

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO



UNIVERSITAS *Miguel Hernández*

Título: Artritis reumatoide difícil de tratar

Autora: Carreño Varó, Nuria

Tutora: Vela Casasempere, Carmen Paloma

Departamento y área: Medicina Clínica, Área de Reumatología

Curso académico: 2024-2025

Convocatoria: 21 de mayo 2025

Gracias a Paloma, por haberme guiado en todo este proceso.

Gracias a mi familia y a JJ, por estar siempre ahí.

Gracias a mis dos queridas amigas, Marta y Leire, por haberme acompañado en esta aventura llamada “Medicina”. Esto es solo el principio.



ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	10
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
TAMAÑO MUESTRAL	18
VARIABLES	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
ASPECTOS ÉTICOS	21
LIMITACIONES	22
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS	40
ANEXOS	42
ANEXO I	42
ANEXO II	44

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a mujeres y cursa con inflamación articular y manifestaciones sistémicas. El tratamiento busca la remisión o baja actividad mediante FAMES, destacando el metotrexato y los biológicos. Sin embargo, algunos pacientes no responden adecuadamente y desarrollan AR difícil de tratar (ARDDT), recientemente definida por EULAR. Dentro de este grupo se distinguen dos subtipos: PIRRA, con inflamación persistente, y NIRRA, sin inflamación objetiva pero con síntomas como dolor crónico. Reconocer estos perfiles permite un enfoque terapéutico más individualizado.

Hipótesis: Dentro del grupo de pacientes que cumplen las características de “ARDDT”, es posible identificar dos subgrupos: con y sin actividad inflamatoria.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio será identificar, dentro del grupo de pacientes que cumplen las características de “ARDDT”, dos subgrupos: con y sin actividad inflamatoria. Como objetivos secundarios buscaremos cuantificar los pacientes con y sin actividad inflamatoria, dentro del grupo de ARDDT, además de identificar si existen características (demográficas, comorbilidades, etc.) que difieran en ambos grupos.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con AR en tratamiento biológico, registrados en la base de datos de la Sección de Reumatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante). El objetivo fue identificar pacientes que cumplieran los criterios EULAR para ARDDT y clasificar su perfil según la presencia o ausencia de

actividad inflamatoria (PIRRA o NIRRA). Se incluyeron aquellos pacientes con fallo a al menos dos FAME biológicos o dirigidos con mecanismos de acción diferentes y signos clínicos de progresión.

Las variables analizadas incluyeron edad, sexo, comorbilidades, serologías (FR y anti-CCP) y actividad inflamatoria, definida por número de articulaciones inflamadas y PCR. El análisis estadístico se realizó con SPSS v26.0.

Resultados: De un total de 394 pacientes con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con FAMEb, 35 (8,88%) cumplieron criterios de ARDDT, siendo el 80% mujeres. La mayoría eran de raza caucásica (80%), con una edad media al diagnóstico de AR de 50,06 años y al diagnóstico de ARDDT de 60,83 años. El índice DAS28 al inicio del primer biológico fue de 5,037 y en el momento del diagnóstico de ARDDT de 5,09.

El tiempo mediano entre el diagnóstico y el inicio del primer biológico fue de 59 meses, y desde entonces hasta cumplir criterios de ARDDT de 27 meses. En el grupo femenino, el 45,16% presentaba FR positivo y el 67,74% ACPA positivo. Se observó una asociación significativa entre sexo femenino y positividad para ACPA. No hubo diferencias en comorbilidades, tabaquismo o índice de Charlson entre sexos.

Al analizar la actividad de la enfermedad, no se encontraron diferencias al inicio del tratamiento biológico, pero sí al diagnóstico de ARDDT, donde las mujeres presentaron valores significativamente superiores de DAS28, mayor número de articulaciones dolorosas y peor valoración subjetiva mediante EVA.

Cuatro pacientes (11,43%) fueron clasificadas como NIRRA. Todas eran mujeres caucásicas, negativas para FR, y significativamente más jóvenes que las del grupo PIRRA. Presentaron menor DAS28, menos articulaciones inflamadas y valores de PCR más bajos. Sin embargo, el grupo PIRRA mostró una valoración subjetiva más elevada de la enfermedad.

Conclusiones: Se identifica dentro de nuestra muestra de pacientes con AR a los que presentaban ARDDT. Dentro de este grupo, hemos podido identificar qué pacientes presentaban características del subgrupo NIRRA y cuales del PIRRA, perteneciendo 4 pacientes a la categoría NIRRA y 31 a PIRRA. Los pacientes NIRRA son todas mujeres, seronegativas para FR, más jóvenes, con menos comorbilidades, y con un índice de actividad medido por DAS28 tanto al inicio del primer biológico como al diagnóstico de ARDDT menor a los PIRRA. No se encontraron otras diferencias significativas entre los dos subgrupos.

Palabras clave: Artritis reumatoide, artritis reumatoide difícil de tratar, NIRRA, PIRRA, inflamación articular, dolor crónico.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that mainly affects women and presents with joint inflammation and systemic manifestations. Treatment aims for remission or low disease activity using DMARDs, especially methotrexate and biologic agents. However, some patients do not respond adequately and develop difficult-to-treat RA (D2TRA), recently defined by EULAR. Within this group, two subtypes are identified: PIRRA, with persistent inflammation, and NIRRA, with no objective inflammation but persistent symptoms such as chronic pain. Recognizing these profiles allows for a more individualized therapeutic approach.

Hypothesis: Within the group of patients who meet the criteria for D2TRA, two subgroups can be identified: those with and without inflammatory activity.

Objectives: The main objective of this study is to identify, within the group of patients who meet the criteria for “D2TRA”, two subgroups: those with and those without inflammatory activity. As secondary objectives, we aim to quantify the number of patients with and without inflammatory activity within the D2T RA group, and to identify whether there are any differing characteristics (demographic, comorbidities, etc.) between both groups.

Material and methods: A retrospective observational study was conducted in patients with RA receiving biologic therapy, registered in the Rheumatology Department database of the Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante). The objective was to identify patients meeting the EULAR criteria for D2TRA and to classify their profile based on the presence or absence of inflammatory activity (PIRRA or NIRRA). Patients who had failed at least two

biologic or targeted synthetic DMARDs with different mechanisms of action and showed clinical signs of disease progression were included.

The variables analyzed included age, sex, comorbidities, serological markers (RF and anti-CCP), and inflammatory activity, defined by the number of swollen joints and C-reactive protein (CRP) levels. Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0.

Results: Out of a total of 394 patients with RA undergoing treatment with biologic or targeted synthetic DMARDs, 35 (8.88%) met the criteria for D2TRA, with 80% being women. Most were of Caucasian ethnicity (80%), with a mean age at RA diagnosis of 50.06 years and 60.83 years at D2TRA diagnosis. The mean DAS28 score at the initiation of the first biologic was 5.037, and at the time of D2TRA diagnosis, 5.09.

