



FACULTAD DE FARMACIA
Grado en Farmacia

**Tratamientos farmacológicos y
dietético-nutricionales en pacientes con
artritis reumatoide.**



Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Junio 2023

Autora: Inés Taverner Caselles
Modalidad: Revisión bibliográfica
Área de Inmunología. Departamento de Medicina Clínica
Tutora: Esther Caparrós Cayuela
Cotutor: Enrique Ángel Gomis

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. ABREVIATURAS	5
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE, EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.	6
4.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DESARROLLO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.	7
4.3 INMUNIDAD SINOVIAL, PERIARTICULAR E IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	9
4.4 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.	10
4.5 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.	12
4.6 ESTRATEGIAS DE UNA ADECUADA NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.	14
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	15
6. MATERIALES Y MÉTODOS:	16
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:	16
6.2 FUENTE DE OBTENCIÓN DE LOS DATOS	16
6.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
7.1 EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INMUNE EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:	18
7.2 TRATAMIENTO NUTRICIONAL:	24
7.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:.....	31
8. CONCLUSIONES	36
9. BIBLIOGRAFÍA	37

1. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico que presenta especial incidencia en las articulaciones, específicamente en la membrana sinovial. Los signos y síntomas característicos son dolor y tumefacción de las articulaciones afectadas, sobre todo en manos y con un carácter simétrico. El sistema inmune juega un papel fundamental en la etiología de la enfermedad, con células T CD4 involucradas en la patogénesis mediante la inflamación y ayudando a la producción de los anticuerpos por las células B. Actualmente, el tratamiento de la artritis reumatoide se dirige a controlar las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad. Además, se ha visto como la terapia nutricional para la artritis reumatoide, que tiene como objetivo atenuar la inflamación alterando la proporción de ácidos grasos omega-6 y omega-3 y aumentando los antioxidantes en la dieta, resulta efectiva.

En base a estas premisas, el objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de la artritis reumatoide, atendiendo especialmente a analizar la relación de esta enfermedad con el sistema inmune, valorar los distintos tratamientos dietético-nutricionales y evaluar el impacto de los tratamientos farmacológicos.

Como resultado se ha encontrado una amplia variedad de estudios en cuanto al sistema inmune, que coinciden los investigadores en que las células B juegan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Además, diversos estudios manifiestan que la dieta mediterránea, que influye en la modulación de la microbiota intestinal, puede ayudar a reducir la inflamación asociada a la enfermedad. También se concluye que hay una variedad de familias de tratamiento farmacológico, siendo los más innovadores los fármacos biológicos.

Palabras clave: *Arthritis, Rheumatoid; Immune System; Drug Therapy; Diet Therapy; Gastrointestinal Microbiome*

2. ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory, systemic autoimmune disease that is particularly prevalent in the joints, specifically in the synovial membrane. The characteristic clinical signs and symptoms are pain and swelling of the affected joints, especially in the hands and with a symmetrical character. The immune system plays a pivotal role in the etiology of the disease, with CD4 T cells involved in the pathogenesis through inflammation and assisting in the production of antibodies by B cells. Currently, the treatment of rheumatoid arthritis aims to control the manifestations and consequences of the disease. In addition, nutritional therapy for rheumatoid arthritis, which aims to attenuate inflammation by altering the ratio of omega-6 and omega-3 fatty acids and increasing antioxidants in the diet, has been shown to be effective.

Based on these premises, the main objective of this manuscript is to carry out an updated bibliographic review of rheumatoid arthritis, paying special attention to analyzing the relationship of this disease with the immune system, assessing the different dietary-nutritional treatments, and evaluating the impact of pharmacological treatments.

As a result, a wide variety of studies have been found regarding the immune system, which researchers agree that B cells greatly influence the development of the disease. In addition, several studies have stated that Mediterranean diet also, which also influences the modulation of the intestinal microbiota, may help to reduce disease's associated inflammation. It is also concluded that there is a wide variety of pharmacological treatment families, being biological drugs the most innovative ones.

Key words: Arthritis, Rheumatoid; Immune System; Drug Therapy; Diet Therapy; Gastrointestinal Microbiome

3. ABREVIATURAS

- ◆ ACPA: Anticuerpos antiproteína citrulinada
- ◆ AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- ◆ AR: Artritis reumatoide
- ◆ CCP: Péptido citrulinado cíclico
- ◆ DM: Dieta mediterránea
- ◆ FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- ◆ FDC: Células dendríticas foliculares
- ◆ FLS: Sinoviocitos similares a fibroblastos
- ◆ FR: Factor reumatoide
- ◆ GC: Centro germinal
- ◆ HCQ: Hidrocloroquina
- ◆ IL: Interleucina
- ◆ LT: Linfotoxina
- ◆ MAPK: Proteína quinasa activada por mitógeno
- ◆ MTX: Metotrexato
- ◆ OKZ: Olokizumab
- ◆ ROS: Especies de oxígeno reactivas
- ◆ SDAI: Índice de actividad de la enfermedad simplificado
- ◆ SF: Fibroblastos sinoviales
- ◆ SM: Macrófagos sinoviales
- ◆ SSZ: Sulfasalazina
- ◆ TNF: Factor de necrosis tumoral
- ◆ TNFi: Inhibidores del TNF

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Características de la artritis reumatoide, epidemiología y patogenia de la enfermedad.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico que presenta especial incidencia en las articulaciones, específicamente en la membrana sinovial. La membrana sinovial reviste las cápsulas articulares y crea el líquido sinovial para las articulaciones de manos y pies, y es la primera estructura afectada. ⁽¹⁾ y ⁽²⁾

Posteriormente esta patología se expande a los elementos estructurales colindantes provocando alteración del cartílago, ligamentos, cápsula y hueso. Adicionalmente, cambios inflamatorios sistémicos asociados a esta patología pueden provocar una afectación de otros órganos como corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, entre otros; induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas tales como astenia, anemia y osteoporosis. En caso de no recibir un tratamiento oportuno, normalmente evoluciona a destrucción articular y alteración funcional. ⁽¹⁾

La etiología de la AR es actualmente desconocida. Se admite que posiblemente exista una exposición a agentes ambientales o factores desencadenantes que actúen en pacientes predispuestos. Se conocen datos acerca de diferentes agentes tóxicos como el tabaco; ambientales, infecciosos como algunos virus o los gérmenes causantes de la enfermedad periodontal; y de predisposición genética, que pueden favorecer su aparición. ⁽¹⁾

Esta patología presenta una prevalencia global de entre 0,5-1% en la población adulta. Su incidencia anual es de 16,5 casos por 100.000 en el Sur de Europa y de 29 en el Norte de Europa, siendo esta mayor en mujeres de entre 50-60 años. ⁽¹⁾. Existen variaciones en estos parámetros en función de la región geográfica, lo que sugiere la posibilidad de que los factores genéticos y ambientales contribuyan a la AR. ⁽²⁾

A pesar de que la patogénesis de la enfermedad no está completamente definida, se ha demostrado que las células inflamatorias como macrófagos y linfocitos y algunos metabolitos están directamente relacionados con el desarrollo y progreso de la patología. Las células pertenecientes al sistema inmune como macrófagos, neutrófilos y linfocitos; células especializadas que se encuentran en el cartílago como los condrocitos; y células que contribuyen a la formación de tejido conectivo como los fibroblastos pueden causar daños irreversibles y la degeneración de la membrana sinovial y el cartílago en las articulaciones bajo la activación de citocinas específicas. ⁽³⁾

4.2 Manifestaciones clínicas y desarrollo de la artritis reumatoide.

Los signos y síntomas característicos de la AR son dolor y tumefacción de las articulaciones afectadas, sobre todo en manos y con un carácter simétrico. Por tanto, la enfermedad se manifiesta a través de síntomas generales tales como fatiga, malestar, rigidez matutina, debilidad, limitación funcional y depresión; este último debido a que el impacto psicológico o emocional a causa de dolor. Las limitaciones por los problemas articulares pueden alterar la vida del paciente a nivel familiar y laboral e incidir negativamente en su salud mental. Estos síntomas, junto a la posible afectación de localizaciones extraarticulares como piel, sistema cardiovascular, huesos, sistema nervioso, ojos y pulmón entre otros, disminuyen la calidad y esperanza de vida de los pacientes. ⁽¹⁾

Se ha demostrado que el inicio temprano del tratamiento en pacientes con AR alivia los síntomas disminuyendo el dolor y mejorando el funcionamiento físico. Muchos pacientes experimentan un descenso rápido en sus habilidades de trabajo antes del tratamiento, que se ve estabilizado con el inicio de la terapia, disminuyendo la necesidad de baja por enfermedad y evitando la incapacidad laboral. ⁽⁴⁾

Actualmente se reconoce que el desarrollo de la AR incluye distintas fases (ilustradas en la **Figura 1.**)

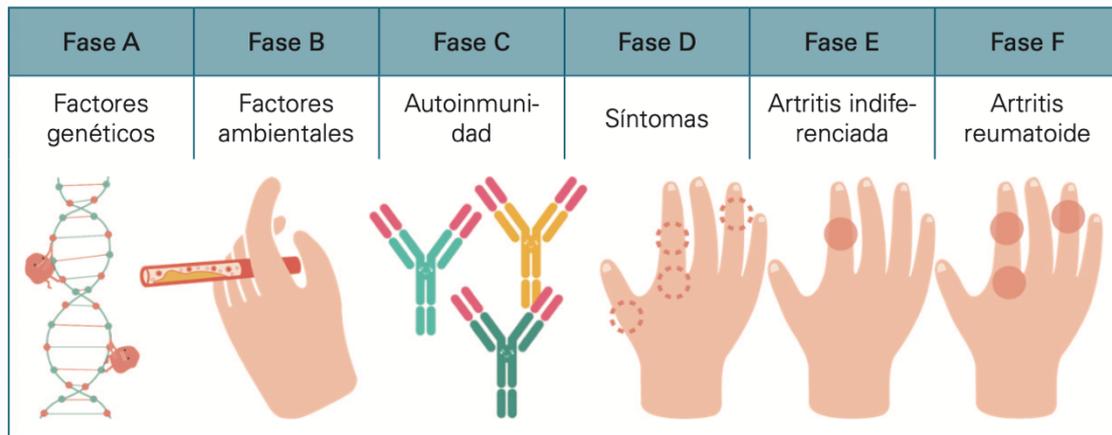


Figura 1: Fases de desarrollo de la AR: A: predisposición genética a la artritis reumatoide en el paciente. B: exposición a factores ambientales desencadenantes de la patología. C: respuesta y autoinmunidad sistémica. D: sintomatología referida por parte del paciente. AR no diagnosticable. E: Aparición de signos. Se detecta artritis, pero no puede establecerse el diagnóstico de AR. F: Diagnóstico de AR. ⁽¹⁾

