



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TERAPIA BIOLÓGICA CON EL USO DE ANTICUERPOS
MONOCLONALES PARA ARTRITIS REUMATOIDE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA

DIRECTOR: JAIME VINTIMILLA UGALDE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TERAPIA BIOLÓGICA CON EL USO DE ANTICUERPOS
MONOCLONALES PARA ARTRITIS REUMATOIDE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA

DIRECTOR: DR. JAIME VINTIMILLA UGALDE

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107496200**. Declaro ser el autor de la obra: “**TERAPIA BIOLÓGICA CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA ARTRITIS REUMATOIDE**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **27 de febrero de 2023**



F:
GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA
C.I. 0107496200

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**TERAPIA BIOLÓGICA CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA ARTRITIS REUMATOIDE**" realizado por **GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA** con documento de identidad No. **0107496200**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, **27 de Febrero de 2023**



F:

Dr. JAIME VINTIMILLA UGALDE

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy actualmente, a mi hija Danna que se convirtió en mi motor de vida desde el inicio de mi carrera y me enseñó a nunca darme por vencida, a mis hermanos María y David y a mi abuelita que desde el cielo me ilumina para salir adelante en mis proyectos.

AGRADECIMIENTO

El principal agradecimiento a mi familia quienes con su comprensión y estímulo constante además de su apoyo incondicional, me han guiado y me han dado la fortaleza para seguir adelante.

A mi tutor, al compartir sus conocimientos y guiarme en el proceso de mi trabajo de titulación.

A aquellos amigos y conocidos quienes me acompañaron con sus palabras de apoyo y cariño en este largo camino.

1. RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica crónica con afectación a las articulaciones sinoviales, acompañada de manifestaciones articulares y extraarticulares en pacientes con evolución larga, actualmente el tratamiento se basa en la introducción de terapias biológicas con anticuerpos monoclonales solos o en combinación con FAME.

Objetivo: Describir la terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales para artritis reumatoide.

Metodología: Se elaboró una investigación de tipo revisión bibliográfica, mediante búsquedas en las bases de datos, utilizando términos en inglés y español. Se seleccionaron artículos científicos relacionados con terapia biológica y artritis reumatoide, con máximo 5 años de antigüedad, empleando el método PRISMA y la estrategia PICO.

Resultados: Mediante los estudios revisados se obtuvo que la terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales solos o en combinación con los FAME han demostrado mejorar los síntomas y signos de la AR, reduciendo la progresión de la enfermedad y evitando el daño articular. Sin embargo, su administración ha dado lugar al desarrollo de ciertas complicaciones, siendo las más comunes reacciones en el lugar de administración y las infecciones del tracto respiratorio.

Conclusiones: Los anticuerpos monoclonales son agentes terapéuticos altamente efectivos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, con un alto perfil de seguridad, actualmente como usar estos agentes de manera más selectiva, particularmente que agentes son mejores para qué pacientes, se espera se establezca mejor en el futuro con la aparición de nuevos biomarcadores.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales, artritis reumatoide, factor de necrosis tumoral, células B, interleucinas

2. ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease affecting the synovial joints, accompanied by joint and extra-articular manifestations in patients with long-term evolution. Currently, treatment is based on the introduction of biological therapies with monoclonal antibodies alone or in combination with DMARDs.

Objective: To describe biological therapy using monoclonal antibodies for rheumatoid arthritis.

Methodology: A literature review was conducted by searching databases using English and Spanish terms. Scientific articles related to biological therapy and rheumatoid arthritis, with a maximum of 5 years of age, were selected using the PRISMA method and PICO strategy.

Results: Through the reviewed studies, it was found that biological therapy with monoclonal antibodies alone or in combination with DMARDs has been shown to improve the symptoms and signs of RA, reducing the progression of the disease and preventing joint damage. However, their administration has led to the development of certain complications, with the most common being reactions at the administration route and respiratory tract infections.

Conclusion; Monoclonal antibodies are highly effective therapeutic agents used in the treatment of rheumatoid arthritis, with a high safety profile. Currently, it is expected to better establish in the future how to use these agents more selectively —particularly which agents are best for which patients— with the emergence of new biomarkers.

