

## Artritis reumatoide: una visión general

### Rheumatoid arthritis: A general vision

Nervo David Domínguez Freire<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9596-9866>

Pamela Elizabeth Alban Fierro<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7405-6478>

Gabriela Estefania Carvajal Santana<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8448-6532>

Fátima Monserrat Simbaña Paucar<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9407-1840>

<sup>1</sup>Hospital General Alfredo Noboa Montenegro. Bolívar, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital de la Policía Quito. Pichincha, Ecuador.

<sup>3</sup>Unidad Metropolitana de Salud Sur. Pichincha, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [davidd2907@gmail.com](mailto:davidd2907@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Se han investigado y descrito numerosos tipos de artritis con el fin de clasificarlos en artritis no inflamatoria (osteoartritis) y artritis inflamatoria causada por cristales de depósito (seudogota, enfermedad del fosfato de calcio básico y gota), por bacterias e infecciones virales (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, complicaciones de la enfermedad de Lyme, Parvovirus y Enterovirus) o por procesos autoinmunes.

**Objetivo:** Presentar una visión global de la artritis reumatoide, con énfasis en el diagnóstico, fisiopatología y biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos en la artritis reumatoide, con el fin de contribuir la mejor atención de pacientes con enfermedades crónicas.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica relacionada con las palabras clave “artritis reumatoide” y otras variables de artritis. Se recuperaron 76 documentos que las incluían, de ellos utilizamos 42 que fueron útiles para el objetivo de la investigación.

**Conclusiones:** El primer paso para un manejo efectivo de la enfermedad es un diagnóstico temprano y correcto, relacionado con que varios signos y síntomas también están asociados con otras enfermedades. Se debe incluir para este objetivo las estrategias de prevención de enfermedades, así como los programas de detección de personas en riesgo de desarrollarlas como el caso de la artritis reumatoide y la información de la enfermedad proporcionada a la población que pueden mejorar significativamente los parámetros epidemiológicos.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; artritis; afecciones reumáticas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Numerous types of arthritis have been investigated and described in order to classify them into non-inflammatory arthritis (osteoarthritis) and inflammatory arthritis caused by deposition crystals (pseudogout, basic calcium phosphate disease, gout), by bacteria and viral infections (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, complications of Lyme disease, Parvovirus, Enterovirus) or autoimmune processes.

**Objective:** research is to present aspects related to the management of Digital Ulcers (DU) in scleroderma based on the experience of different authors, establishing a basis on which future research studies can be designed and improve the patient's quality of life.

**Method:** A bibliographic search related to the keywords rheumatoid arthritis and other arthritis variables was carried out, recovering 76 documents that included them, of which we used 42 that were useful for the objective that we proposed, exposing the most prominent data in the investigation.

**Conclusions:** The first step for an effective management of the disease is an early and correct diagnosis, related to the fact that several signs and symptoms are also associated with other diseases, disease prevention strategies as well as prevention programs should be included for this objective. detection of people at risk of developing them, as in the case of rheumatoid arthritis, monographs of the disease provided to the population can significantly improve epidemiological parameters.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; arthritis; rheumatic affections.

Recibido: 10/04/2022

Aprobado: 20/05/2022

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) se define como una patología autoinmune sistémica asociada con un proceso inflamatorio crónico, que puede dañar tanto las articulaciones como los órganos extraarticulares, incluidos el corazón, los riñones, los pulmones, el sistema digestivo, los ojos, la piel y el sistema nervioso.

Se han investigado y descrito numerosos tipos de artritis con el fin de clasificarlos en artritis no inflamatoria (osteoartritis) y artritis inflamatoria causada por cristales de depósito (seudogota, enfermedad del fosfato de calcio básico, gota), por bacterias e infecciones virales (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, complicaciones de la enfermedad de Lyme, Parvovirus, Enterovirus) o por procesos autoinmunes.

El grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas autoinmunes también incluye enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso (LES), síndrome de Sjögren, esclerodermia de inicio en la edad adulta, espondiloartritis (SpA), artritis psoriásica (PsA), polimiositis (PM), entre otras. Debido a que pueden tener signos y síntomas similares, el diagnóstico diferencial es esencial.