En cuanto a los factores genéticos potencialmente desencadenantes, se ha estudiado que la variación genética es un factor de riesgo relevante para desarrollar AR, siendo una de las principales asociaciones genéticas que se encuentran en los pacientes la presencia de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA). El factor genético más asociado y que contribuye alrededor de un 30% del riesgo es el locus que codifica las moléculas HLA de clase II, que comparten varias moléculas HLA-DRB1. Esta asociación es especialmente relevante en los sujetos con anticuerpos ACPA positivos. Respecto a los factores ambientales (que pueden acelerar el desarrollo de la patología en personas predispuestas), el tabaco es el factor de riesgo ambiental más consistentemente asociado a su desarrollo. La combinación de los elementos anteriores provoca una respuesta autoinmune por parte del paciente. La presencia de factor reumatoide y ACPA se ha relacionado con la enfermedad, siendo la correlación mayor con la presencia de ACPA que con el factor reumatoide. La siguiente fase en el desarrollo de la enfermedad es la aparición sintomatológica sin presencia de inflamación, evolucionando hacia la aparición de inflamación objetiva que no pueden diagnosticarse inicialmente como AR. Finalmente se establece el

diagnóstico de AR, llegando el proceso etiológico a la fase final de enfermedad.
(1)

4.3 Inmunidad sinovial, periarticular e implicaciones sistémicas de la artritis reumatoide.

La AR afecta las articulaciones sinoviales de todo el organismo. La aplicación clínica de reactivos dirigidos para neutralizar la actividad de citocinas inflamatorias ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad, teniendo en cuenta la importancia de las células del sistema inmune innato en la patogenia. Aunque todavía no está claro cuál es el mecanismo de activación de la inmunidad innata en la AR, la sinovitis crónica (la inflamación de la membrana sinovial) en múltiples articulaciones sin evidencia de infección persistente por microbios y característica de esta patología, puede explicarse simplemente por respuestas inmunitarias contra antígenos sinoviales propios. ⁽⁵⁾

La presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide y el anticuerpo anti-proteína citrulinada indican la participación de la autoinmunidad en el proceso de la enfermedad. La membrana sinovial de pacientes con AR muestra una infiltración de linfocitos que comprenden células T y células B. ⁽⁵⁾ Las células T CD4 están involucradas en la patogénesis de la AR induciendo la inflamación y ayudando a la producción de los anticuerpos por parte de las células B. ⁽⁵⁾

Los anticuerpos como el factor reumatoide y el ACPA pueden estar presentes en la sangre periférica en pacientes con artritis reumatoide años antes de presentar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, permitiendo así la identificación del riesgo de desarrollar artritis reumatoide. ⁽⁶⁾

La membrana sinovial es un tejido mesenquimatoso altamente especializado con un revestimiento y un sub-revestimiento que rodean la articulación. La capa de revestimiento, más delgada pero altamente celular, consta de dos tipos de células: fibroblastos sinoviales (SF) y macrófagos sinoviales (SM). Los SF proporcionan la matriz extracelular que soporta las estructuras sinoviales y

secretan ácido hialurónico y lubricina para mantener la función del líquido sinovial. Por otro lado, los SM extienden los pseudópodos hacia el espacio sinovial para mantener la homeostasis intracelular. La subcapa de soporte contiene una rica red de tejido conectivo laxo, fibroblastos y macrófagos subyacentes, nervios simpáticos y sensoriales, y vasos sanguíneos y linfáticos que proporcionan oxígeno y nutrientes. En la gran mayoría de pacientes con artritis que responden adecuadamente al tratamiento con antirreumáticos modificadores de la enfermedad o los corticoides, se ha podido observar que los macrófagos sinoviales persisten en la capa de revestimiento pudiendo actuar como centinelas residentes involucrados en el mantenimiento de la homeostasis tisular. ⁽⁷⁾

Factores como el origen del desarrollo celular, el entorno de supervivencia de los órganos, la invasión microbiana, el daño tisular y las señales de activación o desactivación de otras células inmunitarias determinan la diferenciación de los diversos subconjuntos de macrófagos. Los SM mantienen la homeostasis tisular y desempeñan un papel clave en el control de la infección y de la inflamación excesiva, similar a otros subtipos de células. Los SM activados inducen inflamación y realizan un control inmunitario a través de múltiples receptores de reconocimiento de patrones. ⁽⁷⁾

4.4 Implicación del sistema inmune en la artritis reumatoide.

La gravedad y los mecanismos de esta enfermedad están influenciados por varias sustancias proinflamatorias y células inflamatorias. ⁽⁸⁾ La fisiopatología de la artritis reumatoide (ilustrada en la Figura 2) es compleja y su etiología no está completamente descrita: En la membrana sinovial que recubre la superficie articular y las vainas tendinosas, se origina una infiltración por diversas células inflamatorias. Destacan los linfocitos Th17, secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la interleucina (IL)-17, que parecen ejecutar un papel iniciador interaccionando con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos se relacionan con la secreción de mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1 β . Finalmente, se origina

una activación e hiperplasia de los mastocitos a nivel articular. El tejido inflamatorio adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente, y la activación de los osteoclastos del hueso periarticular conducen a la resorción y formación de las erosiones óseas propias de la enfermedad. ⁽⁸⁾ Adicionalmente, la actividad de las células T CD4⁺ reguladoras está disminuida, lo que produce el desequilibrio entre las respuestas efectora y reguladora de la inmunidad. ⁽⁸⁾

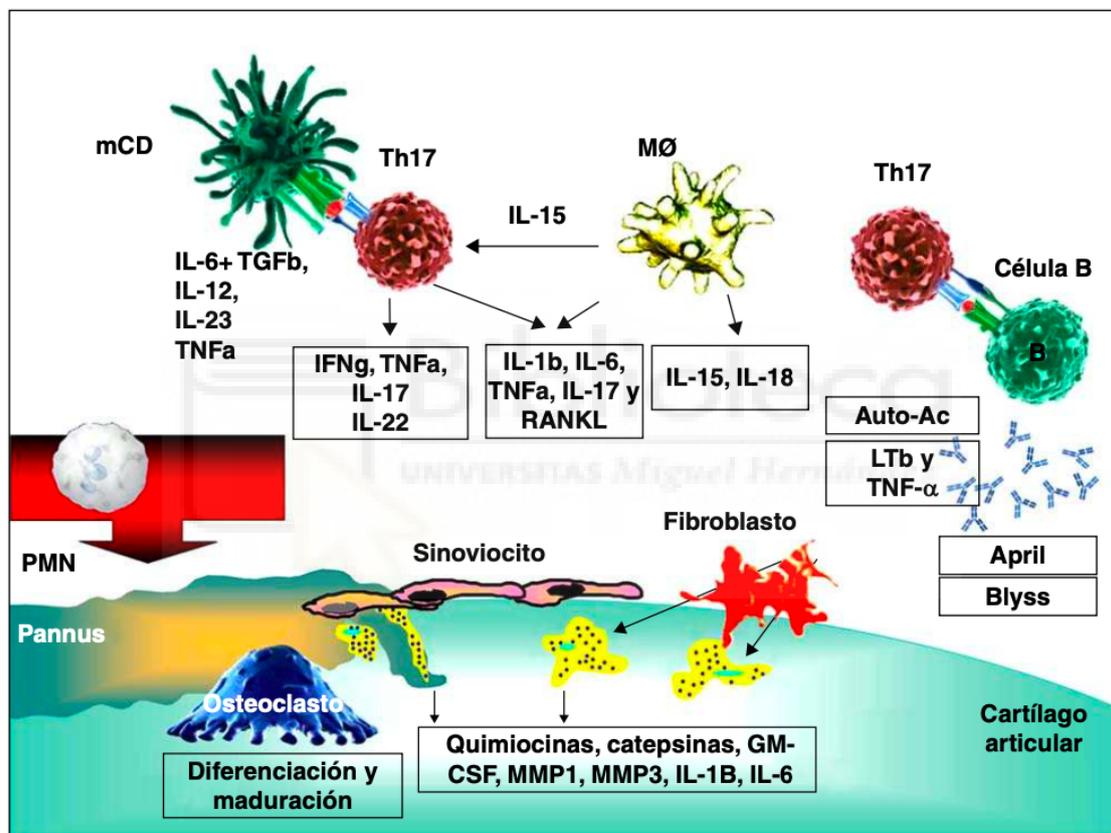


Figura 2: Fisiopatología de la artritis reumatoide. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis y resorción ósea, culminando en la liberación de enzimas y daño tisular. ⁽⁸⁾

Cuando las células T se activan, el subtipo de células T colaboradoras se reclutan. Los linfocitos Th17 producen IL-17, IL-17F, IL-21, IL-22 y TNF-α. Las células dendríticas y los macrófagos reclutados secretan el factor de crecimiento transformante β, IL-1, IL-6, IL-21 y IL-23 para apoyar la diferenciación Th17,

creando un ambiente inflamatorio. IL-17A, junto con TNF- α promueven la activación de fibroblastos y condrocitos. ⁽²⁾