The median time between RA diagnosis and the start of the first biologic was 59 months, and from that point to meeting D2TRA criteria, 27 months. In the female subgroup, 45.16% were RF positive and 67.74% were ACPA positive. A significant association was found between female sex and ACPA positivity. No differences were observed between sexes in terms of comorbidities, smoking status, or Charlson Comorbidity Index.

Regarding disease activity, no significant differences were found at the start of biologic therapy; however, at the time of D2TRA diagnosis, women showed significantly higher DAS28 scores, a greater number of tender joints, and worse subjective assessment of disease activity (VAS).

Four patients (11.43%) were classified as NIRRA. All were Caucasian women, RF negative, and significantly younger than those in the PIRRA group. They showed lower DAS28 scores, fewer swollen joints, and lower CRP levels. However, the PIRRA group reported a higher subjective perception of disease severity.

Conclusions: Patients RA who met criteria for D2TRA were identified within our sample. Among this group, we were able to distinguish which patients exhibited characteristics of the NIRRA subgroup and which belonged to the PIRRA subgroup, with 4 patients classified as NIRRA and 31 as PIRRA. NIRRA patients are all women, seronegative for RF, younger, with fewer comorbidities, and present a lower disease activity score measured with the DAS28 both at the initiation of the first biologic and at the time of D2T RA diagnosis compared to PIRRA patients. No other significant differences were found between the two subgroups.

Key words: Rheumatoid arthritis, difficult-to-treat rheumatoid arthritis, NIRRA, PIRRA, joint inflammation, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una patología muy prevalente e incapacitante afectando casi al 1% de la población adulta y en mayor proporción a las mujeres. Se trata de un trastorno autoinmune de causa desconocida pero multifactorial.

Dentro de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad encontramos las articulares (poliartritis con afectación de sobre todo pequeñas articulaciones, como las metacarpofalángicas o las interfalángicas proximales) y las extraarticulares (como nódulos reumatoides, vasculitis, enfermedad intersticial pulmonar, o amiloidosis).

El diagnóstico de la AR se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos, siendo de utilidad determinadas pruebas de laboratorio y radiológicas. Los criterios de clasificación vigentes fueron publicados en 2010⁽¹⁾ (Fig 1).

Fig 1: criterios de clasificación para artritis reumatoide ACR/EULAR⁽¹⁾

Table 3 The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for RA

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A-D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)**	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)††	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)§§	
Normal CRP and normal ESR 0	0
Abnormal CRP or normal ESR 1	1
D. Duration of symptoms¶¶	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

El objetivo terapéutico será conseguir la remisión clínica sostenida (o en su defecto un estado de baja actividad). Para ello es importante realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, ya que podremos evitar el daño irreversible mientras obtenemos mejores resultados terapéuticos finales, es decir, mayor porcentaje de remisión.

El tratamiento farmacológico es fundamental, siendo los fármacos modificadores de enfermedad los pilares de este. Sobre todo, destacamos la utilización del metotrexato (MTX), FAME sintético clásico (FAMEsc) más utilizado.

La aparición de los llamados FAME biológicos y sintéticos dirigidos (FAMEb/ FAMEsd), han supuesto un avance revolucionario en el tratamiento de la AR, ya que son capaces de intervenir en el proceso de la destrucción articular o progresiva, enlenteciendo o deteniéndola, permitiendo a muchos pacientes encontrarse en remisión clínica de la enfermedad ⁽²⁾.

Para valorar el grado de mejoría y de respuesta al tratamiento es interesante basarse en los índices compuestos, en los cuales encontraremos información sobre multitud de parámetros, comparándolos e indicándonos la actividad de la enfermedad. El indicador más utilizado es el llamado DAS28 (Disease Activity Score), aunque existen otros dos, menos usados en la práctica clínica: SDAI y CDAI. El DAS28 se calcula mediante una fórmula matemática, obteniéndose un número entre el 0 y el 10, incluyendo los siguientes indicadores:

- Número de articulaciones dolorosas (usando el recuento de 28 articulaciones)
- Número de articulaciones tumefactas (usando el recuento de 28 articulaciones)
- VSG (en ensayos clínicos, o en su defecto, de no presentar una VSG reciente, se sustituye este valor por el de la PCR)
- Evaluación general del paciente, sobre su salud (utilizando una escala visual análoga)

Gracias a esta puntuación, podremos clasificar al paciente en función de la actividad de la enfermedad, considerando baja actividad si el DAS28 es $<3,2$, mediana actividad si se encuentra entre 3,2 y 5,1 y alta actividad si es $>5,1$. Se considera remisión valores $<2,6$ ⁽²⁾.

Sin embargo, aun con la terapia adecuada y tras pautas con diferentes fármacos, un grupo de pacientes, tradicionalmente etiquetados como “artritis reumatoide resistente o refractaria”, no llega a alcanzar el objetivo de remisión o baja actividad. En los últimos años, se ha acuñado el término “artritis reumatoide difícil de tratar” (ARDDT), refiriéndose a un estado de enfermedad heterogéneo, en el que múltiples factores (que incluyen comorbilidades, bajo nivel socioeconómico, un procesamiento del dolor inadecuado y factores biológicos) pueden ser la causa de los síntomas persistentes. La primera referencia en la literatura sobre ARDDT aparece en 2008⁽³⁾, si bien el término es utilizado como equivalente a “artritis reumatoide resistente o refractaria”. En 2018, de Hair y cols⁽⁴⁾ hacen hincapié en la importancia de una definición consensuada que permita identificar a estos pacientes, ya que la sintomatología persistente afecta directamente a su vida social, su capacidad laboral y su calidad de vida, y el abordaje terapéutico debe adaptarse a las circunstancias individuales de cada caso. Es finalmente en 2021 cuando la Liga europea contra el reumatismo (EULAR), publica la definición de ARDDT⁽⁵⁾, que requiere el cumplimiento de tres características:

Fig 2: criterios de definición de ARDDT ACR/EULAR⁽⁵⁾

Box 1 Definition of D2T RA¹⁷

All three criteria need to be present in D2T RA:

1. Treatment according to EULAR recommendations and failure of $\geq$ two b/tsDMARDs (with different mechanisms of action)[†] after failing csDMARD therapy (unless contraindicated).[†]
2. Signs suggestive of active/progressive disease, defined as $\geq$ one of:
 - a. At least moderate disease activity (according to validated composite measures including joint counts, for example, DAS28-ESR >3.2 or CDAI >10).
 - b. Signs (including acute phase reactants and imaging) and/or symptoms suggestive of active disease (joint related or other).
 - c. Inability to taper glucocorticoid treatment (below 7.5 mg/day prednisone or equivalent).
 - d. Rapid radiographic progression (with or without signs of active disease).[‡]
 - e. Well-controlled disease according to above standards, but still having RA symptoms that are causing a reduction in quality of life.
3. The management of signs and/or symptoms is perceived as problematic by the rheumatologist and/or the patient.

b/tsDMARDs, biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; CDAI, Clinical Disease Activity Index; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; D2T, difficult-to-treat; DAS28-ESR, Disease Activity Score assessing 28 joints using erythrocyte sedimentation rate; RA, rheumatoid arthritis.