Aunque se han propuesto varios mecanismos biomoleculares, la etiología de la AR aún no está completamente aclarada, una hipótesis actual es que la citrulinación desregulada conduce a la producción de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA).<sup>(1)</sup> La evolución de la AR es fluctuante con exacerbaciones episódicas y en ausencia de un tratamiento óptimo los síntomas empeoran gradualmente hasta que las articulaciones están irreversiblemente dañadas y el funcionamiento psicológico se ve afectado. Además, las complicaciones y comorbilidades de la AR contribuyen a reducir la esperanza de vida de los pacientes en unos años.

El análisis y la interpretación de datos cuantitativos muestran que la AR representa no solo una enfermedad, sino también un problema de salud pública. En muchos países la causa médica más común de la pérdida de funcionalidad relacionada con la movilidad, entre los adultos, es la artritis.<sup>(2)</sup> Además, varios estudios de economía de la salud han medido la carga de la AR y, como resultado, han demostrado que los costos de prevenir la AR mediante la

reducción de los factores de riesgo o el tratamiento de casos incipientes, son muy inferiores a los generados por hospitalización y cirugías.<sup>(3)</sup>

Debido a los importantes avances en la industria farmacéutica, los nuevos enfoques terapéuticos están disponibles. Sin embargo, la falta de comprensión de los mecanismos moleculares que gobiernan el destino de los anticuerpos, conduce a un desafío para descubrir un tratamiento curativo. Los agentes farmacológicos que ayudan a mantener la función articular se pueden clasificar como convencionales. Se encuentran los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades (FAME) sintéticos y biológicos y los FARME sintéticos que incluye el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) en una nueva clase de FARME no biológicos.<sup>(4)</sup> El control inadecuado de los síntomas en pacientes con AR requiere el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides como terapia complementaria para reducir la inflamación.

Este trabajo tiene como objetivo Presentar una visión global de la artritis reumatoide, con énfasis en el diagnóstico, la fisiopatología y los biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos en la artritis reumatoide, con el fin de contribuir a la mejor atención de pacientes con enfermedades crónicas.

## Desarrollo

### Perspectiva epidemiológica

Durante los últimos 30 años, numerosos científicos han estudiado extensamente la variación de la prevalencia e incidencia de AR. Estos estudios han demostrado que la AR es una enfermedad distribuida en todo el mundo, independientemente de la raza, el sexo, la etnia, la nacionalidad, la edad, etc. Sin embargo, los resultados de las mediciones de prevalencia e incidencia varían según las características de la población y han cambiado con el tiempo.

Estudios epidemiológicos que miden la prevalencia de AR en algunos países europeos, asiáticos, de América del Norte y América del Sur informan que las tasas de prevalencia más bajas entre los años de 1990 al 2005 estaban en Serbia, China, Francia, Italia y EE. UU, mientras que las más altas estaban en Japón y Argentina. En estos casos todos los estudios no fueron del mismo tipo, por lo que puede haber sesgos metodológicos.<sup>(5)</sup>

Existen diferencias de género en la prevalencia de AR. Todos los estudios informaron de tres a cinco una prevalencia más alta de AR en mujeres que en hombres. La diferencia más significativa fue reportada por el estudio argentino (mujeres 3,2 %, hombres 0,6 %), mientras que los valores más cercanos fueron reportados en Serbia (mujeres 0,29 %, hombres 0,09 %).<sup>(6)</sup>

La prevalencia de AR ha aumentado casi unánimemente desde 1990 hasta la fecha. El mayor incremento se observó en la población española.<sup>(7)</sup> Sin embargo, en Japón y Argentina las tasas de prevalencia han disminuido a lo largo de los años. Hoy en día, la tasa de prevalencia global de AR es de alrededor del 1 % y es más común en mujeres, con pequeñas fluctuaciones continuas y un aparente crecimiento de sur a norte y del campo a las áreas metropolitanas.<sup>(8)</sup> Desde una perspectiva epidemiológica, la incidencia de AR varía según la edad y la población. Se han realizado estudios durante años para medir la incidencia en ciertas áreas geográficas y para identificar las variables que han dado lugar a diferentes resultados. Los métodos de recopilación de datos utilizados generalmente son de estudios observacionales, incluido el inicio de estudios de cohortes, longitudinales, revisión de historias clínicas y estudios de casos y controles.