Las células Th17 también desencadenan inmunidad adaptativa humoral mediada por células B sinoviales. Las células B son desencadenadas por factores que incluyen un ligando que induce la proliferación, un estimulador de linfocitos B y quimiocinas. Las células B secretan autoanticuerpos, presentan antígenos a los linfocitos T y estimulan los fibroblastos sinoviales a través de la secreción de citocinas. ⁽²⁾

La angiogénesis (formación de nuevos capilares o neovascularización a partir de vasos preexistentes, distinta a la vasculogénesis o la formación de capilares de novo a partir de células precursoras endoteliales) es un evento temprano en la fisiopatología de la AR, que depende de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, con un papel importante de la IL-17. ⁽⁸⁾

Las citocinas proinflamatorias actúan como moléculas efectoras: TNF- α e IL-1 son fundamentales en el proceso inflamatorio y al actuar conjuntamente, se definieron como las primeras dianas terapéuticas. El TNF- α es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios y la IL-1 β media la destrucción de cartílago y hueso. ⁽⁸⁾

4.5 Estrategias de tratamiento de la artritis reumatoide.

Actualmente, el mayor reto consiste en identificar biomarcadores que faciliten un diagnóstico más temprano, marcadores pronósticos y nuevas dianas terapéuticas más eficaces para optimizar el tratamiento de manera individualizada. ⁽³⁾ El tratamiento de la AR debe ir dirigido a controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad incluyendo el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de esta. ⁽³⁾ Actualmente, además de la cirugía invasiva, se utilizan para el tratamiento 3 grandes familias de fármacos: fármacos antirreumáticos modificadores de la

enfermedad (FARME), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y glucocorticoides. ⁽³⁾

Los antiinflamatorios no esteroideos se usan normalmente para aliviar el dolor e inflamación de la artritis, pero no revierten el curso de la enfermedad. Los glucocorticoides pueden inhibir la función y proliferación de las células Th1 y ello produce una reducción de los factores inflamatorios, pero si estos se usan a dosis elevadas o de forma prolongada podrán causar efectos secundarios no deseados como productos tóxicos. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad consiguen controlar la patología y reducir o prevenir la discapacidad que esta provoca, normalizando las funciones del sistema inmune que se ven alteradas. Estos fármacos son de acción lenta pero más o menos duradera, por tanto, se deben administrar junto con AINES o corticoides. Dentro de los antirreumáticos encontramos varios tipos: sintéticos convencionales (el más común es el metotrexato); biológicos; sintéticos dirigidos y biosimilares. ⁽³⁾

Varios tratamientos actuales reducen síntomas y detienen el progreso de la enfermedad. Las técnicas de tratamiento estandarizadas son efectivas en etapas iniciales de la patología y los pacientes pueden lograr beneficios terapéuticos positivos, previniendo el deterioro relacionado con la AR con el tratamiento temprano con metotrexato o una combinación de glucocorticoides con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como los inhibidores del TNF, o el inhibidor de la interleucina-6 (IL-6). ⁽⁹⁾

En las últimas dos décadas, el principal tratamiento para una temprana artritis reumatoide ha sido el metotrexato. Este fármaco ha demostrado ser efectivo en monoterapia y también en estrategias combinadas que incorporan terapias biológicas y sintéticas dirigidas. Presenta una buena tolerancia en el rango de dosis utilizadas para tratar la artritis reumatoide, pero tiene potenciales efectos secundarios incluidos el riesgo de toxicidad hepática y citopenias; sin embargo, la reciente evidencia respalda que son poco comunes. También se ha observado que este puede afectar a la microbiota intestinal y al sistema inmune. ⁽¹⁰⁾

Otros medicamentos empleados actualmente son los basados en ácidos nucleicos para influir en el proceso de la enfermedad. Estos fármacos utilizan moléculas como el ARN pequeño interferente y el ARN de molécula pequeña para interferir en la expresión de proteínas proinflamatorias, impidiendo la traducción a proteína del ARN endógeno que las codifica. ⁽³⁾

Los productos biológicos coadministrados mejoran la eficacia del tratamiento de la artritis reumatoide y superan las limitaciones de los medicamentos convencionales a través de diferentes mecanismos. Las ventajas de las aplicaciones biológicas se potencian aún más para lograr los mayores beneficios farmacológicos posibles. ⁽³⁾

4.6 Estrategias de una adecuada nutrición para pacientes con artritis reumatoide.

En el desarrollo de nuevas terapias para los trastornos autoinmunes, las intervenciones dietéticas dirigidas a las células T son una forma alternativa para controlar la función de estas. ⁽¹¹⁾ Adicionalmente, las comorbilidades de la artritis reumatoide como son la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina pueden beneficiarse de una dieta adecuada. ⁽¹¹⁾

La terapia nutricional para la AR tiene como objetivo atenuar la inflamación alterando la proporción de ácidos grasos omega-6 y omega-3 y aumentando los antioxidantes en la dieta. La reducción del ácido araquidónico, que es un ácido graso omega-6, es particularmente relevante. El ácido araquidónico es el precursor de los eicosanoides, que están involucrados en múltiples funciones y reacciones celulares. Los eicosanoides son mediadores de la inflamación, y la cantidad de ácido araquidónico liberada de la membrana celular determina la intensidad de este proceso. Una reducción del ácido araquidónico incorporado en la dieta disminuirá la biodisponibilidad de este en la membrana celular, provocando una menor liberación y una consecuente reducción en la formación de eicosanoides. ⁽¹²⁾ En los países desarrollados, el ácido araquidónico en las membranas celulares se origina principalmente en la dieta. Las dietas

vegetarianas contienen menos ácido araquidónico que las dietas con carne, por tanto, las dietas veganas y vegetarianas pueden influir favorablemente en la inflamación. ⁽¹²⁾

Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 derivan principalmente del pescado y de aceites derivados, y el ácido alfa-linoleico deriva de fuentes vegetales. El efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 marinos está involucrado en procesos inflamatorios: regulan las vías de señalización de los antioxidantes y alteran las vías inflamatorias al competir con los ácidos grasos omega-6 que se transforman en eicosanoides. Se ha comprobado que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 mejora la duración de la rigidez matutina, los niveles de dolor, la función física y la sensibilidad articular en los pacientes. ⁽¹³⁾

Una estrategia que se ha propuesto para ayudar a moderar los efectos de la AR es el alto nivel de adherencia a la dieta mediterránea. La dieta mediterránea se caracteriza por un alto consumo en aceite de oliva, cereales, frutas y verduras, un consumo moderado de pescado y carne y muchos condimentos y especias, todo ello acompañado de vino o sus infusiones y, por tanto, es rico en nutrientes y compuestos bioactivos que tienen un gran potencial antiinflamatorio. ⁽¹⁴⁾

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

El tipo de dieta y los distintos fármacos y estrategias de manejo en la patología por artritis reumatoide tienen un impacto en la calidad de vida de los pacientes. Este trabajo tiene como objetivo principal estudiar cómo mejora la calidad de vida en los pacientes con artritis reumatoide, atendiendo al componente inmune de la patología y analizando distintas líneas de tratamiento. Para determinar esto, nos centramos en los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la relación del sistema inmune en el desarrollo de la artritis reumatoide.

- Valorar los distintos tratamientos dietéticos-nutricionales en esta patología.
- Evaluar el impacto de tratamientos farmacológicos innovadores empleados actualmente en el manejo de la artritis reumatoide.

6. MATERIALES Y MÉTODOS:

Para la realización del presente TFG se requirió la autorización del Código de Investigación Responsable (COIR), COIR: **TFG.GFA.ECC.ITC.230404**

6.1 Diseño del estudio:

Estudio descriptivo transversal junto con un análisis crítico de los estudios hallados mediante revisión sistemática.

6.2 Fuente de obtención de los datos:

Los datos finalmente obtenidos fueron recopilados, vía internet, mediante consulta directa de la literatura científica de las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed) y The Cochrane Library.

6.3 Estrategia de búsqueda:

La búsqueda que se realizó fue de estudios publicados en revistas científicas en los que se hubiera estudiado las relaciones entre el sistema inmune y la artritis reumatoide; la nutrición en relación con la artritis reumatoide y su tratamiento farmacológico.

Para ello, se utilizaron las palabras clave en inglés establecidos por el tesoro MeSH (*Medical Subject Headings, National Library of Medicine*), debido a que este es el idioma vehicular de la ciencia en el que se encuentran escritos la práctica totalidad de artículos de mayor relevancia. Las palabras clave utilizadas

fueron: *Arthritis, Rheumatoid; Immune System; Drug Therapy; Diet Therapy; Gastrointestinal Microbiome.*

La búsqueda se realizó en las bases de datos citadas anteriormente usando las palabras clave y utilizando el operador “AND” para combinar las categorías de términos, conformando las siguientes búsquedas en las citadas bases de datos:

- (“Arthritis, Rheumatoid” [MeSH] AND (“Immune System” [MeSH]))
- (“Arthritis, Rheumatoid” [MeSH] AND (“Diet Therapy” [MeSH]))
- (“Arthritis, Rheumatoid” [MeSH] AND (“Drug Therapy” [MeSH]))

En lo referente al filtrado de los artículos obtenidos, se incluyeron aquellos artículos cuya fecha de publicación fuese entre los últimos 5 años o en el último año; y que además permitieran el acceso libre al texto completo. El objetivo de esta búsqueda es no realizar la revisión de artículos desactualizados. Para dicha inclusión los artículos debían de ser ensayos clínicos, estudios comparativos, revisiones sistemáticas o metaanálisis. De forma paralela, se excluyeron de esta revisión todos aquellos artículos que no cumplieron los criterios de inclusión especificados en el apartado anterior (idioma de redacción, fecha de publicación y accesibilidad gratuita al texto).