Keywords: Monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor, B cells, interleukins

INDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUCCION	10
4. JUSTIFICACION	12
5. MARCO TEORICO	13
5.1 MANIFESTACIONES CLINICAS	13
- Formas de comienzo	13
- Artropatía	13
- Periodo de comienzo	14
- Periodo de estado	14
- Periodo de secuelas	14
5.2 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	14
5.3 FISIOPATOLOGÍA	15
- Patomecanismo de la artritis reumatoide	16
5.4 DIAGNÓSTICO	20
- Pruebas de laboratorio	21
5.4.1 Pruebas serológicas	21
5.4.2 Reactivos de fase aguda	21
5.4.3 Anemia	21
5.5 TRATAMIENTO	22
- ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS CONTRA TNF-A	22
- ANTICUERPOS CONTRA CÉLULAS B	24
- ANTICUERPOS QUE INTERFIEREN CON LA FUNCIÓN DE IL-6	25
- ANTICUERPOS QUE INTERFIEREN CON LA FUNCIÓN DE IL-1	25
5.6 COMPLICACIONES CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA AR 26	
- Infecciones	26
- Neoplasias malignas	26
- Enfermedades desmielinizantes	27
- Insuficiencia cardíaca congestiva y otros eventos cardiovasculares	27
- Reacciones en el lugar de la inyección y reacciones a la infusión	27
6. OBJETIVOS	29
6.1 OBJETIVO GENERAL	29

6.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	29
7.	MATERIALES Y METODOS.....	30
7.1	Protocolo de revisión.....	30
7.2	Bases de datos	30
7.3	Criterios de inclusión	30
7.4	Criterios de exclusión.....	30
7.5	Metodología.....	30
8.	RESULTADOS	33
9.	DISCUSIÓN.....	37
10.	CONCLUSIÓN.....	41
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42

3. INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR), considerada parte de las enfermedades crónicas, por varios años se ha convertido en un desafío para los profesionales de la salud, al momento de su diagnóstico y tratamiento, al ser una enfermedad que produce incapacidad y baja calidad de vida en los pacientes. Sin embargo, en la actualidad, con el avance de la ciencia y el descubrimiento de nuevos fármacos se ha logrado determinar diferentes estrategias de tratamiento temprano, que han logrado controlar el progreso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La artritis reumatoide se define como una enfermedad autoinmune sistémica crónica con afectación principal en las articulaciones sinoviales, acompañada de dolor y limitaciones funcionales, así como de la presencia de manifestaciones extraarticulares, que son más comunes en pacientes con enfermedad de larga evolución que tienen títulos altos de factor reumatoide, inmunocomplejos circulantes e hipocomplementemia, (1), conlleva aspectos potencialmente mortales, se puede presentar a cualquier edad, siendo mayor su incidencia entre los 40 – 60 años, con mayor predominio en el sexo femenino. La incidencia aumenta en familiares (2-3 veces), y en gemelos monocigóticos tiene una concordancia del 20-30%, en fumadores es 1,5 - 2 veces mayor, (1,2).

El diagnóstico de la artritis reumatoide se hace mediante la clínica del paciente, las pruebas de imagen y los resultados de laboratorio, siendo importante la identificación del factor reumatoideo (FR) presente en el 70 al 80% de los casos, correlacionándose con más daño articular y la presencia de manifestaciones extraarticulares; por otro lado, los autoanticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC), tienen mayor especificidad que el FR y es útil para predecir la progresión radiográfica, la formación de AR erosiva, y la presencia de manifestaciones extraarticulares, (3,4).

En la actualidad la introducción de terapias biológicas en conjunto con los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos, han revolucionado el tratamiento de la AR, además de lograr en parte, la remisión de la enfermedad. Por lo tanto, el tratamiento para la artritis está dirigido a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez, por lo que, la recomendación es iniciar el manejo con (DMARD), tan pronto como sea posible después del diagnóstico, en lugar de usar medicamentos como AINE y glucocorticoides; los DMARD se divide en tradicionales y la terapia

biológica, (5-6). La terapia biológica a su vez se clasifica en: inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidores de los linfocitos B, inhibidores moduladores de la coestimulación e inhibidores de la interleucina, (7).

