

Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide

Rheumatoid Arthritis Activity and Treatment

Cynthia Yesenia Urbina Aucancela^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0786-0217>

Geyla Yomar Carrera Montero¹ <https://orcid.org/0000-0002-3208-0987>

Omar Santiago Quintana Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1640-2904>

Lucia Nataly Guama Bonilla¹ <https://orcid.org/0000-0001-7402-023X>

¹Hospital Provincial Alfredo Noboa Montenegro. Guaranda, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ucynthia94@yahoo.es

RESUMEN

El diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide temprana en el curso de la enfermedad proporcionan alivio de los síntomas y también previene el daño estructural a largo plazo y el deterioro funcional, con una mejora concomitante en la calidad de vida. El propósito de este estudio es exponer algunos enfoques de la artritis reumatoide en cuanto al tratamiento y comportamiento de la actividad de la enfermedad. El reconocimiento de los pacientes de que su enfermedad progresa rápidamente es fundamental para identificar candidatos en los cuales la terapia intensiva puede tener el mayor impacto, en términos de prevenir la progresión de la enfermedad. Los datos acumulados muestran que las estrategias de tratamiento intensivo con agentes biológicos, especialmente los inhibidores del factor de necrosis tumoral, son más eficaces que la monoterapia secuencial o la terapia de combinación progresiva. Estos muestran una eficacia sustancial en combinación con el metotrexato, ya que proporcionan beneficios y mejoras rápidas y sustanciales a los pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide; curso de la enfermedad; tratamiento; comportamiento de la actividad.

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis early in the course of the disease provides relief of symptoms and also prevents long-term structural damage and functional deterioration, with a concomitant improvement in quality of life. To expose approaches to rheumatoid arthritis in terms of the treatment and behavior of the activity of said disease. Recognition of patients with rapidly progressing disease is essential to identify candidates in whom intensive therapy can have the greatest impact, in terms of preventing disease progression. The accumulated data shows that intensive treatment strategies with biological agents, especially TNF inhibitors, are more effective than sequential monotherapy or progressive combination therapy. These show substantial efficacy in combination with methotrexate, providing rapid and substantial benefits and improvements in patient outcomes.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease course; treatment; activity behavior.

Recibido: 26/07/2020

Aprobado: 22/09/2020

Introducción

Para evaluar el éxito de cualquier paradigma de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), es fundamental definir los objetivos óptimos de tratamiento y determinar cómo se puede medir el logro.

La inflamación no tratada produce daño tisular, y cuanto más tiempo se deja sin tratar la AR, mayor es la extensión del daño.⁽¹⁾ Como la mayor parte del daño articular es en gran medida irreversible, el daño persistente inevitablemente resultará en una mayor discapacidad. Los objetivos del tratamiento en la AR, por lo tanto, comprenden la prevención o el control del daño articular; la prevención de la progresión de la enfermedad; la prevención de la pérdida de la función articular; una disminución de los síntomas (por ejemplo, dolor y rigidez) y el logro de la remisión o baja actividad de la enfermedad; mejora en la calidad de vida (QoL) y el mantenimiento del estilo de vida; el logro de la remisión libre de drogas; y el control rápido de la inflamación subyacente.^(2,3)

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de la AR en el curso de la enfermedad proporcionan alivio de los síntomas y también previenen el daño estructural a largo plazo

y el deterioro funcional, con una mejora concomitante en la calidad de vida y el mantenimiento de las actividades cotidianas de la vida diaria.

Considerando el concepto aceptado de tratamiento temprano en el curso de la enfermedad, puede existir una ventana de oportunidad por la cual la intervención terapéutica podría tener un impacto desproporcionado en el resultado, que puede resultar en la inducción de la remisión y el mantenimiento de la respuesta después de la interrupción del tratamiento. El objetivo final del tratamiento es lograr la remisión libre de drogas.