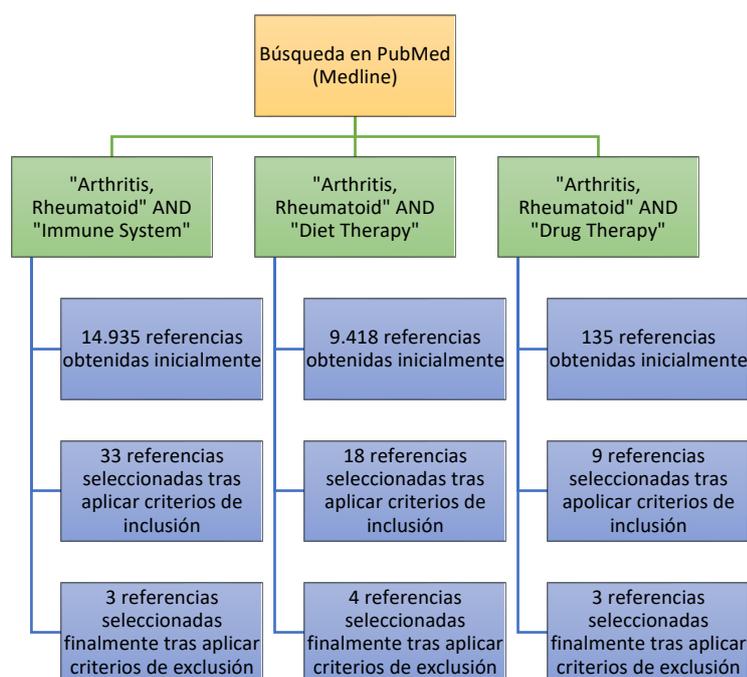


Figura 3: Diagrama de búsqueda y selección de referencias bibliográficas que finalmente se han analizado en el presente trabajo.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 El funcionamiento del sistema inmune en el desarrollo de la artritis reumatoide:

Los marcadores serológicos más importantes para la AR son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA). Los ACPA son predominantemente del isotipo IgG y son más específicos que los IgM-FR. Suelen determinarse mediante ensayos que utilizan un péptido citrulinado cíclico (CCP) como antígeno. Desde su primera descripción, se han desarrollado diferentes generaciones de ensayos basados en CCP que muestran algunas diferencias en cuanto a sensibilidades y especificidades. ⁽¹⁵⁾

Según Sieghart, D. et al. ⁽¹⁵⁾, un estudio tuvo como objetivo investigar el rendimiento diagnóstico del ensayo anti-CCP3, una isoforma de CCP en comparación con los ensayos anti-CCP2 IgG e IgA en pacientes con AR temprana y un número apropiado de controles de la enfermedad. Además, se abordó el valor pronóstico potencial de la determinación de ACPA IgA, especialmente con respecto a las respuestas terapéuticas a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Se seleccionaron 184 pacientes, la información del tratamiento estaba disponible para todos y se utilizó para calcular los tiempos de supervivencia del fármaco a metotrexato (n=144) y la primera terapia biológica anti-TNF (n142): 78 pacientes fueron tratados con Adalimumab, 38 con Etanercept, 14 con Golimumab y 12 pacientes recibieron Infliximab; de estos 142 pacientes, 22 recibieron una monoterapia anti-TNF. Las respuestas al tratamiento después de 3 meses se calcularon utilizando el índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI)50 que se refiere a una mejora del 50% en SDAI. ⁽¹⁵⁾

Como era de esperar, los ensayos de IgG e IgA anti-CCP2 mostraron especificidades muy altas (más del 98%) frente a sujetos sanos y controles de la enfermedad. Las sensibilidades fueron del 52,2% para los anticuerpos IgG y del 28,8% para los anticuerpos IgA, respectivamente. Esto dio como resultados índices de probabilidad positivos elevados frente a los controles de la enfermedad de 47,5% para el ensayo de IgG y 48,0% para el ensayo de IgA.

Sin embargo, los anticuerpos IgA no mostraron un valor diagnóstico agregado en nuestra cohorte de AR temprana ya que todos los pacientes positivos para IgA también fueron positivos para IgG. Se encontró que el ensayo anti-CCP3 era ligeramente más sensible que el ensayo anti-CCP2 IgG con un 56% de pacientes con AR temprana que dieron positivo frente a un 52,2%. Sin embargo, la especificidad fue menor, con un 95,9% frente a sujetos sanos y un 90,8% frente a controles con enfermedad. ⁽¹⁵⁾

En conjunto, al aplicar el punto de corte alto, 53 pacientes con AR temprana fueron triplemente positivos para anti-CCP2 IgG, anti-CCP2 IgA y anti-CCP3, 36 pacientes fueron doblemente positivos para anti-CCP2 IgG y anti-CCP3; 7 pacientes fueron positivos únicamente para anti-CCP2 IgG y 8 pacientes únicamente para anti-CCP3. La sensibilidad general de los dos ensayos de IgG fue del 56,5 % y 80 pacientes permanecieron seronegativos para anticuerpos anti-CCP. ⁽¹⁵⁾

Aunque los anticuerpos anti-CCP2 IgA no aumentaron la especificidad diagnóstica de las pruebas ACPA, podrían tener algún valor pronóstico como se ha propuesto para FR IgA. Para abordar este problema, se calcularon las tasas de retención de fármacos para metotrexato (MTX) y productos biológicos anti-TNF. Estos análisis revelaron tiempos de supervivencia del fármaco reducidos para productos biológicos anti-TNF en pacientes con anticuerpos IgA anti-CCP2. La diferencia entre los pacientes positivos simples IgG anti-CCP2 y los positivos dobles IgG/IgA fue estadísticamente significativa a los 18 meses y persistió hasta el final del período de observación (60 meses). En cuanto a la respuesta al

tratamiento anti-TNF al cabo de 3 meses, no se observaron diferencias significativas en el SDAI50 entre los pacientes con anticuerpos IgG anti-CCP2 y aquellos con anticuerpos IgG/IgA. En cuanto al tratamiento inicial con MTX, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes, aunque durante el primer año la tasa de supervivencia al MTX pareció ser mayor en los pacientes con anticuerpos IgA anti-CCP2. ⁽¹⁵⁾

Los ACPA son los marcadores serológicos más específicos de la AR. Sin embargo, la prevalencia de ACPA en la AR temprana generalmente no supera el 55% y, por tanto, los fabricantes de ensayos de diagnóstico han intentado aumentar la sensibilidad de los ensayos de ACPA. ⁽¹⁵⁾

El ACPA tiene un valor pronóstico más notable con respecto al inicio de la AR entre los pacientes sintomáticos en riesgo. Hay algunas diferencias entre FR y ACPA. Las células B positivas para ACPA se someten a múltiples rondas de respuestas del centro germinal que conducen a un alto nivel de hipermutaciones somáticas y cambios de isotipo. Por el contrario, las células B positivas para FR se someten a varias rondas de respuestas del centro germinal con solo un número modesto de mutaciones somáticas incluyendo dos factores de transcripción y puede ser activado por mecanismos inmunitarios innatos, mientras que las células B positivas para ACPA muestran una expresión diferencial enriquecida y genes asociados con la diferenciación de células B dependiente de células T. ⁽¹⁵⁾

La eficacia de la terapia de depleción de células B destaca aún más la importancia patógena de estas células en la AR. Las células B pueden proporcionar un vínculo crítico entre el desarrollo de la estructura linfóide terciaria dentro del sinovio inflamado y la propagación del proceso autoinmune. Esta conexión está respaldada por el hallazgo de estructuras similares al centro germinal (GC) dentro de la membrana sinovial de la AR inflamada y la observación de que la activación de las células T en la membrana sinovial de la

AR depende de la presencia de células B dentro de estos GC activos. TNF- α también está claramente establecido en la patogénesis de la AR. ⁽¹⁶⁾

Anteriormente se informó en un estudio transversal observacional que los pacientes con AR que están en tratamiento con anti-TNF muestran una escasez de redes de células dendríticas foliculares (FDC) de amígdalas y estructuras de GC acompañadas de una reducción en las células B de memoria de sangre periférica en comparación con controles sanos y pacientes con AR que toman metotrexato, lo que sugiere que la combinación de bloqueo de TNF y Linfotoxina (LT) puede alterar las reacciones de GC al menos en parte a través de los efectos sobre las FDC. A pesar de estos hallazgos, los efectos precisos in vivo del bloqueo de las vías de señalización de TNF y LT- α , en los linfocitos B humanos siguen sin estar claros, ya que los estudios longitudinales después del inicio de anti-TNF son pocos. ⁽¹⁶⁾

El estudio de Meednu N, et al. ⁽¹⁶⁾ se realizó para evaluar la hipótesis de que, debido a la capacidad del etanercept de bloquear tanto el TNF como la LT, tendría efectos más profundos en las poblaciones de células B que el adalimumab, que sólo bloquea el TNF. El estudio fue un ensayo multicéntrico de fase IV, aleatorizado, parcialmente ciego. Los participantes elegibles fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir regímenes de dosificación estándar de etanercept 50 mg o adalimumab 40 mg durante 24 semanas. Los participantes fueron aleatorizados para recibir una inyección de etanercept, cada semana durante 24 semanas o una inyección de adalimumab, cada dos semanas. Sesenta y tres participantes fueron aleatorizados en el ensayo, cuarenta y tres a etanercept y veinte a adalimumab. ⁽¹⁶⁾

Las respuestas clínicas fueron altas: el 90% de los participantes tratados con etanercept y el 89% de los participantes tratados con adalimumab lograron una respuesta buena o moderada a las 12 semanas y el 45% de los participantes lograron una actividad baja de la enfermedad. No se encontraron diferencias en los efectos del bloqueo dual de TNF y LT con etanercept en comparación con el

bloqueo único del TNF con adalimumab sobre los subconjuntos de células B de sangre periférica. Los subconjuntos de células B de sangre periférica se mantuvieron notablemente estables después del inicio del tratamiento anti-TNF. Aunque la mayoría de los subconjuntos de células B no cambiaron con el tratamiento, se observaron diferencias en función de la respuesta al tratamiento, con una mayor frecuencia de células B de memoria activada y células B vírgenes activadas en los pacientes que no respondieron al tratamiento al inicio y en los puntos temporales de seguimiento. ⁽¹⁶⁾