En estudios realizados se ha encontrado dentro de los países con menor incidencia a Japón (8 casos por 100 000 habitantes) y Francia (8,8 casos por 100 000 habitantes). La tasa de incidencia más alta se ha observado en EE. UU. (44,6 casos por 100 000 habitantes).<sup>(6)</sup> También se ha informado que la incidencia en las mujeres es significativamente mayor que en los hombres. Sin embargo, estudios recientes muestran una incidencia fluctuante durante las últimas tres décadas. Por lo tanto, las tasas de incidencia en EE. UU. osciló entre 40 casos por 100 000 habitantes en 1994 y 43 casos por 100 000 habitantes en 2004 y en la actualidad la AR tiene una incidencia de 41 casos por 100 000.<sup>(9)</sup>

La influencia de la edad en la incidencia de AR ha sido evaluada por estudios que han mostrado un aumento con la edad hasta los 80 años cuando comienza a declinar. Además, la tasa de incidencia ha disminuido progresivamente en los últimos 60 años, siendo mucho más significativa entre las mujeres.

Varios estudios han informado diferencias en las tasas de incidencia a nivel regional dentro de los países. Una posible explicación de estas variaciones puede haber sido ambiental por la exposición a productos químicos, cambios climáticos, enfermedades infecciosas y

alimentos.<sup>(10)</sup> Además, se ha informado que personas de bajo nivel socioeconómico, que viven en zonas rurales durante la infancia, tienen un mayor riesgo de desarrollar AR en la edad adulta.<sup>(11)</sup> Algunos estudios han informado que el Reino Unido tiene la tasa de incidencia estandarizada más alta (27,5 casos por 100 000 habitantes) y Canadá ha tenido el mayor aumento en la tasa de incidencia en los últimos 30 años.<sup>(12)</sup> Las razones del aumento de la tasa de incidencia no tienen explicación inequívoca, pero los factores de riesgo pueden jugar un papel importante.

### **Factores de riesgo**

Por otra parte, la AR es una enfermedad multifactorial causada por factores genéticos, ambientales y estocásticos. El riesgo genético de AR que ha sido estimado por estudios científicos es de aproximadamente 50 %.<sup>(13)</sup> La presencia o ausencia de factor reumatoide (FR) y ACPA pueden dividir la AR en dos tipos (seropositivo y seronegativo) y también existen diferencias entre los factores de riesgo implicados. Alelos de riesgo del no receptor de tirosina fosfatasa tipo 22 (PTPN22), alelos relacionados con el antígeno leucocitario D humano (HLA-DR) y factor 1 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y componente 5 del complemento (TRAF1 / Los genes relacionados con C5) son los principales factores genéticos asociados con un subtipo positivo para ACPA, mientras que el factor regulador de interferón 5 (IRF-5) se limita al subtipo negativo para ACPA.<sup>(14)</sup>

Como contribuyentes importantes a la salud de la población, los factores de riesgo ambientales juegan un papel importante en la gestión de la AR. Como otras enfermedades, el tabaquismo está relacionado con el desarrollo o exacerbación de la AR. La primera evidencia de la asociación de fumadores con un mayor riesgo de AR se observó por casualidad en un estudio con un propósito diferente.<sup>(15)</sup> Desde entonces, se ha convertido en el factor de riesgo de AR mejor descrito. Los químicos nocivos en los productos de tabaco se han evaluado exhaustivamente y los resultados sugieren que fumar emite una señal específica.