Anteriormente, a pesar de que la remisión libre de drogas es el resultado ideal de la terapia, la remisión en pacientes con AR se consideraba rara e impredecible al comienzo de la enfermedad. Sin embargo, los datos de 5 años del estudio Behandel-Strategieën (BeSt) indican que el 19 % de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado inicial con metotrexato (MTX) e infliximab lograron una remisión libre de drogas,⁽⁴⁾ lo que enfatiza que ese control rápido de la inflamación es crítica.

El presente trabajo está encaminado, fundamentalmente, a exponer algunos enfoques de la AR en cuanto al tratamiento y el comportamiento de la actividad de la enfermedad. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de la que se tomaron los elementos generales sobre el tema.

Desarrollo

Actividad de la enfermedad

La respuesta de fase aguda, una reacción inespecífica a la inflamación, se caracteriza por un aumento en la síntesis de ciertas proteínas plasmáticas por el hígado, incluida la proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina y la antitripsina α 15. La medición de las alteraciones en las proteínas de fase aguda es una forma indirecta de determinar la presencia y gravedad de inflamación. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y el nivel de PCR son las medidas más utilizadas para determinar la inflamación en la AR.⁽⁵⁾

El aumento de los niveles de PCR se asocia con una disminución de la capacidad funcional y con una mayor actividad de la enfermedad, lo que se considera un marcador de inflamación más específico que la VSG y también sirve como un predictor del estado funcional y daño articular.⁽⁶⁾ Además, la PCR se correlaciona con la respuesta al tratamiento a medida que los niveles de PCR disminuyen o se normalizan en pacientes con AR después de un tratamiento eficaz. Aunque el PCR es el marcador aceptado de

inflamación, el ESR puede proporcionar información adicional útil, particularmente sobre la gravedad de la enfermedad; por lo tanto, los análisis de rutina tanto de la PCR como de la VSG pueden ser beneficiosos.⁽⁶⁾

En términos de remisión, las definiciones que se pueden emplear comprenden los criterios preliminares de remisión de la American Rheumatism Association y los puntos de corte definidos para el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS), el puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS 28), el índice de actividad de la enfermedad clínica y el índice de actividad de la enfermedad simplificado.⁽⁷⁾

El uso del DAS para evaluar la actividad de la enfermedad en la AR ha sido ampliamente validado, y la práctica clínica actual se guía por el monitoreo del DAS. Esta herramienta DAS se desarrolló hace décadas cuando los medicamentos y los objetivos del tratamiento eran diferentes. Algunos sugieren que los criterios de remisión DAS 28 no son lo suficientemente estrictos, y que los puntos de corte para la actividad de la enfermedad baja, moderada o alta y la remisión pueden necesitar ser más bajos en el futuro debido a una terapia de AR más agresiva.⁽⁸⁾

Además, un grupo español recientemente agregó al cuerpo de evidencia que apoya el uso de ultrasonido para cuantificar la inflamación en la AR.⁽⁹⁾ La ecografía con Doppler potente se puede considerar una extensión del examen clínico porque proporciona una visualización directa y una evaluación de la sinovitis, que puede considerarse un sustituto de la actividad de la enfermedad. Estos investigadores examinaron 42 articulaciones en cada uno de los 97 pacientes en remisión, y compararon los resultados del ultrasonido con los resultados del DAS 28 y el índice de actividad de la enfermedad simplificado en los mismos pacientes.

Curiosamente, 92 de 97 pacientes (95 %) supuestamente en remisión mostraron hipertrofia sinovial. Descubrieron que el índice de actividad de la enfermedad simplificado era superior al DAS 28 para determinar la ausencia de actividad inflamatoria y, por lo tanto, para determinar la remisión.⁽⁹⁾

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) están preparando una nueva definición de remisión, además de recomendaciones actualizadas. Ambas organizaciones alientan a los investigadores a buscar un consenso sobre una definición uniforme que pueda incluir modalidades de imágenes.⁽⁷⁾

La inflamación persistente en la AR conduce a la destrucción del cartílago y el hueso. La inflamación y posterior progresión ratificada por radiografía puede conducir a la discapacidad en la AR.