Danielle M Gerlag, et al. ⁽¹⁷⁾ llevaron a cabo un estudio, cuyo objetivo era probar si el agotamiento de las células B podría alterar el desarrollo de la enfermedad en individuos con alto riesgo de desarrollar AR. También se apuntó a identificar biomarcadores predictivos del desarrollo de artritis. Ciento nueve sujetos con artralgia sin ninguna evidencia de artritis clínica fueron reclutados a través de clínicas ambulatorias de reumatología, de los cuales ochenta y dos fueron elegidos para ser aleatorizados e incluidos en este estudio clínico. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 1000 mg de rituximab o placebo por vía intravenosa, después de recibir 100 mg de premedicación con metilprednisolona de acuerdo con el programa de tratamiento habitual utilizado en los pacientes con AR para prevenir posibles efectos adversos relacionados con la infusión. La aleatorización se estratificó por edad y sexo. Se midió el análisis exploratorio de los efectos del tratamiento del estudio sobre el número de células T y B de sangre periférica, mediante citometría de flujo (*"Fluorescence Activated Cell Sorting"*) y la presencia y los niveles de anticuerpos específicos de la enfermedad en subconjuntos de participantes. ⁽¹⁷⁾

Los resultados del estudio mostraron que no hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas. Sin embargo, un conjunto de 48 sujetos se había sometido a imágenes de sus articulaciones antes del estudio, de los cuales 46 no mostraron sinovitis en sus articulaciones. El tratamiento con una única infusión de rituximab redujo el riesgo inicial de desarrollo de artritis observado en el grupo placebo en un 55% a los 12 meses y un 53% a los 18

meses de seguimiento. El tratamiento condujo a un retraso en el desarrollo de la AR de 12 meses hasta el punto en que el 25% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento desarrollaron AR. ⁽¹⁷⁾

Interpretando los estudios de forma conjunta, los tres se enfocan en la artritis reumatoide y la evaluación de diferentes aspectos relacionados con su diagnóstico y tratamiento. Específicamente, los estudios de Meednu N. et al y Danielle M Gerla et al. se enfocan en las células B sobre el desarrollo de la patología. En su investigación, Meednu N, et al. observaron que no hay diferencias significativas en los efectos del bloqueo dual de TNF y LT con etanercept en comparación con el bloqueo único con adalimumab en los subconjuntos de células B de sangre periférica, y sugieren que los agentes que bloquean tanto el TNF como el LT no son necesariamente más eficaces que el bloqueo del TNF por sí solo. Aunque sí se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento en los subconjuntos de células B de memoria activadas en función de la frecuencia y células B vírgenes en pacientes que no respondieron al tratamiento al inicio. Por otro lado, en el estudio de Danielle M Gerla, et al. prueban el agotamiento de las células B para observar si alteran el desarrollo de la enfermedad y también identificar marcadores predictivos para su desarrollo; también muestran con el tratamiento rituximab que se consigue reducir el riesgo al inicio de desarrollo de AR y un retraso a los 12 meses. El tratamiento de rituximab una vez al año, una única infusión, podría ser suficiente para controlar el número de células B y prevenir la enfermedad clínicamente que manifiesta una población con alto riesgo de desarrollar AR, mientras que un enfoque más sofisticado consistiría en dirigirse específicamente a las células B autorreactivas que impulsan la autoinmunidad durante la fase preclínica de la enfermedad. Por tanto, ambos muestran como con el tratamiento disminuye el riesgo de desarrollar AR, disminuyendo así las células B. Por su parte, Sieghart D. et al. indirectamente también se enfocan en las células B, ya que este estudio trata de investigar el rendimiento diagnóstico del ensayo anti-CCP3 en comparación con los ensayos anti-CCP2 IgG e IgA; y estos anti-CCP sirven para determinar los ACPA, anticuerpos producidos por las células B que atacan a los tejidos sanos

(incluyendo articulaciones). Se observó que la prueba de anticuerpos IgA no aportan valor diagnóstico adicional, ya que los pacientes positivos para IgA también fueron positivos para IgG. Además, sugieren que no hay diferencia significativa en la respuesta al tratamiento entre los pacientes con anticuerpos IgG anti-CCP2 y aquellos con anticuerpos IgG/IgA.

7.2 Tratamiento nutricional:

Los hábitos alimentarios pueden representar tanto un factor de riesgo como un factor protector de la enfermedad, ya que muchas patologías crónicas y autoinmunes están influenciadas por la nutrición en función de las propiedades específicas de los alimentos. La ingesta de determinados nutrientes/compuestos puede producir un efecto inflamatorio o reducir la inflamación. ⁽¹⁸⁾ Se ha propuesto que la dieta mediterránea (DM) junto con factores genéticos y de estilos de vida, podría explicar la menor incidencia de AR en el sur de Europa en comparación con el norte de Europa y América. Sin embargo, esta hipótesis sigue siendo controvertida, ya que los estudios no han podido demostrar que la adherencia a la DM se asocie con una disminución del riesgo de desarrollar AR. ⁽¹⁹⁾

Como bien se muestra en la figura 3, la dieta mediterránea (DM) es el patrón dietético más saludable unido a un alto consumo de pescados grasos por sus conocidas propiedades antiinflamatorias. ⁽¹⁸⁾ La DM se caracteriza principalmente por el consumo de verduras, cereales sin refinar, fruta, legumbres, pescado y aceite de oliva virgen extra, así como a una ingesta moderada de huevos, aves, lácteos y un bajo consumo de azúcares refinados y carnes rojas. El vino tinto está incluido; hierbas y especias también son bastante usadas. ⁽¹⁸⁾

La dieta mediterránea también influye en la modulación de la microbiota intestinal. Llevar a cabo esta dieta se asocia con una microbiota más diversa y mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta fecales por los cuales afecta a la diferenciación de las células T reguladoras y la inflamación sistémica. Esta

diversidad puede estar asociada a la riqueza de la DM en alimentos de origen vegetal y, por tanto, a la fibra dietética. (19)

La DM se asocia con una reducción de la mortalidad total y cardiovascular, de la incidencia de cáncer, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. (18)

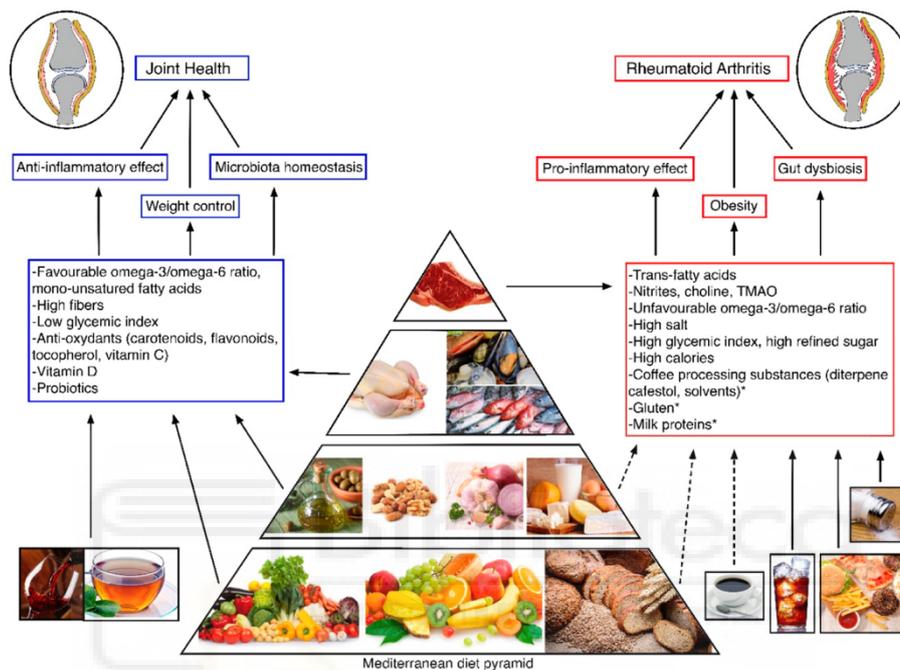


Figura 3: Nutrientes y sus fuentes alimentarias involucradas en el desarrollo y progresión de la Artritis reumatoide. Nutrientes con evidencia menos definida. (18)

Varios alimentos incluidos en la DM muestran efectos antiinflamatorios directos: el uso de aceite de oliva virgen extra se asocia con una reducción de tromboxano 2 y leucotrieno B4. El consumo de bebida de tomate durante 26 días induce una reducción en la producción de TNF- α . El consumo de té negro, al ejercer un efecto antiinflamatorio principalmente por su contenido en flavonoides, puede disminuir los niveles de la proteína C reactiva, la agregación y activación de leucocitos y plaquetas, reduciendo la respuesta inflamatoria en hombres sanos. (18)

La tabla 1 muestra diferentes estudios sobre el efecto de diferentes nutrientes y sus fuentes alimenticias sobre el riesgo de AR. ⁽¹⁸⁾ En un estudio chino multicéntrico de casos y controles, en el cual participaron 968 pacientes con AR y 1037 controles sanos durante 5 años antes del inicio clínico de la enfermedad, no se mostraron diferencias significativas en el consumo de carne roja entre los dos grupos. Se observó que los pacientes que desarrollaron AR habían consumido menos pescado, patatas, champiñones y vísceras. El consumo de champiñones, cítricos y productos lácteos mostró un efecto protector sobre la AR, mientras que el consumo de patatas y otras frutas se asoció con un mayor riesgo. ⁽¹⁸⁾

En su estudio, Benito-García et al. ⁽²⁰⁾ evaluaron el riesgo de AR en relación con el consumo de proteínas, hierro y carne entre las mujeres del *Nurses' Health Study (NHS)*, y se vio que no hubo asociaciones entre las proteínas, el hierro y las fuentes de alimentos correspondientes con el riesgo de AR. ⁽¹⁸⁾ Este estudio a diferencia del anterior no encuentra asociaciones entre las proteínas, hierro, y fuentes de alimentos, sin embargo, en el estudio chino multicéntrico si se observa un menor riesgo de AR con ciertos alimentos, como las setas, cítricos y productos lácteos.