[†]Unless restricted by access to treatment due to socioeconomic factors.

^{††}If csDMARD treatment is contraindicated, failure of $\geq$ two b/tsDMARDs with different mechanisms of action is sufficient.

[‡]Rapid radiographic progression: change in van der Heijde-Modified Sharp Score ≥ 5 points in 1 year¹⁸⁴ or a similar progression in another validated scoring method.

Entre el 6 y 17% de los pacientes con AR van a cumplir la definición de ARDDT⁽⁶⁾.

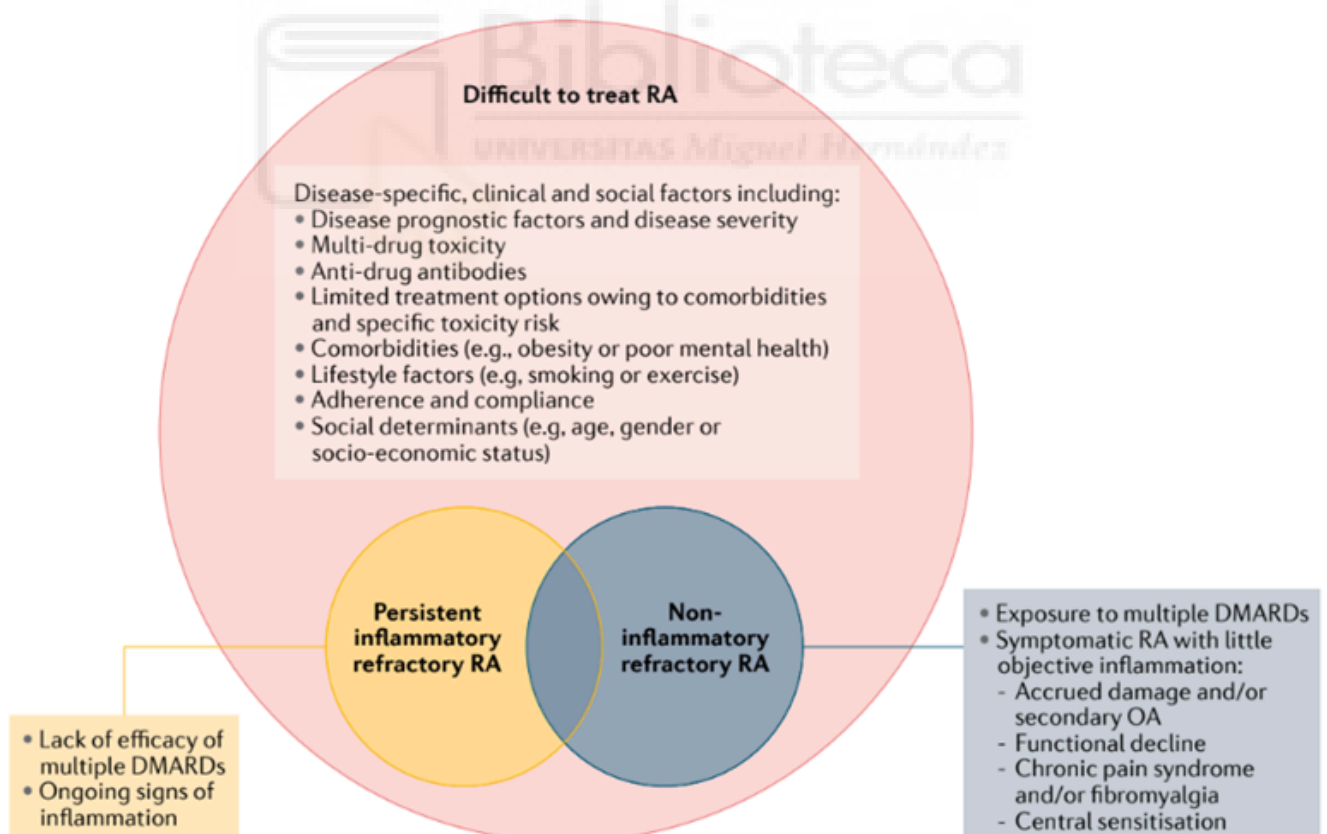
No obstante, la comunidad científica sigue percibiendo aspectos no bien cubiertos con esta definición, ya que bajo el paraguas de “ARDDT” conviven situaciones clínicas diferentes que requieren a su vez abordajes terapéuticos muy variados⁽⁷⁾. Atendiendo a la presencia o no de actividad inflamatoria objetivable, Buch y cols⁽⁶⁾ definieron en 2021 dos subgrupos de pacientes “refractarios o difíciles de tratar” (Fig 2):

- Persistent inflammatory refractory RA (PIRRA): los pacientes continúan con inflamación sinovial a pesar del tratamiento. La persistencia de inflamación normalmente se acompaña de elevación de los reactantes de fase aguda, como el VSG o la PCR. No solo se basa en los aumentos de procesos inflamatorios adaptativos e inmunitarios, sino que los factores genéticos, epigenéticos y la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) o los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) juegan un papel. Al ser pacientes con afectación inflamatoria, se podrían beneficiar de terapias dirigidas, como inhibidores de células B y T o inhibidores de citoquinas como TNF e IL-6.
- Non-inflammatory refractory RA (NIRRA): en estos pacientes, no se objetiva un aumento o persistencia de la inflamación sinovial, sin embargo, siguen presentando síntomas, principalmente dolor. El diagnóstico erróneo de la sintomatología persistente como inflamación articular puede conducir a un tratamiento innecesario con FAMEb/sd, o a un ciclo de varias terapias, sin conseguir mejorar su situación. Se cree que su mecanismo de acción puede estar relacionado con procesos relacionados con el dolor crónico, sensibilización del sistema nervioso central y procesos de neuroinflamación. Es por ello que para la mejoría

de estos pacientes se podrían usar técnicas utilizadas en el manejo del dolor crónico.

Identificar estos subtipos de ARDDT, puede permitir un tratamiento individualizado, que consiga mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Fig 3: Subgrupos de AR refractaria en el contexto más amplio de la ARDDT⁽⁶⁾.



HIPÓTESIS

Dentro del grupo de pacientes que cumplen las características de “ARDDT”, es posible identificar dos subgrupos: con y sin actividad inflamatoria.