Aunque el grado de discapacidad varía entre los pacientes, está claro que una proporción de los pacientes tiene una enfermedad que progresa de manera particularmente rápida. En este subconjunto de pacientes, el control rápido de la inflamación es aún más importante para evitar la acumulación de daño permanente. La clave para el control de la enfermedad a largo plazo es, por lo tanto, lograr un control rápido y sustancial de la inflamación.

La progresión de la enfermedad es específica del paciente. Hace tiempo que se reconoce que la progresión de la AR es heterogénea, lo que significa que existe una gran variabilidad en la progresión y la actividad de la enfermedad entre los pacientes.

El reconocimiento de los pacientes con enfermedad que progresa rápidamente es fundamental para identificar candidatos en quienes la terapia intensiva puede tener el mayor impacto para prevenir la progresión de la enfermedad y mantener la función. Existen marcadores biológicos que pueden ser útiles para predecir pacientes con riesgo de enfermedad activa y progresiva. Los marcadores como PCR y ESR se usan ampliamente para medir el nivel o grado de la inflamación en pacientes con AR.⁽¹⁰⁾

El sistema de puntuación de la artritis simétrica inflamatoria persistente (PISA) se ha utilizado en ensayos clínicos para establecer pacientes con mal pronóstico que probablemente tengan AR progresiva rápida.⁽¹¹⁾ Se otorga un punto por cada factor positivo: factor reumatoide, por posesión del epítipo compartido (HLA-DR1 / DR4 / DR10), para un nivel de PCR > 20 mg/L, para el sexo femenino y para un puntaje bruto del Cuestionario de evaluación de salud > 4; y se otorgan dos puntos por un puntaje bruto del Cuestionario de evaluación de salud > 11. Un puntaje PISA ≥ 3 indica un mal pronóstico.⁽¹¹⁾

Aunque esta prueba se usa en ensayos clínicos para identificar pacientes con mal pronóstico, no está claro por qué el sistema PISA no es útil para la práctica clínica de rutina, aparte del epítipo compartido con todas las otras medidas que se usan de manera rutinaria.⁽¹²⁾

En la práctica clínica habitual, se ha demostrado que varios factores ayudan a predecir qué pacientes están en riesgo de progresión radiográfica.⁽¹³⁾ Estos marcadores biológicos e indicadores clínicos abarcan un nivel elevado de VSG y PCR, evidencia de erosión, número de articulaciones inflamadas, puntaje alto de DAS y capacidad funcional mediante la Evaluación de salud.

Los autoanticuerpos, como el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos, también son predictores importantes del resultado en la AR.

Los pacientes con enfermedad que progresa rápidamente requieren un control inmediato e intensivo de la inflamación para detener la enfermedad. Por lo tanto, la identificación de estos pacientes es importante, ya que ofrece una mayor oportunidad para cambiar el curso de la enfermedad.

Tratamientos

Los paradigmas de tratamiento tradicionales en la AR se basan en uno de dos enfoques: monoterapia secuencial o terapia de combinación gradual.⁽¹⁴⁾ En la monoterapia secuencial, el tratamiento se inicia con la monoterapia tradicional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), como el metotrexato. Si hay respuesta insuficiente o nula, los pacientes se cambian a monoterapia con otro DMARD tradicional, como la sulfasalazina.⁽²⁾

Este enfoque terapéutico puede repetirse varias veces hasta que la terapia combinada con un DMARD más un agente biológico, o con un corticosteroide, se introduzca como último recurso.

En el enfoque progresivo, las terapias con la menor toxicidad se utilizan temprano, y se agregan terapias más intensivas debido a la falta de respuesta o toxicidad. Los pacientes pueden beneficiarse de la consulta con terapeutas físicos u ocupacionales, trabajadores sociales o pacientes educadores. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o los esteroides sistémicos locales en dosis bajas pueden considerarse para el control de los síntomas.