Table 1. Studies on effect of different nutrients and their food sources on RA risk.

Study	Duration	Population	Evaluation Method	Nutrients/Foods	Outcomes (Effect on RA Risk)
Pattison et al. (2004) [10]	9 years (1993–2002)	25630 subjects (EPIC-Norfolk) (88 with IP and 1:2 ratio with healthy controls)	Prospective 7-day food diary	1. Red meat 2. Protein intake 3. Vitamin C	1. Harmful effect 2. Harmful effect 3. Protective effect
He J et al. (2016) [34]	1 year (2012–2013)	968 RA patients and 1037 healthy controls	Self-administrated weakly retrospective FFQ (over the last 5 years before RA onset)	1. Potatoes 2. Fruits (no citrus fruits) 3. Citrus fruits 4. Mushrooms 5. Dairy products 6. Red meats 7. Vegetables	1. Harmful effect 2. No effects 3. Protective effect 4. Protective effect 5. Protective effect 6. No effects 7. No effects
Benito-Garcia et al. (2007) [12]	22 years (1980–2002)	82,064 women in NHS (546 RA)	Prospective semi-quantitative FFQ at baseline and every 2 years in follow-up	1. Proteins 2. Iron 3. Red meats 4. Fish	1. No effects 2. No effects 3. No effects 4. No effects

EPIC-Norfolk: European Prospective Investigation of Cancer in Norfolk; IP: inflammatory polyarthritis; RA: rheumatoid arthritis; FFQ: food frequency questionnaire; NHS: Nurses' Health Study

Tabla 1: Estudios sobre el efecto de diferentes nutrientes y sus fuentes alimenticias sobre el riesgo de AR. ⁽¹⁸⁾

En un estudio de investigación prospectiva europea del cáncer en Norfolk se mostró una ingesta reducida en frutas y vitamina C en pacientes con AR en comparación con los controles, y un menor riesgo de desarrollo de AR en consumidores de aceite de oliva. ⁽¹⁸⁾ Curiosamente, los alimentos de origen vegetal proporcionan varios tipos diferentes de fibra dietética. Algunas fibras tienen propiedades fermentables, lo que les convierte en una importante fuente de energía para las poblaciones microbianas. ⁽¹⁹⁾ Frutas, verduras y aceite de oliva pueden disminuir el riesgo de AR, proporcionando varios nutrientes con propiedades antioxidantes, como los tocoferoles contenidos en el aceite de oliva que actúan como eliminadores de radicales libres. ⁽¹⁸⁾ También varios compuestos bioactivos exhiben propiedades antiinflamatorias, antioxidantes antiangiogénicas y analgésicas. ⁽²⁰⁾

Los beneficios de la dieta mediterránea han sido estudiados durante años. La evidencia, basada en un metaanálisis incluyendo a más de 12.800.000 sujetos que se adhieren a la DM, respalda la disminución del riesgo de mortalidad general, enfermedad cardiovascular, incidencia general de cáncer, enfermedad neurodegenerativa y diabetes. ⁽¹⁸⁾ Una revisión sistemática reciente publicada por Forsyth et al. ⁽¹⁸⁾, investigaron la eficacia potencial de la DM para prevenir el desarrollo de AR y mejorar las manifestaciones clínicas. A pesar de un número limitado de estudios incluidos, el análisis no encontró una reducción sustancial en el riesgo de AR con DM, aunque el estilo nutricional de DM podría proporcionar una mejoría sintomática, incluyendo aspectos como la actividad de la enfermedad, los marcadores inflamatorios y la función física. ⁽¹⁸⁾

Recientemente, se ha demostrado que la microbiota intestinal de los pacientes con AR tiene un aumento significativo en la clase de bacilos y el orden de los *Lactobacillales* en comparación con los controles sanos. Esto concuerda con los datos que informan un aumento en la familia *Lactobacillaceae* y el género *Lactobacillus* en ratones susceptibles a la artritis inducida por colágeno, además la variedad de *Lactobacilli* también es mayor en pacientes con AR. ⁽¹⁹⁾

Como bien se muestra en la Figura 4, la influencia de la DM en la composición de la microbiota intestinal y su efecto en la producción de ácidos grasos de cadena corta ha sido ampliamente estudiada, dado el interés en las propiedades antiinflamatorias de estos ácidos. ⁽¹⁹⁾ Las propiedades protectoras de la DM están relacionadas con la abundancia peculiar de varios nutrientes con efecto antioxidante y antiinflamatorio, especialmente ácidos grasos monoinsaturados, polifenoles y tocoferoles que promueven una reducción de la resistencia a la insulina y protegen contra la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. ⁽¹⁸⁾

Diferentes estudios informaron que una mayor adherencia a la DM se asocia con una microbiota más diversa y niveles más altos de ácidos grasos de cadena corta fecales. Los polifenoles mejoran la función de la barrera intestinal y hacen que disminuya la inflamación al igual que lo hace el aumento de los omega-3 y los omega-6. ⁽¹⁹⁾

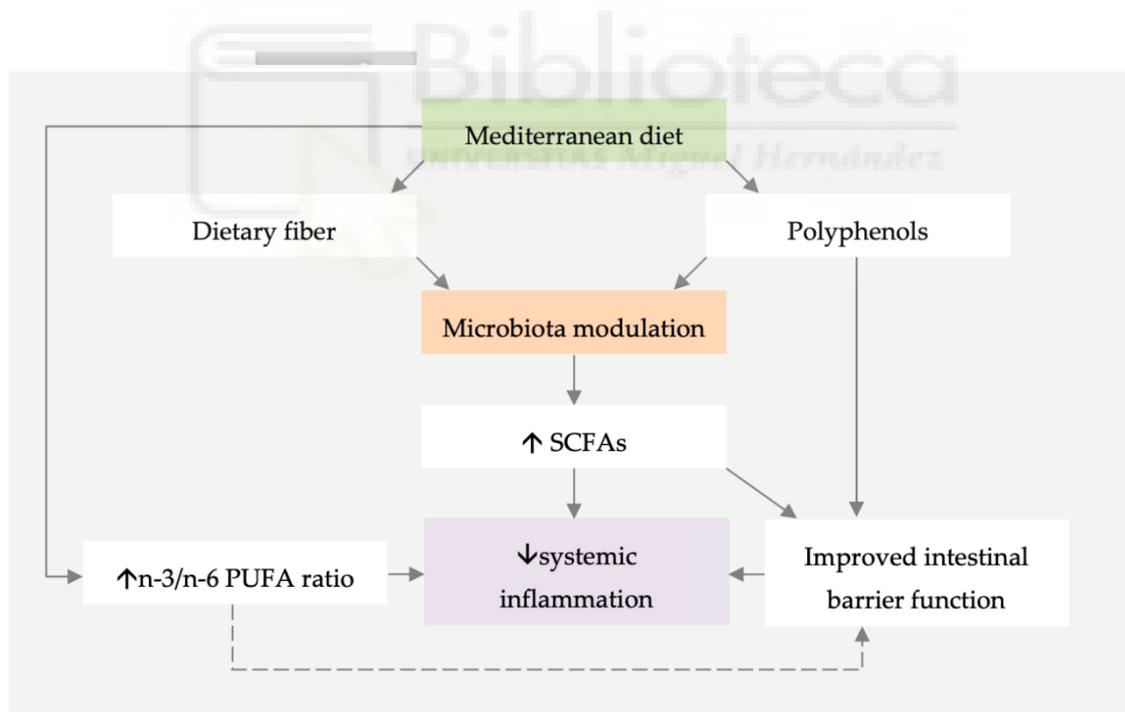


Figura 4: Propuesta de mecanismo de la influencia de la dieta mediterránea en la inflamación sistémica. ⁽¹⁹⁾

La influencia mediterránea, por medio de los polifenoles y la fibra dietética modulan la microbiota intestinal, estos hacen que aumenten los ácidos grasos

de cadena corta fecales y produce una disminución inflamatoria sistémica, al igual que lo hacen el aumento de los omega 3 y omega 6.

Gutiérrez-Díaz et al. ⁽¹⁹⁾ investigaron la asociación entre la adherencia regular a la DM y la composición de la microbiota fecal entre adultos con hábitos dietéticos establecidos. Una mayor adherencia a la DM se asoció con mayores concentraciones de Bacteroidetes y Firmicutes, así como mayores concentraciones más altas de propionato y butirato fecal.

García-Mantrana et al. ⁽¹⁹⁾ reportaron que los individuos con una puntuación de DM más alta tenían una mayor proporción de Bacteroidetes y una menor proporción Firmicutes/Bacteroidetes, lo que sugiere que Bacteroidetes son los filos más favorecidos. En un estudio diferente de Mitsou et al. ⁽¹⁹⁾, una mayor adherencia a la DM se asoció con niveles más bajos de heces *Escherichia Coli*, mayor ratio de bifidobacterias/*E.coli* y mayor proporción de ácidos grasos de cadena corta. Estos resultados apoyan la idea de que una adherencia regular a la DM modula la microbiota y aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta. ⁽¹⁹⁾ Por tanto, este estudio al igual que el estudio de He J et al. muestran que hay relación entre la dieta y el menor riesgo de AR y la composición de la microbiota intestinal que al mismo tiempo esta tiene efecto sobre la salud articular.