El tabaquismo puede estar relacionado con un contexto genético específico en la activación de un subtipo particular de AR. Se ha informado que fumar afecta la AR positiva para RF o ACPA,<sup>(16)</sup> y tiene muy poco o ningún efecto sobre la AR ACPA negativo. Además, el riesgo de desarrollar AR ACPA positiva es mucho mayor en los fumadores que portan alelos de

epítopo compartido HLA-DR Beta 1. No se ha observado que ninguna asociación entre fumadores pasivos y el riesgo de desarrollar AR.<sup>(17)</sup>

La exposición al polvo de sílice es un tipo de exposición ocupacional que afecta a la AR. Se ha informado también que existe una asociación entre la silicosis y la AR, que afecta principalmente a pacientes con AR ACPA positivo. La exposición crónica a la sílice puede provocar neumoconiosis reumatoide, también conocido como síndrome de Caplan, una enfermedad rara de los pacientes con AR que han desarrollado silicosis.<sup>(18)</sup>

Los factores dietéticos y los hábitos de consumo también se han evaluado a lo largo del tiempo. Los agentes dietéticos influyen en la AR y la evidencia ha demostrado que los períodos de ayuno y las dietas vegetarianas pueden disminuir la evolución de la AR. Además, evitar las carnes rojas y aumentar el consumo de frutas y pescado azul puede estar asociado con una disminución del riesgo de AR.

El consumo de café puede ser un factor de riesgo de AR, una posible explicación es la participación en la producción de FR. Se ha informado en un estudio de casos y controles que el consumo de alcohol puede tener un efecto beneficioso sobre la AR al reducir el riesgo de desarrollar AR ACPA positiva, pero esta hipótesis requiere una investigación adicional.<sup>(16)</sup> Por tanto, conviene plantearse una dieta personalizada para cada persona.

Las infecciones son factores de riesgo biológicos que pueden desencadenar el desarrollo de AR. Un estudio de cohorte comparativo informó que el riesgo de infecciones articulares, cutáneas y óseas es mucho mayor en pacientes con AR en comparación con las enfermedades reumáticas no inflamatorias.<sup>(19)</sup> Además, se han identificado factores desencadenantes bacterianos en el caso de la artritis de Lyme, una enfermedad con muchas similitudes con la AR. *Porphyromonas gingivalis* es una bacteria patógena que causa la enfermedad periodontal. Debido a su papel en la inducción de la citrulinación y la promoción de la génesis de los osteoclastos, se ha reportado una asociación entre la AR y la enfermedad periodontal.<sup>(20)</sup>

Una caracterización completa de la interacción entre medio ambiente, genes y los factores estocásticos pueden ser la base para comprender la complejidad de los mecanismos biomoleculares que coordinan la AR.

## Fisiopatología de la artritis reumatoide

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la AR no están completamente aclarados, se han postulado varias hipótesis. Los procesos inmunológicos pueden ocurrir muchos años antes de que se noten los síntomas de inflamación articular, la llamada fase pre-AR. Las interacciones entre modificaciones epigenéticas en la estructura genómica y los factores ambientales pueden conducir a autoantígenos modificados como en el caso de las inmunoglobulinas G (IgG), colágeno tipo 2 y vimentina. Estas proteínas con residuos de arginina pueden ser convertidas en citrulina por peptidil arginina deiminasa en una modificación postraduccional llamado citrulinación.<sup>(21)</sup> Además, los trastornos de las articulaciones como la hiperplasia o las infecciones sinoviales pueden desencadenar la liberación de citocinas que pueden causar inflamación de las articulaciones y también modificar autoantígenos.

Debido a los genes de susceptibilidad HLA-DR1 y HLA-DR4, el sistema inmunológico no es capaz de reconocer proteínas citrulinadas (vimentina, colágeno tipo II, histonas, fibrina, fibronectina, antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr,  $\alpha$ -enolasa) como autoestructuras.<sup>(22)</sup> Los antígenos son captados por las células presentadoras de antígeno (APC), que son células dendríticas que se activan para iniciar una respuesta inmune. Todo el complejo migra al ganglio linfático, donde tiene lugar la activación de las células T auxiliares CD4 +. Además, el centro germinal del ganglio linfático contiene células B que se activan mediante señales recíprocas y secuenciales con células T, un proceso inmunológico llamado coestimulación.

Un ejemplo de coestimulación es la interacción entre CD28 y CD80 / 86. En este nivel, las células B experimentan hipermutación somática o recombinación de cambio de clase y comienzan a proliferar y diferenciar las células intraplasmáticas que producen autoanticuerpos dependiendo de los receptores de las células precursoras.<sup>(23)</sup> Los autoanticuerpos son proteínas producidas por un sistema inmunológico que ya no discrimina las estructuras propias de las no propias, por lo que los tejidos propios y los órganos son atacados accidentalmente.