El ACR recomienda comenzar el tratamiento con un DMARD dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico, mientras que la EULAR recomienda que el tratamiento con DMARD comience lo antes posible.⁽²⁾ Los DMARD pueden modificarse o agregarse en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento (es decir, enfermedad activa en curso después de 3 meses de terapia máxima). Los pacientes que continúan teniendo una respuesta subóptima pueden avanzar para recibir ensayos adicionales de DMARD, ya sea que se usen solos o en combinación, o pueden recibir tratamiento con agentes biológicos.⁽²⁾

En la práctica, la frecuencia de las visitas de pacientes con un reumatólogo a menudo está determinada por el tipo de enfermedad.

Los pacientes con enfermedad que progresa rápidamente tienen prioridad para la revisión temprana y se atienden con mayor frecuencia. Una encuesta paneuropea de reumatólogos (n = 457) estableció cómo los reumatólogos identifican y tratan tipos particulares de pacientes en la práctica diaria.⁽¹⁵⁾ El 40 % de los encuestados informaron que ven a pacientes con enfermedad que progresa rápidamente mensualmente, mientras que solo el 3 % ven a pacientes con enfermedad estable en ese mismo periodo. Esta necesidad percibida de evaluación de este grupo permite a los reumatólogos lograr mejor los objetivos del tratamiento a través de la identificación de estos pacientes y el uso de paradigmas de tratamiento intensivo temprano como los productos biológicos.⁽¹⁵⁾

Los tratamientos tradicionales pueden ser subóptimos para pacientes con AR, porque estas terapias no cubren completamente la inflamación subyacente que impulsa la progresión de la enfermedad. En particular, la respuesta a la monoterapia con DMARD es con frecuencia subóptima, y los pacientes con AR grave tratados con metotrexato a menudo exhiben solo una mejora parcial.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, una proporción significativa de pacientes puede alcanzar un estado de muy baja actividad de la enfermedad o remisión con los FARME.⁽¹⁷⁾ Independientemente de los estudios que muestran que la terapia de combinación con DMARD es más eficaz que la monoterapia, el tratamiento con un solo fármaco sigue siendo el enfoque de tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes.⁽¹⁸⁾ Los DMARD tienen un inicio de acción relativamente lento (1 a 6 meses) y pueden tener un perfil de efectos secundarios menos favorable que otras terapias⁽¹⁸⁾ De hecho, la toxicidad es la razón más común para suspender el tratamiento con metotrexato.⁽¹⁹⁾ Además, los DMARD convencionales, incluso cuando se usan intensivamente, podrían ser menos eficaces para reducir la progresión radiográfica que los inhibidores de TNF.⁽²⁰⁾

Para cumplir con los objetivos del tratamiento de la AR de prevenir y controlar el daño articular, prevenir la progresión de la enfermedad y la pérdida de la función articular, y mejorar la calidad de vida de los pacientes, la inflamación subyacente de la AR debe suprimirse y controlarse rápidamente.⁽¹⁸⁾

Los agentes biológicos permiten abordar las necesidades insatisfechas solo con DMARD, incluido el estándar de oro actual (metotrexato), pero no controlan la gravedad de la enfermedad, previenen el daño óseo y del cartílago ni mantienen la calidad de vida en una proporción considerable de pacientes con AR.⁽²¹⁾ El tratamiento ideal y más eficaz debe proporcionar una supresión rápida y sostenida de la inflamación, lo que resulta en el mantenimiento de la función y la prevención del daño articular.

En pacientes con AR bien establecida, se ha demostrado que los agentes biológicos mejoran eficazmente los resultados clínicos, funcionales y radiográficos, y retrasan la progresión radiográfica. Sin embargo, tanto el ACR como el EULAR limitan actualmente las recomendaciones para la adición de un producto biológico a pacientes con alta actividad de la enfermedad y mal pronóstico en los que no se logró el objetivo del tratamiento con DMARD, y a pacientes sin tratamiento previo con DMARD con marcadores de pronóstico pobres.⁽²²⁾ Como ocurre con cualquier medicamento, los agentes biológicos no logran una respuesta óptima en todos los pacientes, y la respuesta puede disminuir con el tiempo en algunos pacientes.