Abdulrazaq et al. ⁽¹⁹⁾ realizaron una revisión sistemática que investigó el papel de los omega-3 en el dolor artrítico. Entre los 18 ensayos controlados aleatorios incluidos, 10 sustentaron la hipótesis de que se obtiene una disminución del dolor después de una intervención con ácidos grasos omega-3. Varios estudios del artículo de Miles, E. A, et al. también informaron un efecto positivo de los omega-3 en otros resultados clínicos de la AR, indicaban, una reducción en la duración de la rigidez matutina y una disminución en el recuento de articulaciones sensibles e hinchadas. ⁽¹⁹⁾

Por otra parte, se ha estudiado que la inclusión de alimentos funcionales en la dieta tiene una influencia crítica en la reducción de los síntomas de la AR. Los agentes naturales más efectivos y mejor estudiados con tales atributos antiartríticos se analizan a continuación junto con su modo de acción en el tratamiento de enfermedades. ⁽²¹⁾

Según Aastha Guleria et al. ⁽²⁰⁾ uno de los agentes naturales más efectivos y con atributos antiartríticos es la cúrcuma, una especia muy utilizada en la cocina tradicional del sudeste asiático. Su principal componente es la curcumina, que experimentalmente se ha visto que es eficaz para mejorar los síntomas de la artritis reumatoide: Wang et al. demostraron que la curcumina atenúa la artritis inducida por colágeno mediante la inhibición de la vía de señalización del factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de las células B activadas, reduciendo la expresión de la ciclooxigenasa y promoviendo la apoptosis de los macrófagos, lo que conduce a la reducción de la secreción de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-17, IL-1 β . ⁽²¹⁾

Otro agente natural estudiado son las uvas rojas. Entre sus componentes se encuentran la quercetina y el resveratrol, que han demostrado su eficacia en la AR. La quercetina se ha estudiado como potencial tratamiento con el objetivo de aprovechar sus propiedades para mejorar los síntomas de la AR, al inhibir la actividad inflamatoria de los neutrófilos y suprimir la migración y la invasión de sinoviocitos similares a fibroblastos. Por su parte, el resveratrol ejerce sus efectos preventivos en la AR al inhibir las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), lo que en consecuencia reduce la inflamación y suprime la angiogénesis. Este también inhibe la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) y la proliferación de sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) a través de la activación de la vía de señalización del factor relacionado con el factor nuclear eritroide. Además, se ha visto que el resveratrol inhibe la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-1 y TNF- α y aumenta la expresión de las citocinas antiinflamatorias IL-10 que contribuyen a reducir la inflamación en AR. ⁽²¹⁾

Comparando conjuntamente los resultados anteriormente citados con respecto a la asociación que hay entre la DM y la AR, según los estudios de Forysth et al. y el de He J et al. se vio como sí había una mejoría sintomática y que ciertos alimentos podían tener un efecto protector, al igual que hablan de esto en el estudio de Aastha Guleria et al. donde mencionan diferentes agentes naturales como la curcumina, uvas rojas, y se observan que reducen los síntomas de la enfermedad, reducen la inflamación. Sin embargo, en otro estudio, de Benito-García et al. no se observaron asociaciones entre las fuentes de alimentos correspondientes con el riesgo de AR. Siguiendo con la dieta mediterránea, en varios estudios diferentes como son los de Gutierrez-Díaz et al. García-Mantrana et al. y Mitsou et al. apoyan la idea de que una adherencia regular a la DM modula la microbiota intestinal y además su efecto en la producción de ácidos grasos de cadena corta ha sido ampliamente estudiada, ya que se ha visto que reduce la inflamación sistémica.

7.3 Tratamiento farmacológico:

Hasta la fecha, no existe una cura eficaz para la AR y los tratamientos actualmente disponibles se utilizan principalmente para reducir la inflamación articular, prevenir la destrucción ósea irreversible y mantener la función articular tanto como sea posible. Estos tratamientos incluyen principalmente AINEs, diferentes clases de FARME, corticosteroides y otras terapias dirigidas a células, incluidas células T, B y monocitos/macrófagos. Sin embargo, estos tratamientos pueden no ser eficaces en todos los pacientes y su uso a largo plazo podría provocar efectos adversos graves. ⁽²²⁾

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos representan un grupo de medicamentos que se utilizan como estrategia de tratamiento principal para controlar el dolor y la rigidez en pacientes con AR. Dependiendo de sus mecanismos de acción, los AINE se pueden dividir en subgrupos: AINE no selectivos como ibuprofeno y naproxeno, AINE semiselectivos como diclofenaco e indometacina, y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibs), como rofecoxib y celecoxib. ⁽²²⁾ Los glucocorticoides están dotados de

propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y vasoconstrictoras. Debido a sus potentes actividades, la dexametasona, metilprednisolona, prednisona y triamcinolona se recetan habitualmente a los pacientes con AR. ⁽²²⁾

Respecto a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad recetados para el tratamiento de la AR, el más empleado es el metotrexato (MTX); también se utilizan la adenosina, la hidroxicloroquina, leflunomida y sulfasalazina. El metotrexato se emplea a menudo como tratamiento de primera línea debido a su eficacia, buen perfil de seguridad y bajo coste. Un mecanismo propuesto para el funcionamiento de este fármaco se basa en el aumento de la producción y liberación de adenosina al espacio extracelular. La adenosina tiene un efecto antiinflamatorio y se dirige principalmente a células mononucleares y neutrófilos, lo que resulta en una disminución de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-1 β y TNF- α . El efecto inmunosupresor del MTX también se relacionó con sus actividades de alteración redox. Adicionalmente se informó que el MTX podría inducir la apoptosis de las células T a través de la producción de ROS. ⁽²²⁾

Siguiendo con los FARME, la hidroxicloroquina es más favorecida en el tratamiento de enfermedades reumatoides en comparación con la cloroquina debido a su baja toxicidad. En la AR, la hidroxicloroquina bloquea la interacción entre los macrófagos presentadores de antígenos y las células Th, lo que conduce a una disminución de la respuesta inflamatoria general. La leflunomida, su mecanismo de acción está asociado a su metabolito activo, la teriflunomida, un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, que participa en la síntesis de novo de pirimidinas en células en división activa como los linfocitos. Y la acción de la sulfasalazina puede deberse a su capacidad para aumentar la síntesis de adenosina en el sitio de la inflamación, inhibir la expresión de TNF- α y suprimir la función de las células B. Además, se informó que la sulfapiridina también podría reducir la producción de IL-8. ⁽²²⁾

Otro grupo de fármacos empleados en la AR son los biológicos como los inhibidores del TNF (TNFi) o agentes que bloquean el TNF- α . El TNF- α es

producido por diferentes tipos de células, como monocitos, macrófagos, células B y T y células Natural Killer. A través de los receptores de TNF 1 y 2, el TNF- α actúa como un elemento importante en la regulación de la respuesta inflamatoria en la AR. Se informó que TNF- α está involucrado en la regulación positiva de RANKL, que estimula la diferenciación de osteoclastos y la resorción ósea. Además, los niveles altos de TNF- α en plasma pueden desencadenar un fenotipo preactivado en las células B, lo que conduce a la producción de más TNF- α pero también a funciones anormales de las células B. Por tanto, los agentes biológicos dirigidos contra TNF- α han sido de gran interés en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR. En este caso, actualmente están aprobados 5 potentes inhibidores para la inhibición del TNF- α : etanercept, infliximab, certolizumab pegol, adalimumab y golimumab. ⁽²²⁾

Desde hace más de una década, el tratamiento de la artritis reumatoide se basa en una estrategia de tratamiento dirigido, cuyo objetivo es la remisión clínica o una baja actividad de la enfermedad. Los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, se han utilizado ampliamente y han mejorado mucho el alcance del objetivo. Pero cómo mantener a los pacientes en remisión o en baja actividad de la enfermedad sigue siendo una cuestión abierta. Sin duda, el uso a largo plazo de productos biológicos conlleva una gran carga económica. ⁽²³⁾

Según Zhao J, et al. ⁽²³⁾ se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico de 2 etapas. La primera etapa fue una fase de inducción de la enfermedad con el receptor II del factor de necrosis tumoral humano recombinante (rh TNFR-Fc) 50 mg/semana más MTX 10-20 mg/semana durante no más de 12 semanas, este último es un FARME y al ser combinado con un fármaco de inducción, se puede lograr una respuesta más completa y duradera. Se permitió la dosis de MTX de 10 mg/semana a 20 mg/semana.