El FR y la ACPA son los autoanticuerpos más estudiados involucrado en AR. El FR es un anticuerpo IgM con una especificidad de prueba del 85 % en pacientes con AR, que se dirige a la porción Fc de IgG, también llamada región constante.<sup>(24)</sup> También forma un complejo inmunitario con IgG y proteína del complemento, un complejo capaz de migrar en el líquido

sinovial. Sin embargo, la ACPA es más específico para la AR y se dirige a las proteínas citrulinadas y después de sus interacciones de unión, se forman complejos inmunes con una acumulación en el líquido sinovial.<sup>(25)</sup>

En el ámbito de la AR, la contaminación del aire, que consiste en una mezcla de materiales particulados en suspensión (PM) de diversos tamaños y gases (nitratos, ozono, dióxido de azufre y monóxido de carbono), ha recibido recientemente una atención creciente. Los contaminantes se liberan al aire a través de una variedad de fuentes naturales y artificiales, incluida la agricultura, la combustión de combustibles fósiles, las industrias químicas, el uso de disolventes, las erupciones volcánicas, el polvo arrastrado por el viento, las emisiones de las plantas, etc. El impacto clínico de la contaminación del aire es considerado principalmente en relación con las enfermedades respiratorias. Se ha informado que los alvéolos, una parte importante del sistema respiratorio que filtra el oxígeno y el dióxido de carbono, están dañados por el ozono. Los contaminantes también pueden causar daño secundario al tejido pulmonar al reaccionar con diferentes enzimas, lo que resulta en inflamación o infección pulmonar.

Otro elemento importante con implicaciones en la patogenia de la AR es la microbiota intestinal, la población bacteriana más densamente colonizada dentro del cuerpo humano. La etiología de la AR también está relacionada con la disbiosis intestinal, que conduce a ciertas vías y mecanismos autoinmunes, como la estimulación de APC mediante la activación de receptores tipo toll (TLR) o receptores tipo nod (NLR), mimetismo molecular, alteraciones en la permeabilidad intestinal, promoción de la diferenciación de las células T y la amplificación de la inflamación de la mucosa a través de determinadas vías.<sup>(26)</sup>

### **Aspectos clínicos y diagnóstico de la artritis reumatoide**

Una parte esencial del manejo de la AR es la evaluación de los aspectos clínicos, incluyendo signos y síntomas, biomarcadores pronósticos de laboratorio, diagnóstico diferencial, complicaciones y manifestaciones extraarticulares, entre otras. El diagnóstico precoz y preciso de la AR es muy importante para diferenciar entre tipos de artritis y tipos de enfermedades autoinmunes para establecer rápidamente el tratamiento correcto y prevenir complicaciones a largo plazo.

El ACR de 2010 y la European League Against (EULAR) evalúan un conjunto de variables como criterios de clasificación del reumatismo para la AR, como factores de riesgo, número y tipo de articulaciones afectadas y duración de los síntomas, con el fin de redefinir el enfoque de la gestión de la fase tardía a la detección temprana de la AR.<sup>(27)</sup> El sistema de clasificación expone las condiciones a las que corresponde una determinada puntuación y debe ser reexaminado con el tiempo:

2-10 articulaciones grandes = 1

1-3 articulaciones pequeñas (articulaciones grandes) = 2

4-10 articulaciones pequeñas (articulaciones grandes) = 3

> 10 articulaciones (1 articulación pequeña + cualquier otra) = 5

Factor reumatoide negativo y ACPA negativo = 0

Límite superior normal de Factor reumatoide o ACPA 3 positivos bajos para el ensayo de laboratorio local = 2

Factor reumatoide o ACPA positivos altos > 3 límite superior de la normalidad = 3

Velocidad de sedimentación globular (VSG) anormal o proteína C reactiva (PCR) anormal = 1

PCR normal y VSG normal = 0

Si el paciente refirió dolor, hinchazón y sensibilidad a la palpación por 6 semanas = 1.<sup>(28)</sup>