OBJETIVOS

PRINCIPAL: identificar, dentro del grupo de pacientes que cumplen las características de “ARDDT”, dos subgrupos: con y sin actividad inflamatoria.

SECUNDARIOS:

- Cuantificar los pacientes con y sin actividad inflamatoria, dentro del grupo de ARDDT.
- Identificar si existen características (demográficas, comorbilidades, etc.) que difieran en ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es observacional retrospectivo. Los datos se obtendrán de la base de datos de pacientes en tratamiento biológico de la sección de Reumatología del Hospital General Universitario Dr Balmis de Alicante. Los pacientes han firmado consentimiento informado previo a la inclusión de sus datos en dicho registro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cumplir los criterios EULAR de AR-DDT:

- Fracaso de $\geq$ dos FAMEb/sd (con diferentes mecanismos de acción) tras el fracaso del tratamiento con FAMEsc (excepto contraindicación).
- Signos sugerentes de enfermedad activa/progresiva.
- El manejo de los signos y/o síntomas se percibe como problemática por parte del reumatólogo y/o del paciente. Este último criterio no se encuentra recogido como tal en el registro, pero los pacientes que han fracasado al menos a dos FAMEb con diferentes mecanismos de acción son considerados, al menos por parte del reumatólogo, como en situación problemática.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Insuficiente información en base de datos

TAMAÑO MUESTRAL

En la base de datos de reumatología hay registrados 394 pacientes con diagnóstico de AR, en tratamiento con FAMEb o FAMEsd. Según un estudio previamente realizado por la sección, la prevalencia de ARDDT en este centro

es del 7.7%, por lo que se estima encontrar unos 30 pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

VARIABLES

PRINCIPAL:

- Actividad inflamatoria: Sí/No. Se considerará que el paciente no presenta actividad inflamatoria (y por tanto entraría en la clasificación “NIRRA”) cuando no tenga articulaciones inflamadas (NAT=0) y la PCR sea igual o inferior a 0,5.

SECUNDARIAS:

- Edad al diagnóstico de AR
- Edad al inicio del primer biológico
- Edad al cumplir criterios de ARDDT
- Sexo
- Tiempo desde el diagnóstico de AR hasta el inicio del primer biológico.
- Tiempo desde el inicio del primer biológico hasta cumplir criterios de ARDDT.
- Comorbilidades:
- DM (Sí/No)
- Obesidad (Sí/No): Se consideró obesidad los diferentes grados de obesidad (I, II y III), sin incluir los pacientes con sobrepeso.
- Osteoporosis (Sí/No)

- Fibromialgia (Sí/No)
- Índice de Charlson (Valores entre 0-1/Valores ≥ 2): Esta variable se ha codificado clasificando a los pacientes en dos grupos según presenten valores entre 0-1 (bajo) o ≥ 2 (alto).
- FR: Positividad o negatividad
- Ac. anti-CCP: Positividad o negatividad
- Motivo de cambio de FAMEb

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleará la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar si los datos cuantitativos tienen una distribución normal. Si una variable cuantitativa presenta una distribución normal, se presenta mediante su media y desviación estándar (DE). En cambio, si su distribución no es normal, se presentará la mediana y rango intercuartílico (RIC). Para evaluar las diferencias entre variables, se utilizará la prueba T-Student para variables de distribución normal, mientras que en aquella con distribución no normal se empleará la U de Mann-Whitney. Para proceder al análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según cada caso particular. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 29.0 Statistics. IBM Inc. Chicago. Illinois. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica y a los principios fundamentales establecidos en la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013), los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la legislación biomédica y la protección de datos de carácter personal, siguiendo la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Los datos recogidos solo serán utilizados para los fines del estudio de investigación descritos en el protocolo y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y de acuerdo con la legislación aplicable. Para la realización de este trabajo, se han manejado datos anonimizados, extraídos de la base de datos de la sección de reumatología.

Para este trabajo, se ha solicitado la exención de Consentimiento Informado dado que los pacientes ya otorgaron su consentimiento previo a la inclusión de sus datos en el registro.

El Comité Ético de la Investigación con Medicamentos del HGU Dr. Balmis ha aprobado la realización del presente trabajo de investigación (código

PI2022-125). La Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández ha autorizado su realización, adjudicando el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GME.CPVC.NCV.241210.

LIMITACIONES

Como limitaciones destacar el carácter retrospectivo del estudio, que puede disminuir la calidad de los datos. El tamaño muestral también puede considerarse una limitación al tratarse de un número de pacientes relativamente pequeño. Otra limitación podría ser la dificultad de la generalización del estudio, ya que los pacientes que participan pertenecen a un único hospital.



RESULTADOS

De los 394 pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con FAMEb/sd, 35 cumplen criterios de ARDDT (8,88%) con 28 mujeres (80%). El 80% son de raza caucásica y el 20% hispanoamericana. La edad media al diagnóstico de la AR fue de 50,06 años (DE 2,05) y al diagnóstico de ARDDT de 60,83 años (DE 2,21) El índice DAS28 al inicio del primer biológico fue de 5,037 (DE 0,27), y al diagnóstico de ARDDT de 5,09 (DE 0,25). La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de AR al inicio del primer fármaco biológico fue de 59 meses (RIC 11-163), y desde el primer biológico hasta cumplir criterios de ARDDT fue de 27 meses (RIC 15-41).

En la tabla 1 se muestran las características descriptivas de la muestra total y por sexos. Dentro del grupo de mujeres, 22 eran de raza caucásica (70,97%), 14 de ellas tenían el FR positivo (45,16%) y 21 el ACPA positivo (67,74%).

Al comparar la muestra en función del sexo, vemos que en las mujeres, el desarrollo de ARDDT está significativamente ligado a la titulos de ACPA positivos. No se encontraron diferencias en el hábito tabáquico, en el índice de Charlson ni en ninguna de las comorbilidades.

