hernandez MV, Diaz-Gonzalez F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin.* 2017;13:214–20.
42. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group.* *N Engl J Med.* 1995;333:142–6.
43. Buttgerit F, Kvien TK. Controversies in rheumatology: maintenance therapy with low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62:35–41.
44. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063–74.
45. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2003;30:1182–90.
46. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:726–33.
47. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353:1568–73.
48. Graudal N, Kaas-Hansen BS, Guski L, Hubeck-Graudal T, Welton NJ, Jurgens G. Different Original and Biosimilar TNF Inhibitors Similarly Reduce Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis-A Network Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4350.
49. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1473–8.
50. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77:1865–79.
51. Pascart T, Philippe P, Drumez E, Deprez X, Cortet B, Duhamel A, et al. Abatacept Monotherapy Versus Abatacept Plus Methotrexate for Treatment-Refractory Rheumatoid Arthritis. *Am J Ther.* 2019;26:e358–63.
52. Alemao E, Postema R, Elbez Y, Mamane C, Finckh A. Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies is associated with better treatment response to abatacept but not to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:455–66.
53. Fabris M, De Vita S, Blasone N, Visentini D, Pezzarini E, Pontarini E, et al. Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Auto Immun Highlights.* 2010;1:87–94.
54. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qj CZ, Song Y, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37:2356–72.
55. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386:316–26.
56. Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, Burgers LE, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:867–73.
57. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173–7.
58. 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;54:666–71.
59. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:36–41.
60. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1108–23.