Los pacientes con una puntuación de 6 se pueden clasificar como pacientes con AR. Para ser elegible para una nueva serie de pruebas, se deben cumplir dos condiciones obligatorias. La primera es la necesidad de evidencia de sinovitis, con hinchazón en al menos una articulación evaluada por un especialista, sin incluir las típicas articulaciones involucradas en la artrosis: la primera articulación metatarsofalángica, la primera articulación carpometacarpiana y la articulación interfalángica distal. La segunda condición para aplicar los criterios es que el paciente no tenga otro diagnóstico de sinovitis. Además, la categoría de articulaciones grandes incluye tobillos, caderas, codos, hombros y rodillas, mientras que la categoría de articulaciones pequeñas incluye articulaciones interfalángicas proximales, muñecas y articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta.<sup>(29)</sup>

Se han descrito algoritmos para el diagnóstico de AR precoz, con diferente desarrollo, según las características de cada paciente.<sup>(27)</sup> Como patrón general de la enfermedad, la AR presenta un inicio insidioso con progresión gradual, y se asocia con dolor articular, sensibilidad, hinchazón y daño articular simétrico.<sup>(29)</sup> La AR se observa predominantemente en el grupo de ancianos y, si no se trata, puede provocar pérdida de función, discapacidad y un aumento de la carga de enfermedad.<sup>(30)</sup>

Usar el diagnóstico diferencial para confirmar la AR es un desafío y representa el enfoque médico óptimo. Para diferenciar la AR de otras enfermedades similares, se deben evaluar ciertas características. A veces se requiere una biopsia para diferenciar enfermedades con condiciones similares. La distribución de la sinovitis es diferente en la AR (articulaciones simétricas, grandes y pequeñas, incluidas la muñeca y el codo) que en la espondilitis anquilosante (limitada a las articulaciones pequeñas) y la artropatía psoriásica (asimétrica, incluidos los dedos de los pies). La inflamación es más intensa en la AR que en la osteoartritis.<sup>(31)</sup> La presencia de FR se asocia predominantemente con la AR, pero también con el síndrome de Sjögren y el LES.<sup>(32)</sup> Los anticuerpos antinucleares son más frecuentes en el LES que en la AR. Los cambios erosivos más intensos en las radiografías se encuentran en la AR.

Los signos cutáneos sugieren LES, PsA o esclerosis sistémica. La PM generalmente afecta principalmente a los hombros y las caderas. En la SpA, los procesos inflamatorios más frecuentes afectan al ojo y la espalda.<sup>(32)</sup> Se puede sospechar que los pacientes que no pueden clasificarse según los criterios ACR-EULAR debido a una duración de los síntomas de menos de 6 semanas tengan una infección viral (parvovirus, enterovirus) o artritis de Lyme.<sup>(33)</sup> Cuando más de cuatro articulaciones se ven afectadas por la artritis, la enfermedad se denomina poliartritis y es difícil diferenciarla de la osteoartritis y la fibromialgia, cuando el dolor es el único síntoma. Además, los análisis de sangre y orina pueden ayudar a establecer un diagnóstico preciso. También se han descrito otras diferencias relativas a las manifestaciones extraarticulares.<sup>(31)</sup>

### **Biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos**

La identificación y optimización de paneles de biomarcadores representa una herramienta médica prometedora por su función diagnóstica, pronóstica, predictiva y terapéutica. Los

criterios de ACR 1987 incluyeron solo FR como biomarcador. La última clasificación establecida incluye cuatro biomarcadores (FR, ACPA, ESR, CRP), todos con ciertas limitaciones.<sup>(34)</sup> Estudios más recientes han identificado otras proteínas de diagnóstico con funciones en el diagnóstico precoz de la AR: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada (anti-MCV), anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) y proteína 14-3-3 eta.