Otras formas de tratamiento están encausadas a controlar la inflamación subyacente para prevenir la discapacidad y detener la progresión de la enfermedad. Las primeras pautas de ACR para el tratamiento de la AR se desarrollaron en 1996 y posteriormente se actualizaron en el 2002 y el 2008.⁽²³⁾ Una vez que se completan los pasos iniciales en el manejo de la AR —establecer el diagnóstico, realizar una evaluación inicial y estimar el pronóstico—, se debe avanzar para considerar la estrategia de tratamiento óptima para el paciente.⁽²⁾

El nuevo paradigma de tratamiento reconoce la posible ventana de oportunidad para la intervención terapéutica en la enfermedad temprana. La intervención terapéutica temprana en la AR reduce la discapacidad a largo plazo y el daño articular; por lo tanto, el uso de la terapia más eficaz es apropiado en el tratamiento temprano. Algunos estudios han evaluado la eficacia de los inhibidores de TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) en la AR temprana.⁽²⁴⁾

En el estudio de combinación a doble ciegas de metotrexato y etanercept en la artritis reumatoidea temprana activa, los pacientes con AR temprana (duración de la enfermedad, de 3 a 24 meses) fueron aleatorizados para recibir terapia combinada metotrexato más etanercept (50 mg/kg) o monoterapia con metotrexato.⁽²⁴⁾ A las 52 semanas, el 50 % (IC: 95 %; 44 al 56 %) de los pacientes en el grupo de tratamiento combinado lograron la remisión clínica (DAS 28 < 2,6) con pocas articulaciones inflamadas o sensibles, en comparación con el 28 % (IC: 95%, 23 a 33 %) de pacientes en monoterapia con metotrexato.

Además, el 80 % (IC 95 %; 75 a 85 %) de los pacientes en el grupo de tratamiento combinado y el 59 % (IC 95 %; 53 a 65 %) de los pacientes en el grupo metotrexato logró detener la progresión radiográfica (cambio total de puntaje Sharp modificado $\leq 0,5$). Estos resultados sugieren que, además de lograr una mejora inmediata en la discapacidad, la

discapacidad a largo plazo puede prevenirse inhibiendo la progresión radiográfica. El estudio también sugiere que la remisión es una meta alcanzable en pacientes con AR grave temprana dentro del primer año de tratamiento con etanercept más metotrexato.⁽²⁴⁾

El estudio PREMIER fue un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciegas, que comparó la eficacia de adalimumab (40 mg/kg) más la terapia de combinación metotrexato *versus* la monoterapia con metotrexato o la monoterapia con adalimumab en pacientes con AR temprana (duración de la enfermedad < 3 años).⁽²⁵⁾ La terapia combinada fue superior a la adalimumab y a la monoterapia con metotrexato en todos los resultados del estudio. Al año, el 43 % de los pacientes que recibieron terapia combinada alcanzaron la remisión clínica (DAS 28 < 2,6), en comparación con el 23 % y el 21 % de los pacientes que recibieron monoterapia con adalimumab y monoterapia con metotrexato, respectivamente ($P < 0,001$ para ambas comparaciones).⁽²⁵⁾ Después del segundo año de tratamiento, casi la mitad (49 %) de los pacientes que recibieron terapia combinada alcanzaron la remisión clínica, en comparación con solo el 25 % de los pacientes que recibieron monoterapia con adalimumab y el 25 % de los pacientes que recibieron monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). Los pacientes que recibieron terapia combinada demostraron un aumento promedio en la puntuación total de Sharp de 1,3 unidades de Sharp, en comparación con 3,0 unidades en quienes recibieron monoterapia con adalimumab ($p = 0,002$) y 5,7 unidades en los que recibieron monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) al año.