Tabla 1: Descripción de la muestra

Total = 35	TOTAL	VARÓN	MUJER	P valor
n, %	35	7 (20)	28 (80)	
Edad al Dx de AR años, media (DE)	50,06 (2,05)	54 (13,41)	49,07 (11,82)	0,172
Edad al 1er biológico, años, media (DE)	58,23 (2,2)	58,14 (10,15)	58,24 (13,83)	0,492
Edad al Dx de ARDDT años, media (DE)	60,83 (2,21)	60,14 (10,46)	61 (13,64)	0,440
Raza caucásica n, (%)	28 (80)	6 (85,71)	22 (70,97)	0,673
FR positivo, n (%)	16 (44,4)	2 (28,57)	14 (45,16)	0,474
ACPA positivo, n (%)	23 (63,9)	2 (28,57)	21 (67,74)	0,038
T. de Dx AR a 1er biológico meses, mediana (RIC)	59 (11-163)	23 (7-50)	101,5 (11,75-165,25)	0,214
T. de 1er biológico a criterio ARDDT	27 (15-41)	22 (13-33)	30,5 (16,25-44)	0,199

meses, mediana (RIC)				
Comorbilidades, n (%)				
EPOC	4 (11,4)	1 (14,29)	3 (9,68)	0,791
HTA	12 (34,3)	2 (28,57)	10 (32,26)	0,722
DM	3 (8,6)	1 (14,29)	2 (6,45)	0,546
OP	7 (20)	0 (0)	7 (22,58)	0,139
FM	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,23)	0,612
Obesidad	9 (29)	0 (0)	9 (29,03)	0,081
I. Charlson ≥ 2, n (%)	4 (11,4)	1 (14,29)	3 (9,68)	0,791
Fumador, n (%)				
No	26 (74,29)	6 (85,71)	20 (64,52)	0,764
Exfumador	6 (17,14)	1 (14,29)	5 (16,13)	
Activo	3 (8,6)	0 (0)	3 (9,68)	

La tabla 2 muestra los datos de actividad de la enfermedad en la muestra global y por sexos: a la hora de desglosar los componentes del DAS28 en ambos grupos, observamos que no hay diferencias significativas en el momento de inicio del primer biológico. Sin embargo, cuando estos pacientes cumplen ya criterios de ARDDT, sí encontraremos que las mujeres presentan un índice DAS28 significativamente superior, además de un mayor número de articulaciones dolorosas y una peor valoración subjetiva de la artritis medida mediante EVA.

Tabla 2: Datos de actividad de la AR en la muestra total y por sexo

Total = 35	TOTAL	VARÓN	MUJER	P valor
n, %	35	7	28	
DAS28 basal (al inicio del primer biológico) media (DE)	5,037 (0,27)	4,68 (1,89)	5,117 (1,33)	0,272
DAS28 al cumplir criterio ARDDT media (DE)	5,091 (0,25)	3,79 (1,5)	5,415 (1,31)	0,004
NAD basal mediana (RIC)	6,5 (2-12,75)	3 (1-15)	7(2-13)	0,395
NAT basal mediana (RIC)	3,5 (0-6,75)	3 (0-9)	4 (0-7)	0,488
EVA basal media (DE)	6,11 (0,492)	5,6 (1,12)	6,22 (0,555)	0,32
VSG basal mediana (RIC)	30 (14,5-54,5)	22 (10,5-54,5)	32,5 (14,5-61,25)	0,758
PCR basal mediana (RIC)	0,865 (0,19-2,43)	2,91 (0,83-4,14)	0,65 (0,03-1,63)	0,141
NAD ARDDT mediana (RIC)	8 (2-15)	2 (0-5)	10 (4,25-15,75)	0,009
NAT ARDDT mediana (RIC)	3 (1-6)	2 (0-2)	4 (1,25-6)	0,128
EVA ARDDT media (DE)	6,49 (0,421)	5 (4-6)	7 (5-9)	0,017
VSG ARDDT mediana (RIC)	31,5 (20-51)	33 (4,25-58,5)	31,5 (20-49)	1
PCR ARDDT mediana (RIC)	0,72 (0,23-1,21)	0,915 (0,46-3,91)	0,655 (0,2-1,16)	0,381

Tras analizar los diferentes motivos por los cuales se decidía el cambio de FAMEb en la muestra total, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (posiblemente dado a la limitación del tamaño de la muestra), el principal motivo de cambio fue la ineficacia. (Tabla 3)

Tabla 3. Motivo de cambio de FAMEb en la muestra

Total = 35	TOTAL	VARÓN	MUJER	P valor
n, %	35	7 (20)	28 (80)	
Motivo 1er cambio FAMEb:				0,335
Ineficacia	28 (80)	7 (100)	21 (75)	
ACADV	6 (17,1)	0	6 (21,4)	
Desconocido	1 (2,9)	0	1 (3,6)	
Motivo 2º cambio FAMEb				0,886
Ineficacia	26 (74,3)	6 (85,7)	20 (71,4)	
ACADV	5 (14,3)	1 (14,3)	4 (14,3)	
Embarazo	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,6)	
No médico	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,6)	
Desconocido	2 (5,7)	0 (0)	2 (7,1)	

*ACADV= Acontecimientos adversos

4 pacientes (11,43%) cumplen con los criterios de NIRRA. El 100% son mujeres, 2 presentan un CPP positivo, ninguna FR.

La tabla 4 muestra las características de estas cuatro pacientes.

Tabla 4. Características de las pacientes NIRRA

NIRRA	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Raza	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica
Obesidad	No	No valorada	No	No
FR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
CCP	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Charlson	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Fumadora	No	No	Sí	No
Hipercolesterolemia	No	No	Sí	No
Diabetes Mellitus	No	No	No	No
EPOC	No	No	No	No
Hipertensión arterial	No	No	Sí	No
Osteoporosis	No	No	No	No
Fibromialgia	No	No	No	No
Otra patología crónica	No	Migraña crónica	No	No
Antecedentes de IAM	No	No	Sí	No
Edad al diagnóstico AR (años)	29	30	53	47
Edad al cumplir criterio ARDDT (años)	39	48	58	50
Das28 al inicio del 1er biológico	3,56	2,44	4,42	5,06
Das28 al diagnóstico de ARDDT	1,88	4,86	5,34	2,43

Comparando el grupo de pacientes NIRRA con el grupo PIRRA, destacan las siguientes diferencias, resumidas en la tabla 5: las cuatro pacientes NIRRA eran mujeres de raza caucásica, negativas para FR (dos de ellas ACPA positivo), y significativamente más jóvenes que el grupo PIRRA. El índice de actividad DAS28 fue inferior en el grupo NIRRA, tanto al inicio del primer biológico como al cumplir criterio de ARDDT. Aunque no resultó estadísticamente significativo (probablemente por la limitación del tamaño de la muestra NIRRA), cabe destacar que en el grupo NIRRA ninguna de las pacientes tenía comorbilidades (tan solo una HTA), y el índice de Charlson fue bajo en tres de las cuatro pacientes.