Una revisión sistemática de estudios en los que se probaron los biomarcadores para determinar su posible función de diagnóstico no ha informado de diferencias entre el ACPA cíclico y el anti-MCV. Por tanto, puede representar una herramienta de diagnóstico cuando AR y ACPA son negativos. Además, la precisión diagnóstica de la proteína 14-3-3 eta se ha evaluado en estudios experimentales y se ha informado de que para todos los pacientes con AR con FR y ACPA negativos, la proteína 14-3-3 eta fue positiva.<sup>(35,36)</sup> Se detectó anti-CarP en el suero de pacientes con AR y varios estudios han informado que la presencia de anti-CarP se asocia con fases presintomáticas y también puede utilizarse como herramienta de pronóstico.<sup>(37)</sup>

Estudios más recientes han demostrado que los perfiles genéticos pueden representar importantes herramientas de diagnóstico. Al comparar FLS de individuos sanos con FLS-RA, se ha demostrado que pueden ocurrir diferencias estadísticamente significativas en los miembros de la familia de proteínas de choque térmico A, metaloproteinasa de matriz 1 (MMP1), metaloproteinasa de matriz 13 (MMP13) y miembro de superfamilia de ligando del factor de necrosis tumoral 10 (TNFSF10) genes.<sup>(38)</sup>

Además, el desarrollo técnico de la proteómica permite la identificación de paneles de proteínas, con un papel importante en el diagnóstico precoz. Un estudio experimental utilizó proteómica cuantitativa sin etiqueta para caracterizar proteínas con potencial diagnóstico, especialmente para pacientes con AR seronegativa. Se ha demostrado que la proteína amiloide A-4 sérica (SAA4), la proteína 4 de unión al retinol (RBP4), el angiotensinógeno (AGT) y la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) son lo suficientemente precisas como para utilizarse como herramientas de diagnóstico.<sup>(39)</sup>

La glicoproteína YKL-40 se puede utilizar como biomarcador de diagnóstico debido a sus resultados prometedores.<sup>(40)</sup> Algunos biomarcadores (anti-MCV, FR, proteína 14-3-3 eta, ACPA) también pueden utilizarse como herramientas de pronóstico porque están asociados

con fases graves de AR.<sup>(41)</sup> Se necesita más investigación para identificar nuevos biomarcadores de pronóstico potenciales.

Los biomarcadores predictivos son fundamentales en el manejo terapéutico de la AR porque se utilizan para establecer un tratamiento eficaz al que responderán todos los pacientes. Varios estudios han informado que anti-CCP, anti-MCV, 14-3-3 eta, proteína de matriz oligomérica del cartílago (COMP), survivina y calprotectina se correlacionan con una buena predictibilidad de la respuesta al tratamiento.<sup>(42)</sup>

## Conclusiones

En esta revisión se presentó una visión general del manejo de la AR con un enfoque en la información actualizada. En los últimos años ha aumentado el interés por controlar las enfermedades autoinmunes, con numerosos estudios que prueban varios enfoques para pacientes con AR. Las estrategias de prevención de enfermedades, los programas de detección de personas en riesgo de desarrollar AR y la información completa sobre la monografía de la enfermedad proporcionada a la población pueden mejorar significativamente los parámetros epidemiológicos.

El primer paso para un manejo efectivo de la enfermedad es un diagnóstico temprano y correcto, especialmente porque varios signos y síntomas también están asociados con otras enfermedades.

## Referencias bibliográficas

1. Kurowska W, Kuca-Warnawin EH, Radzikowska A, Maslinski W. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent J Immunol.* 2017;42:390-8.
2. Theis KA, Steinweg A, Helmick CG, Courtney-Long E, Bolen JA, Lee R. Which one? What kind? How many? Types, causes, and prevalence of disability among U.S. adults. *Disabil. Health J.* 2019;12:411-21.
3. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology.* 2000;39:28-33.