En la segunda etapa, todos los pacientes elegibles fueron aleatorizados en uno de los tres grupos A, B o C en una proporción de 1:1:1. Para los pacientes del

grupo A, se agregaron 200 mg de Hidrocloroquina (HCQ) dos veces al día y 1000 mg de Sulfasalazina (SSZ) dos veces al día durante las primeras 12 semanas y luego se suspendió la administración de rhTNFR-Fc, pero todos los demás medicamentos se continuaron durante las siguientes 48 semanas. Los pacientes del grupo B mantuvieron rh TNFR-Fc y MTX durante 60 semanas. Los pacientes del grupo C mantuvieron rh TNFR-Fc y MTX durante las primeras 12 semanas y luego suspendieron TNFi pero continuaron con MTX durante las siguientes 48 semanas. ⁽²³⁾

Los resultados concluyeron que 67 de 117 pacientes, lograron baja actividad de la enfermedad después de iniciar el tratamiento con TNFi + MTX dentro de las 12 semanas. En comparación, 44 pacientes no lograron la baja actividad de la enfermedad, de entre los cuáles había una menor proporción de mujeres, una duración más corta de la enfermedad, menos recuentos iniciales de articulaciones dolorosas, y menor actividad inicial de la enfermedad. El análisis de regresión logística múltiple mostró que el sexo masculino y pocos recuentos de articulaciones dolorosas fueron factores predictivos para el logro de la baja actividad de la enfermedad con tratamiento con TNFi y MTX dentro de las 12 semanas. ⁽²³⁾

Se encontró que la terapia triple fue superior a la monoterapia con MTX en la prevención de recaídas y, al mismo tiempo, más rentable que la terapia de mantenimiento con TNFi. En este ensayo la tasa de recaída llegó al 85%, aunque se continuaron con TNFi y MTX durante 12 semanas más antes de suspender el tratamiento. Se ha demostrado que la monoterapia con MTX para el mantenimiento después de suspender el TNFi es inapropiada. Algunos estudios mostraron que la interrupción de los productos biológicos se relacionó con mayor riesgo de perder la remisión, mientras que la reducción gradual no lo fue. En conclusión, para los pacientes con AR que han alcanzado el objetivo clínico con TNFi y MTX, la terapia triple con MTX, HCQ y SSZ es tan eficaz como la terapia de mantenimiento con TNFi para reducir las recaídas, pero es más rentable. La terapia triple se puede utilizar como alternativa a TNFi para el mantenimiento. ⁽²³⁾

Se recomienda el tratamiento temprano de la AR con fármacos modificadores de la enfermedad como el MTX en un entorno de tratamiento recomendado. Aunque los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) se usan con frecuencia en pacientes con AR activa que no logran su objetivo de tratamiento con MTX. Se sugiere que después del MTX, se puede usar un FARME biológico o sintético dirigido, especialmente en pacientes con mal pronóstico. ⁽²⁴⁾

Se ha demostrado anteriormente que el olokizumab (OKZ) era generalmente seguro y eficaz para reducir los signos y síntomas de la AR activa en pacientes con una respuesta incompleta a TNFi en dos ensayos de Genovese MC, et al. y Takechi T, et al. controlados aleatorios de fase II relativamente pequeños y a corto plazo. Según el artículo de Feist E, et al. en el presente estudio global de fase III, se evalúa la eficacia y seguridad de OKZ 64 mg cada 2 y cada 4 semanas en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a TNFi. ⁽²⁴⁾

Los pacientes fueron aleatorizados 2:2:1 para recibir inyecciones subcutáneas de OKZ 64 mg cada dos semanas y cada 4 semanas o placebo durante 24 semanas usando un sistema de aleatorización automatizado. En la semana 16, todos los sujetos del grupo de placebo se aleatorizaron en una proporción de 1:1 de forma ciega para recibir OKZ 64 mg cada 2 semanas o cada 4 semanas. Se solicitó a los sujetos que interrumpieron el tratamiento aleatorizado antes de la semana 24 que continuaran el estudio sin el tratamiento del estudio. ⁽²⁴⁾

Un total de 368 pacientes fueron aleatorizados para recibir OKZ 64 mg cada dos semanas (n=138), OKZ 64 mg cada 4 semanas (n=161) o placebo (n=69). La mayoría de los pacientes tenían una exposición previa a bloqueadores del TNF de más de 6 meses. Se demostró que ambos regímenes de dosis de OKZ eran estadísticamente superiores al placebo, y se observaron mayores niveles de mejoría entre la semana 12 y 24. En este estudio, el tratamiento con OKZ 64 mg cada 2 semanas y 64 mg cada 4 semanas más MTX se asoció con mejoras significativas en los signos y síntomas de la AR en comparación con placebo

más MTX durante un período de 24 semanas con un perfil de seguridad similar a los inhibidores de IL-6 aprobados. ⁽²⁴⁾

Comparando conjuntamente los estudios anteriormente citados, con respecto al estudio de Zhao J, et al. que comparan la triple terapia de MTX, HCQ y SSZ con el tratamiento de TNFi y MTX, muestran que son igual de eficaces para reducir las recaídas, pero es más rentable la triple terapia. Además, se ha visto que la monoterapia con MTX para el mantenimiento después de suspender el TNFi es inapropiada. La triple terapia se puede utilizar como alternativa a TNFi para el mantenimiento. En el estudio de Feist E, et al. muestran como el tratamiento con OKZ + MTX se asocia con mejoras significativas en los signos y síntomas de la AR. Por tanto, ambos estudios muestran como los fármacos biológicos con el MTX son capaces de reducir recaídas y así mejorar los signos y síntomas de la enfermedad. También se observa que el MTX en monoterapia o con placebo como muestra en el estudio de Feist E, et al. no es tan eficaz.

8. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos tras la realización de la revisión bibliográfica permiten extraer las siguientes conclusiones:

- Los marcadores serológicos más importantes para la AR son el factor reumatoide y los anticuerpos antiproteína citrulinada, producidos por las células B. Los estudios revisados muestran como controlando el número de células B se puede disminuir el riesgo de desarrollar AR, poniendo de manifiesto la relevancia de esta población celular en la etiopatogenia de la enfermedad.
- La dieta mediterránea junto con factores genéticos y estilos de vida pueden explicar la menor incidencia de AR en el sur de Europa. Ciertos alimentos como el aceite de oliva, pescado, vegetales, etc. muestran efectos antiinflamatorios debido a la reducción de tromboxano 2 y leucotrieno B4, además de que el aumento de omega-3 y omega-6

disminuyen la inflamación y los polifenoles mejoran la función de la barrera intestinal.

- La microbiota intestinal y su efecto en la producción de ácidos grasos de cadena corta también influye en la disminución de la inflamación y, por tanto, en un menor riesgo de AR. Adicionalmente, se ha observado que los pacientes con AR tienen un aumento significativo de Lactobacillales en comparación con controles sanos.
- El metotrexato destaca entre los tratamientos farmacológicos más empleados debido a su eficacia, buen perfil de seguridad y bajo coste; aunque alternativas como TNFi son seleccionadas para el tratamiento de pacientes que no logran su objetivo con MTX. Estudios recientes han comparado la triple terapia de MTX, HCQ y SSZ con la combinación MTX y TNFi; resultando idénticos a nivel de eficacia, pero no a nivel económico (siendo la triple terapia más asequible).

Teniendo en cuenta el carácter innovador de la revisión, estos resultados estimulan la realización de otros trabajos para poder evaluar las potenciales asociaciones establecidas en este proyecto, así como para evaluar la relación y efecto de los eventos y vías de tratamiento descritos en este trabajo en el curso de la enfermedad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Balsa Criado A, Díaz del Campo Fontecha P, Álvaro-Gracia JM. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Edición 2019. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2019.
2. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. diciembre de 2012;18(13 Suppl):S295-302.
3. Zhang S, Zhang M, Li X, Li G, Yang B, Lu X, et al. Nano-Based Co-Delivery System for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Molecules*. 14 de septiembre de 2022;27(18):5973.
4. Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, van Vollenhoven RF. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmunity Reviews*. enero de 2023;22(1):103217.
5. Yamada H. Adaptive immunity in the joint of rheumatoid arthritis.

Immunological Medicine. 2 de enero de 2022;45(1):1-11.

6. de Jong TA, Semmelink JF, Denis SW, van de Sande MGH, Houtkooper RHL, van Baarsen LGM. Altered lipid metabolism in synovial fibroblasts of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. enero de 2023;134:102974.

7. Bai LK, Su YZ, Wang XX, Bai B, Zhang CQ, Zhang LY, et al. Synovial Macrophages: Past Life, Current Situation, and Application in Inflammatory Arthritis. *Front Immunol*. 26 de julio de 2022;13:905356.

8. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*. marzo de 2011;6:20-4.

9. Pathade V, Nene S, Ratnam S, Khatri DK, Raghuvanshi RS, Singh SB, et al. Emerging insights of peptide-based nanotherapeutics for effective management of rheumatoid arthritis. *Life Sciences*. enero de 2023;312:121257.

10. Kour G, Choudhary R, Anjum S, Bhagat A, Bajaj BK, Ahmed Z. Phytochemicals targeting JAK/STAT pathway in the treatment of rheumatoid arthritis: Is there a future? *Biochemical Pharmacology*. marzo de 2022;197:114929.

11. Rondanelli M, Perdoni F, Peroni G, Caporali R, Gasparri C, Riva A, et al. Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *Clinical Nutrition*. marzo de 2021;40(3):661-89.

12. Schönenberger KA, Schüpfer AC, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 24 de noviembre de 2021;13(12):4221.

13. Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, et al. Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*. 4 de octubre de 2021;13(10):3506.

14. Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int*. mayo de 2018;38(5):737-47.

15. Sieghart D, Konrad C, Swiniarski S, Haslacher H, Aletaha D, Steiner G. The diagnostic and prognostic value of IgG and IgA anti-citrullinated protein antibodies in patients with early rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 5 de enero de 2023;13:1096866.

16. Meednu N, Barnard J, Callahan K, Coca A, Marston B, Thiele R, et al. Activated Peripheral Blood B Cells in Rheumatoid Arthritis and Their Relationship to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment and Response: A Randomized Clinical Trial of the Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor on B Cells. *Arthritis & Rheumatology*. febrero de 2022;74(2):200-11.

17. Gerlag DM, Safy M, Majer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2019;78(2):179-85.

18. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 18 de mayo de

2020;12(5):1456.

19. Dourado E, Ferro M, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 14 de noviembre de 2020;12(11):3504.

20. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16.

21. Guleria A, Kamboj A, Kaushal J, Anupam K, Bhatnagar A. A Molecular Insight into Significance of Functional Foods in Better Management of Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Farmacogn*. 1 de junio de 2022;32(4):502-13.

22. Ben Mrid R, Bouchmaa N, Ainani H, El Fatimy R, Malka G, Mazini L. Anti-rheumatoid drugs advancements: New insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. julio de 2022;151:113126.

23. Zhao J, Zhou W, Wu Y, Yan X, Yang L, Zhang Z. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of triple therapy in preventing relapse in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial (ESCoRT study). *Chinese Medical Journal*. 20 de septiembre de 2022;135(18):2200-9.

24. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 15 de septiembre de 2022;annrheumdis-2022-222630.