Tabla 5: Comparación entre grupos NIRRA vs PIRRA

C	NIRRA	PIRRA	P valor
n, %	4	31	
Edad al Dx de AR años, media (DE)	39,50 (11,9)	51,42 (11,6)	0,032
Edad al 1er biológico, años, media (DE)	44,25 (9,1)	60,03 (12,4)	0,01
Edad al Dx de ARDDT años, media (DE)	47,5 (7,7)	62,5 (12,7)	0,14
Raza caucásica n, (%)	4 (100)	24 (77,4)	0,288
FR positivo, n (%)	0 (0)	16 (51,6)	0,119
ACPA positivo, n (%)	2 (50)	21 (67,7)	0,672
T. de Dx AR a 1er biológico	25 (9,5-134,25)	59 (14-163)	0,499

meses, mediana (RIC)			
T. de 1er biológico a criterio ARDDT	41,75 (24,541)	29,58 (16,313)	0,254
meses, media (DE)			
Comorbilidades, n (%)			
EPOC	0 (0)	4 (12,9)	0,445
HTA	1 (25)	11 (35,5)	0,678
DM	0 (0)	3 (9,7)	0,515
OP	0 (0)	7 (22,6)	0,288
FM	0 (0)	1 (3,2)	0,716
Obesidad	0 (0)	9 (32,1)	0,224
I. Charlson ≥ 2, n (%)	0 (0)	4 (12,9)	0,445
Fumador, n (%)			0,830
No	3 (75)	23 (74,19)	
Exfumador	1 (25)	5 (16,13)	
Activo	0 (0)	3 (9,68)	

Analizando de forma individual los componentes de DAS28, no hubo diferencia entre ambos grupos al inicio del primer fármaco biológico. En el momento de cumplir criterios de ARDDT, el grupo NIRRA tuvo menos articulaciones tumefactas y valores de PCR inferiores al grupo PIRRA, ya que la definición lo exige; la valoración subjetiva del estado de la artritis medida mediante EVA fué también significativamente inferior en el grupo NIRRA (Tabla 6).

Tabla 6: Datos de actividad de la AR según grupos NIRRA y PIRRA

Total = 35	TOTAL	NIRRA	PIRRA	P valor
n, %	35	4	31	
DAS28 basal (al inicio del primer biológico) media (DE)	5,037 (0,27)	3,873 (1,13)	5,239 (1,38)	0,037
DAS28 al cumplir criterio ARDDT media (DE)	5,091 (0,25)	3,632 (1,77)	5,279 (1,36)	0,017
NAD basal media (DE)	6,5 (2-12,75)	2,75 (2,98)	8,63 (7,26)	0,064
NAT basal media (DE)	3,5 (0-6,75)	1,25 (1,5)	4,75 (4,13)	0,055
EVA basal media (DE)	6,11 (0,492)	5,25 (1,708)	6,25 (2,723)	0,243
VSG basal mediana (RIC)	30 (14,5-54,5)	21,5 (12,75-39,25)	35 (14,5-59,5)	0,482
PCR basal mediana (RIC)	0,865 (0,19-2,43)	0,752 (0,55-ND)	0,9 (0,16-3,47)	0,866
NAD ARDDT media (DE)	8 (2-15)	7 (8,44)	9,06 (7,36)	0,303
NAT ARDDT media (DE)	3 (1-6)	0 (0)	5,32 (5,56)	0,034
EVA ARDDT media (DE)	6,49 (0,421)	4,25 (0,854)	6,77 (0,439)	0,027
VSG ARDDT mediana (RIC)	31,5 (20-51)	23 (12-ND)	32 (20-52)	0,383

PCR ARDDT	0,72	0,11	0,89	0,020
mediana (RIC)	(0,23-1,21)	(0,03-0,4)	(0,057-1,44)	

*ND= No determinado

Tras analizar los diferentes motivos por los cuales se decidía el cambio de FAMEb dentro de los pacientes NIRRA y PIRRA, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas por el escaso tamaño muestral, cabe resaltar que la mitad de las pacientes NIRRA cambiaron de primer FAMEb por acontecimiento adverso, lo que en el grupo PIRRA ocurrió en un porcentaje muy inferior (12,9%). El cambio del segundo FAMEb ocurrió en ambos grupos mayoritariamente por ineficacia (Tabla 7).

Tabla 7. Motivo de cambio de FAMEb en pacientes NIRRA y PIRRA

Total = 35	TOTAL	NIRRA	PIRRA	P valor
n, %	35	4	28	
Motivo 1er cambio FAMEb:				0,175
Ineficacia	28 (80)	2 (50)	26 (83,9)	
ACADV	6 (17,1)	2 (50)	4 (12,9)	
Desconocido	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,2)	
Motivo 2º cambio FAMEb				0,428
Ineficacia	26 (74,3)	3 (75)	23 (74,2)	

ACADV	5 (14,3)	0 (0)	5 (16,1)
Embarazo	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,2)
No médico	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,2)
Desconocido	2 (5,7)	1 (25)	1 (3,2)

*ACADV= Acontecimientos adversos

DISCUSIÓN

35 de 394 pacientes diagnosticados de AR tratados con FAMEb/sd cumplen criterios de ARDDT. La proporción de pacientes encontrados con ARDDT (8,8%) en esta muestra coincide con la estimada en la literatura, como nos dice de Hair y cols⁽⁴⁾ (3-10%) y Buch y cols⁽⁶⁾ (6-17%).

Al analizar más detalladamente la muestra de los pacientes con ARDDT, encontramos que aunque no hallemos significación estadística, la proporción de hombres y mujeres coincide con la encontrada en la literatura⁽⁸⁻⁹⁾ (80% de los pacientes con ARDDT son mujeres).

Alp y cols⁽⁸⁾ han descrito la seropositividad en un 75% ante FR y/o ACPA, sin distinción de sexo. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos menos de la mitad de los pacientes con FR positivo (44,4%), mientras que sí que encontramos una mayor proporción de positividad frente a ACPA (63,9%). La seropositividad, como explica Buch y cols⁽⁶⁾, está relacionada con una forma

más agresiva de AR, y por lo tanto, estos pacientes presentan mayor probabilidad de acabar desarrollando ARDDT.

Por otra parte, en nuestro estudio, no encontramos diferencias entre las edades de diagnóstico tanto de AR como de ARDDT en función del sexo. No encontramos literatura que separe específicamente estos dos grupos, sin embargo, observamos en estudios como los de Alp y cols⁽⁸⁾ y David y cols⁽⁹⁾, que los pacientes que son diagnosticados de ARDDT no son mayores (siendo incluso en algunos estudios más jóvenes^(10,11)) que los pacientes con AR que no evolucionan desfavorablemente. Sin embargo, en el estudio de Hofman y cols⁽⁷⁾ expresan que no hay diferencias significativas en las características de sexo o edad entre los pacientes con AR y ARDDT, concordando con nuestros hallazgos no significativos.

La mayoría de los autores^(4,7,8,9) señalan una importante relación significativa entre la presencia de comorbilidades y ARDDT, pudiendo ser esta causante de dolor articular y de persistencia de inflamación. En nuestra muestra, sólo un 11,4% de los pacientes presentaban un índice de Charlson elevado.