4. Singh A, Saag KG, Bridges SL, 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.
5. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
6. Silman AJ, Hochberg M. Descriptive epidemiology of rheumatoid arthritis. In Hetherington P, Ingram J, Forgiione L, editors. *Rheumatoid Arthritis.* Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 15-22.
7. Silva L, Macía C, Seoane D, Cortés R, Romero A, Quevedo V, *et al.* Prevalencia de artritis reumatoide en España. *Sci Rep.* 2020;10:1-9.
8. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023-38.
9. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:440-4.
10. Taylor-Gjevre R, Nair B, Jin S, Quail J. Geographic variation in incidence and prevalence rates for rheumatoid arthritis in Saskatchewan, Canada 2001-2014. *Can J Public Health.* 2018;109:427-35.
11. Parks CG, D' Aloisio AA, De Roo LA, Huiber K, Rider LG, Miller FW, *et al.* Childhood socioeconomic factors and perinatal characteristics influence development of rheumatoid arthritis in adulthood. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:350-6.
12. Almoallim H, Al Saleh J, Badsha H, Ahmed HM, Habjoka S, Menassa S, *et al.* A Review of the prevalence and unmet needs in the management of rheumatoid arthritis in Africa and the Middle East. *Rheumatol Ther.* 2020;8:1-16.
13. Macgregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, *et al.* Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30-7.
14. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FAS, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, *et al.* Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2202-10.
15. Vessey MP, Villard L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception.* 1987;35:457-64.

16. Ishikawa Y, Terao C. The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Cells*. 2020;9:475.
17. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:970-2.
18. Alaya Z, Braham M, Aissa S, Kalboussi H, Bouajina E. A case of Caplan syndrome in a recently diagnosed patient with silicosis: *Radiol Case Rep*. 2018;13:663-6.
19. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, *et al*. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5:e000935.
20. Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R, *et al*. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:517-24.
21. Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: Pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:301-15.
22. Van Drongelen V, Holoshitz, J. HLA-disease associations in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:363-76.
23. Stavnezer J, Guikema JEJ, Schrader CE. Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:261-92.
24. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35:727-34.
25. Yu HC, Lu MC. The roles of anti-citrullinated protein antibodies in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Tzu-Chi Med J*. 2019;31:5-10.
26. Wells PM, Williams FMK, Matey-Hernandez ML, Menni C, Steves CJ. RA and the microbiome: Do host genetic factors provide the link? *J Autoimmun*. 2019;99:104-15.
27. 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.
28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, *et al*. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81.
29. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2014;42:231-6.

30. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018;320:1360-72.
31. Wasserman A. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84:1245-52.
32. Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, Grundahl K, Stone DU, Kaufman A, et al. Previous diagnosis of Sjögren's Syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2016;55:1195-201.
33. Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin N Am*. 2015;29:269:80.
34. Banal F, Dougados M, Combesure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1184-91.
35. Maksymowych WP, Naides SJ, Bykerk V, Siminovitch KA, van Schaardenburg D. Serum 14-3-3 $\eta$  is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:2104-13.
36. Zeng T, Tan L. 14-3-3  $\eta$  protein: A promising biomarker for rheumatoid arthritis. *Biomark Med*. 2018;12:917-25.
37. Mohamed SR, Neseem NO, Metwally SS, El-Kady BA. Diagnostic value and clinical significance of anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol*. 2020;42:1-4.
38. Spierings J, van Eden W. Heat shock proteins and their immunomodulatory role in inflammatory arthritis. *Rheumatology*. 2017;56:198-208.
39. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim MK, Kang HG. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:1-10.
40. Väänänen T, Vuolteenaho K, Kautiainen H, Nieminen R, Möttönen T, Hannonen P, et al. Glycoprotein YKL-40: A potential biomarker of disease activity in rheumatoid arthritis during intensive treatment with csDMARDs and infliximab. Evidence from the randomised controlled NEO-RACo trial. *PLoS ONE*. 2017;12:e0183294.

41. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: A review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:1-8.
42. Marotta A, Maksymowych WP. SAT0070 levels of 14-3-3eta predict good EULAR response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:615-6.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### **Contribuciones de los autores**

Conceptualización: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Gabriela Estefania Carvajal Santana, Fátima Monserrat Simbaña Paucar.

Curación de datos: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Gabriela Estefania Carvajal Santana, Fátima Monserrat Simbaña Paucar.

Análisis formal: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Gabriela Estefania Carvajal Santana, Fátima Monserrat Simbaña Paucar.

Metodología: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Gabriela Estefania Carvajal Santana, Fátima Monserrat Simbaña Paucar.

Redacción del borrador original: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Gabriela Estefania Carvajal Santana, Fátima Monserrat Simbaña Paucar.

Redacción, revisión y edición: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Gabriela Estefania Carvajal Santana, Fátima Monserrat Simbaña Paucar.