Después de 2 años de tratamiento, los pacientes que recibieron terapia combinada continuaron teniendo una progresión radiográfica significativamente menor (cambio promedio 1,9 unidades de Sharp) en comparación con los que recibieron monoterapia con adalimumab (5,5 unidades) o monoterapia con metotrexato (10,4 unidades) ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

El estudio demuestra la superioridad de la terapia combinada con adalimumab y metotrexato sobre la monoterapia con adalimumab o la monoterapia con metotrexato con respecto a lograr la remisión clínica y detener la progresión de la enfermedad en pacientes con AR temprana y agresiva.⁽²⁵⁾

En otro estudio a doble ciegas, 20 pacientes con AR temprana no tratados previamente (< 12 meses de síntomas) de mal pronóstico (sistema de puntuación PISA) recibieron terapia combinada metotrexato más infliximab (3 mg/kg) o monoterapia con metotrexato durante 12 meses.⁽²⁶⁾ El tratamiento se interrumpió después de 12 meses y los pacientes fueron seguidos durante 12 meses adicionales. Se encontró que el tratamiento con infliximab más

metotrexato reduce la evidencia de sinovitis y daño articular en comparación con metotrexato solo en la resonancia magnética.

Las puntuaciones de la sinovitis por resonancia magnética disminuyeron de 5,5 al inicio del estudio a 3,4 en la semana 14 en el grupo de infliximab, en comparación con una reducción de 6,2 a 5,9 en el grupo de metotrexato solo ($p < 0,05$). La diferencia se mantuvo después de 12 meses de tratamiento (3,8 vs. 6,6, respectivamente; $p < 0,05$). En el grupo de infliximab, las mejoras rápidas en la función física se mantuvieron durante el periodo de tratamiento de 12 meses. La actividad de la enfermedad se mantuvo por debajo de los niveles de remisión en el 70 % de los pacientes 12 meses después de la retirada de la terapia. Beneficios similares se observaron en la calidad de vida. Estos resultados sugieren que el control rápido de la inflamación demostrada por resonancia magnética y el infliximab confiere beneficios funcionales a largo plazo y calidad de vida.^(26,27)

Conclusiones

La inflamación subyacente que es crítica para la progresión de la enfermedad en enfermedades inflamatorias crónicas como la AR no se trata completamente con las terapias tradicionales. Como la monoterapia convencional no biológica es el primer tratamiento ofrecido a la mayoría de los pacientes, está claro que están subóptimamente o no reciben tratamiento suficiente para la AR.

Los objetivos importantes del tratamiento en pacientes con AR incluyen lograr la remisión, la prevención y el control del daño articular, evitar una mayor progresión de la enfermedad, la pérdida de la función articular y mejorar la calidad de vida. Para enfrentar estos desafíos, la inflamación subyacente de la AR debe ser rápidamente suprimida y controlada.

Los datos acumulados muestran que las estrategias de tratamiento intensivo con agentes biológicos, especialmente los inhibidores del TNF (es decir, infliximab), son más eficaces que la monoterapia secuencial o la terapia de combinación progresiva y deben adoptarse temprano en el curso de la AR. Los inhibidores de TNF muestran una eficacia sustancial en combinación con el metotrexato, ya que proporcionan beneficios y mejoras rápidas y sustanciales en los resultados del paciente.

Además de la importancia de comprender el perfil de eficacia y seguridad de un medicamento, en particular en la AR, reconocer el paradigma de tratamiento óptimo en el que ese medicamento encaja es igualmente esencial. Los tiempos están pasando y tanto la

comprensión de los procesos de la enfermedad como la disponibilidad de nuevas terapias también llevan a cambiar la práctica.

En la práctica diaria, ahora hay formas de identificar a los pacientes que están en riesgo de una progresión más rápida de la enfermedad y la capacidad de elegir tratar a estos pacientes de manera más intensiva con terapia biológica. Al hacer esto, la evidencia sugiere que deben prevenirse los efectos de discapacidad a largo plazo de la AR.