Otro factor importante a tener en cuenta es el tabaco. Numerosos autores, más específicamente de Hair y cols⁽⁴⁾ nos habla de una asociación entre el tabaco y la aparición de ARDDT (independientemente del sexo), ya que está relacionado con factores proinflamatorios⁽¹²⁾, conduciendo al paciente a un estado de mayor inflamación, y por lo tanto mayor riesgo de ARDDT. En

nuestra muestra, la mayoría de pacientes no tienen ni han tenido hábito tabáquico (74,29%)

Nuestro objetivo principal es identificar si en nuestra muestra de pacientes con ARDDT, encontramos pacientes NIRRA y PIRRA. Buscamos también cuantificarlos e identificar características que puedan diferir.

Solamente 4 (11,43%) pacientes de la muestra cumplen con los criterios de paciente NIRRA y por lo tanto, 31 (88,57%) no lo hacen, siendo estos clasificados como PIRRA. Dichos datos concuerdan con los propuestos en la cohorte de García-Salinas y cols⁽¹³⁾, en la cual definen que el 92% de los pacientes presentaban signos inflamatorios (consideramos pues, que entran en la categoría de PIRRA). No obstante, los datos proporcionados por David y cols⁽⁹⁾ no son consistentes con dichas incidencias, mostrando una gran discordancia y resaltando la importancia de realizar estudios para llegar a un consenso en la prevalencia de cada subgrupo.

Es interesante apuntar que en nuestra muestra, las pacientes NIRRA no presentan seropositividad frente al FR, pero la mitad sí frente a ACPA. Dichos valores concuerdan con Humby y cols⁽¹⁴⁾ señalando que prácticamente la mitad de los pacientes sin inflamación presentaban FR y/o ACPA positivo. En el grupo PIRRA, más de la mitad de los pacientes son seropositivos frente a FR y/o ACPA (51,6% y 67,7% respectivamente). Sin embargo, no podemos concluir que existan diferencias, ya que no encontramos significación estadística. Nuestros hallazgos son consistentes con la literatura, la cual nos

comenta que aún no se puede realizar asociación entre seropositividad y el desarrollo de ARDDT tipo PIRRA⁽⁶⁾.

Si analizamos los motivos por los cuales los pacientes con ARDDT cambiaron de FAMEb, tanto si hacemos división por sexos como por grupo NIRRA/PIRRA, no hay significación estadística con respecto a ningún motivo. Sin embargo, sí que vemos que prácticamente la totalidad de la muestra presenta un primer y segundo cambio a causa de ineficacia del fármaco (80% y 74,3% respectivamente). Destacar que la mitad de las pacientes NIRRA presentaron efectos adversos a los fármacos. Nuestra incidencia (aunque no significativos, seguramente dada la limitación de la muestra) concuerda con los estudios de David y cols⁽⁹⁾ y Novella-Navarro y cols⁽¹⁵⁾ (70% de los pacientes presentaban ineficacia del tratamiento y por eso se consensuó su cambio).

Por otro lado, en nuestra serie, se objetiva con significación estadística que los pacientes NIRRA presentan una edad más joven al diagnóstico de AR, al de ARDDT y al inicio del primer FAMEb (12-16 años de media más jóvenes que los PIRRA). Encontramos una asociación concluyente entre edad y pertenecer a NIRRA. Encontramos variabilidad en la literatura con respecto a estas características. En el estudio de David y cols⁽⁹⁾ no hay relación estadísticamente significativa entre los pacientes NIRRA y la edad, sexo y tiempo de enfermedad⁽⁹⁾. No obstante, en el caso de Bécède y cols⁽¹⁶⁾ nos describen que los mecanismos del dolor responsables de NIRRA son más frecuentes en mujeres jóvenes. Esto podría explicarse ya que por ejemplo, hombres y

mujeres presentan percepciones diferentes ante el dolor⁽¹⁷⁾. Esta variabilidad de concordancia da pie a posibles estudios futuros que concluyan en datos fiables y aplicables a la población general.

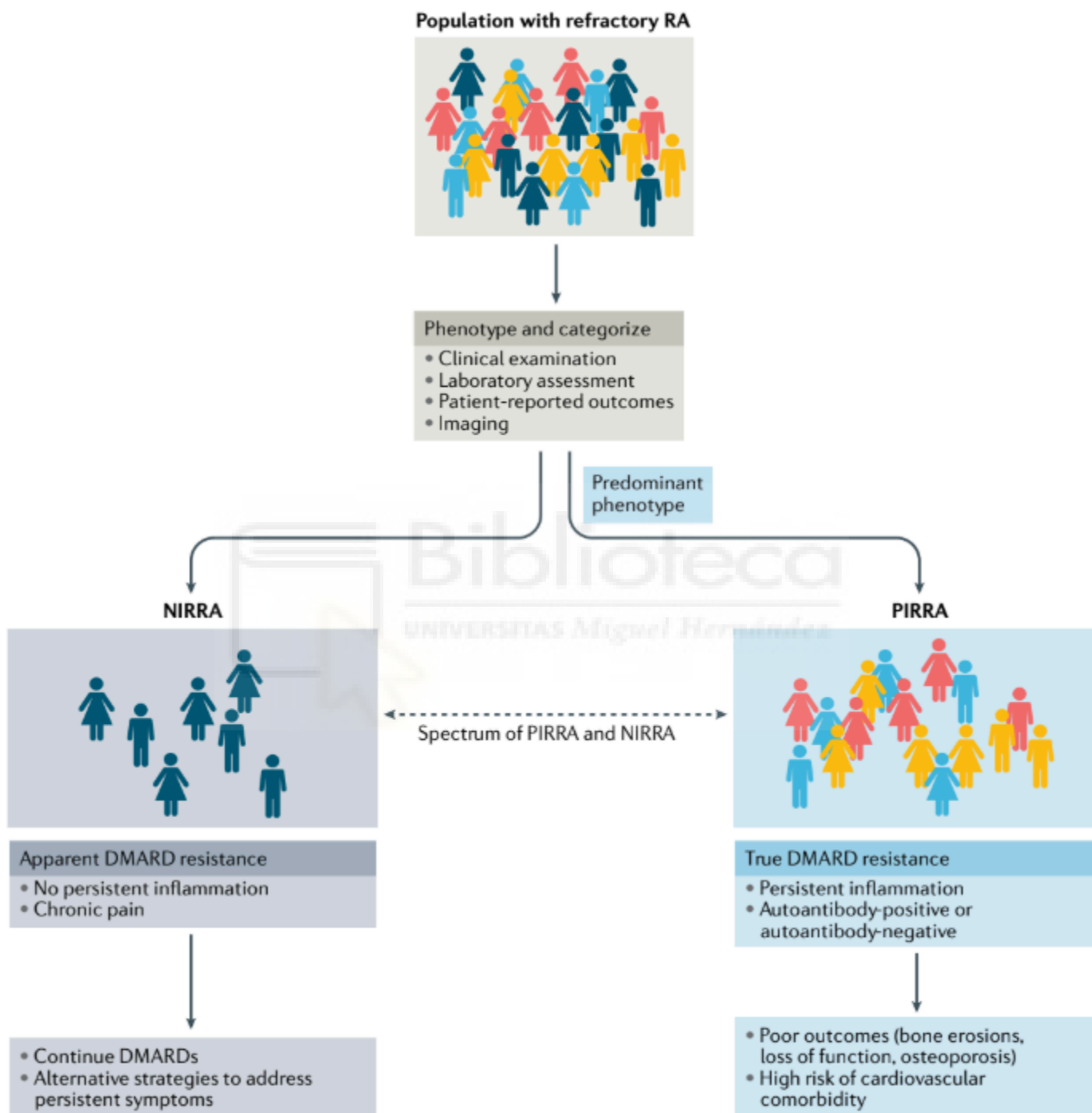
Varios autores, como Buch y cols⁽⁶⁾ y David y cols⁽⁹⁾ nos muestran una asociación significativa entre los pacientes NIRRA y ciertas comorbilidades. Lo más significativamente asociado en numerosos artículos es la presencia de fibromialgia con el grupo NIRRA, ya que según diferentes teorías, la sensibilización al dolor de la fibromialgia podría conllevar a la aparición del dolor neuropático característico de este grupo (no hay dolor por inflamación). Otras relaciones significativas encontradas en dichos estudios fue la presencia de un IMC superior. No obstante, nosotros no encontramos significación estadística, por lo que no rechazamos lo descrito en la literatura. Por otra parte, en dichos estudios, se objetiva asociación significativa de un número de articulaciones tumefactas menor junto con niveles de PCR más bajos en el grupo NIRRA. Gracias a estos hallazgos, vemos una concordancia con nuestra muestra, sin embargo, esta es necesaria para definir a un paciente NIRRA. Además, gracias a nuestra muestra observamos una relación significativa entre el grupo NIRRA y una mayor afectación de la artritis medida con la escala EVA, pudiendo concluir, que estos pacientes, al no presentar componente inflamatorio, los fármacos analgésicos antiinflamatorios utilizados en el tratamiento de la AR no surge tanto efecto como en el grupo PIRRA.

El poder clasificar estos pacientes en los dos subgrupo NIRRA y PIRRA va a permitir centrar mejor y más tempranamente el tratamiento. Tal y como dicen Buch y cols⁽⁶⁾ y Hofman y cols⁽⁷⁾ los mecanismos de acción del dolor en estos

dos grupos, aunque no están definidos claramente, son diferentes, por lo tanto el tratamiento también lo será. Los pacientes NIRRA no responden a los FAME, sin embargo sí que podrán verse beneficiados por fármacos para el dolor neuropático o un tratamiento no farmacológico con fisioterapia. Debemos de evitar la administración y el cambio de FAMEb/sd en la medida de lo posible, sobre todo en los NIRRA. Los pacientes PIRRA, presentarán un desenlace peor, además de la mayor relación con comorbilidades cardiovasculares, pero podrían beneficiarse de terapias dirigidas, como inhibidores de células B y T o inhibidores de citoquinas como TNF e IL-6.



Fig 4: Un primer paso en la estratificación de la ARDDT ⁽⁶⁾ .



CONCLUSIONES

Dentro del grupo de pacientes con ARDDT, es posible identificar dos subgrupos en función de la presencia (PIRRA) o ausencia (NIRRA) de inflamación objetiva.

El número de pacientes identificados en cada subgrupo fue de 4 pacientes NIRRA y 31 PIRRA dentro de la muestra de ARDDT.

Los pacientes NIRRA son todas mujeres, seronegativas para FR, más jóvenes, con menos comorbilidades, y con un índice de actividad medido por DAS28 tanto al inicio del primer biológico como al diagnóstico de ARDDT menor a los PIRRA. No se encontraron otras diferencias significativas entre los dos subgrupos.



REFERENCIAS

- 1- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. . 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580-8. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1892.
- 2- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. . EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18.
- 3- Madden J. Managing patients with resistant rheumatoid arthritis. Nurs Stand. 2008 Jul 2-8;22(43):51-7.
- 4- de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. Rheumatology (Oxford). 2018 Jul 1;57(7):1135-1144.
- 5- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):31-35.
- 6- Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021 Jan;17(1):17-33.
- 7- Hofman ZLM, Roodenrijs NMT, Nikiphorou E, Kent AL, Nagy G, Welsing PMJ, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: what have we learned

and what do we still need to learn? *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jan 1;64(1):65-73).

8- Alp G, Cinakli H, Kurut Aysin I, Solmaz D, Akar S. Challenges and insights in managing difficult-to-treat rheumatoid arthritis: real-world clinical perspectives. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42:1398-1406.

9- David P, Di Matteo A, Hen O, Dass S, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Bissell LA, Nam J, Mankia K, Emery P, Saleem B, McGonagle D. Poly-refractory Rheumatoid Arthritis: An Uncommon Subset of Difficult to Treat Disease with Distinct Inflammatory and Non-inflammatory Phenotypes. *Arthritis Rheumatol*. 2024. doi:10.1002/art.42767.

10- León L, Madrid-García A, López-Viejo P et al.: Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2T RA): clinical issues at early stages of disease. *RMD Open* 2023; 9(1): e002842.

11- Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2022;42:1947–54.

12- Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J25865.

13- Garcia-Salinas R, Sanchez-Prado E, Mareco J et al. Difficult to treat rheumatoid arthritis in a comprehensive evaluation program: frequency according to different objective evaluations. *Rheumatol Int* 2023;43:1821–8.

- 14- Humby, F. et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 761–772 (2019).
- 15- Novella-Navarro M, Ruiz-Esquide V, Torres-Ortiz G, et al. A paradigm of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: subtypes and early identification. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41:1114–1119.
- 16- Bécède, M. et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 49, 211–217 (2019).
- 17- Wiesenfeld-Hallin, Z. Sex differences in pain perception. *Gend. Med.* 2, 137–145 (2005).

ANEXOS

ANEXO I

Certificado de aprobación del Comité de ética para la investigación con medicamentos (CEIM).

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2022-125 - Ref. ISABIAL: 2022-0435

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 26 de octubre de 2022 (Acta 2022-09), y una vez estudiada la documentación presentada por la **Dra. Paloma Vela Casasepère** del Servicio de Reumatología del Hospital General Dr. Balmis Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Artritis reumatoide difícil de tratar: estudio piloto para su cuantificación"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 27 de octubre de 2022.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 28/10/2022 11:41:35

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

ANEXO I:

Compromisos contraídos por el investigador con respecto al CEIm:

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el CEIm:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - I. Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
 - II. la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
 - III. la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto;
 - IV. el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede.

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.