Referencias bibliográficas

1. Emery P, Seto Y. Role of biologics in early arthritis. *Exp Rheumatol*. 2003 [Acceso 05/03/2020];21(Suppl 30):S191-S194. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2214>
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum*. 2002 [Acceso 05/01/2020];46:328-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.10148>
3. Chen S, Gill MA, Luu CH, Takami S. Pain and rheumatoid arthritis: an update. *Drug Topics*. 2000 Apr;3:47-56.
4. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, van der Heijde DMFM, Huizinga TWJ, Kerstens PJMS, *et al*. Clinical outcomes of four different treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: 5-year results of the Best Study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl II):187.
5. Arvidsson NG, Gubjornsson B, Hallgren R, Larrson A. Concordant message of different inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ups J Med Sci*. 1998 [Acceso 22/07/2020];103:35-42. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/03009739809178943>
6. Skogh T, Gustafsson D, Kjellberg M, Husberg M. Twenty-eight joint count disease activity score in recent onset rheumatoid arthritis using C reactive protein instead of erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2003 [Acceso 05/03/2020];62:681-2. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/62/7/681.full.pdf>
7. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, *et al*. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008 [Acceso

- 22/07/2020];67:1360-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.24123>
8. Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W, Epidemiology Study Group of the Italian Society of Rheumatology. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the disease activity score including 28 joints compared with the clinical disease activity index. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 [Acceso 22/07/2020];27:552-9. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=3665>
9. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology.* 2010 [Acceso 28/07/2020];49:683-90. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/4/683/1790047>
10. Garnero P, Geusens P, Landewé R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S54-S58.
11. Emery P. The Dunlop–Dottridge Lecture: prognosis in inflammatory arthritis. The value of HLA genotyping and the oncological analogy. *J Rheumatol.* 1997;24:1436-42.
12. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 [Acceso 05/08/2020];47:392-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-pdf/47/4/392/5060038/kem257.pdf>
13. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 [Acceso 22/07/2020];46:357-365. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.10117>
14. Mitka M. Early rheumatoid arthritis treatments weighed. *JAMA.* 2005;294:3073-4.
15. McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis [abstract]. *Rheumatology.* 2007 [Acceso 03/08/2020];6(Suppl 1):i89. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/202095>
16. Sestin CA, Bingham CO. 3rd Remission in rheumatoid arthritis: Wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:185-196.
17. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.

18. Hen S, Gill MA, Luu CH, Takami S. Pain and rheumatoid arthritis: An update. *Drug Topics*. 2000 April;3:47-56.
19. Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatol*. 1999 [Acceso 05/03/2020];26(Suppl 57):22-8. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/10328139>
20. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, *et al*. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 [Acceso 14/08/2020];364:263-9. Disponible en: <http://www.angelfire.com/ar3/reumatologia0/jruiz.pdf>
21. Odeh M. New insights into the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997 [Acceso 22/07/2020];83:103-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143371/>
22. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, *et al*, American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-84.
23. American College of Rheumatology, Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:713-22.
24. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, *et al*. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): A randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 [Acceso 29/07/2020];372:375-82. Disponible en: https://www.academia.edu/download/55013587/s0140-6736_2808_2961000-420171115-2210-1tk88eq.pdf
25. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, *et al*. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 [Acceso 07/08/2020];54:26-37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.21519>
26. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, *et al*. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. Results from a twelvemonth

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 [Acceso 22/07/2020];52:27-35. Disponible en:

https://scholar.google.com/cu/scholar?output=instlink&q=info:cOnlyDVKC3wJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5&scillfp=3821783310412170914&oi=lle

27. Breedveld FC, Combe B. Understanding emerging treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2011 [Acceso 06/08/2020];13(Suppl 1):S3. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-6354-13-S1-S3>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Cynthia Yesenia Urbina Aucancela: Participó en la concepción de la revisión, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Geyla Yomar Carrera Montero: Participó en la concepción de la revisión, búsqueda de información y redacción del artículo.

Omar Santiago Quintana Domínguez: Participó en la concepción de la revisión, búsqueda de información y redacción del artículo.

Lucia Nataly Guama Bonilla: Participó en la concepción de la revisión y redacción del artículo.