El presente trabajo, tiene como objetivo ofrecer una revisión actualizada y general de la terapia biológica con anticuerpos monoclonales en pacientes con artritis reumatoide. Estos anticuerpos son considerados proteínas monoespecíficas y homogéneas que se unen a sustancias del cuerpo, inhibiendo procesos inflamatorios; en la artritis reumatoide actúan inhibiendo el efecto proinflamatorio del TNF-alfa, mediante la unión fragmento antigénico del anticuerpo monoclonal. Algunos de los anticuerpos monoclonales utilizados en la actualidad son: adalimumab, etanercept, certolizumab, rituximab, tocilizumab, cada uno, tienen funciones específicas en la enfermedad, así como también diferentes complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente, es por eso la importancia del estudio de estos medicamentos en relación con la artritis reumatoide, (7).

4. JUSTIFICACION

El presente estudio es considerado un tema de gran interés en el área de la salud, pues, aunque la artritis reumatoide afecta al 1% de la población, puede presentarse a cualquier edad, teniendo su máxima incidencia entre los 40 a 60 años, con un mayor predominio en el sexo femenino en relación con sexo masculino. En la actualidad la introducción de la terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales propone cambios importantes en la evolución de los pacientes con AR, por su efectividad clínica y disminución en la progresión de la enfermedad, siendo de vital importancia su estudio, (10). Es por ello que se pretende recopilar la mayor información posible, para justificar cada objetivo propuesto en esta investigación.

La presente investigación se ha logrado justificar desde varios puntos de vista, ya sean estos clínicos, fisiológicos, experimentales y científicos, en donde se abarca como tema principal el tratamiento de la artritis reumatoide mediante el uso de anticuerpos monoclonales, que cambios producen, como influyen en los pacientes, cuáles son las reacciones y complicaciones que se pueden presentar en el futuro con el uso de estas terapias. Se llevará a cabo también, el estudio de la evolución de la enfermedad cuales son los signos, síntomas y complicaciones que presentan los pacientes con AR, como influye en su estilo de vida y sobre todo en que pacientes se puede o debe iniciar la terapia con anticuerpos monoclonales.

5. MARCO TEORICO

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica de origen desconocido, caracterizada por cambios inflamatorios del tejido sinovial de las articulaciones, del cartílago y del hueso, algunos pacientes pueden desarrollar posteriormente manifestaciones de la enfermedad en otros órganos, incluso sin presentar afectación articular evidente, tales como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), pericarditis, derrame pleural o bronquiectasias. Debido a esta heterogeneidad clínica, la AR es considerada probablemente un síndrome clínico que abarca varios subconjuntos de enfermedades, caracterizados por una desregulación inmunitaria que, si no se trata a tiempo, produce inflamación crónica y daño irreversibles en las articulaciones y los diferentes órganos a los cuales afecta. La característica más destacada dentro de la clínica de la AR es el dolor simétrico y la tumefacción poliarticular (manos, muñecas, pies y rodillas), los pacientes también pueden presentar monoartritis u oligoartritis, (8).

5.1 MANIFESTACIONES CLINICAS.

La clínica característica es la inflamación de varias articulaciones, de forma simétrica y bilateral, que compromete grandes y pequeñas articulaciones, (9).

- **Formas de comienzo**

Generalmente se presenta con manifestaciones específicas, tales como astenia, anorexia, febrícula y alza termin. Generalmente estos síntomas se presentan gradualmente y de manera simétrica en varias articulaciones (manos, muñecas, rodillas y pies). Un 25% de los pacientes presentan un cuadro de inicio diferente, cómo, poliarticular aguda, monoarticular o tenosinovitis, (9,10).

- **Artropatía**

Es la inflamación de varias articulaciones de forma crónica, simétrica, erosiva y deformante, en la mayoría de los pacientes afecta a las muñecas, también es común la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), metatarsofalángicas (MTF), la región cervical y las rodillas, sin embargo, es poco común la afectación de las articulaciones interfalángicas distales (IFD). En la artritis reumatoide se presenta con afectación poliarticular, también pueden verse afectados los hombros, la articulación temporomandibular, articulación cricoaritenoida y esternoclavicular, (10).

- **Periodo de comienzo**

Inicialmente la AR se presenta con afectación en varias articulaciones de forma aditiva y simétrica con predominio en las manos, muñecas y rodillas, su evolución es lenta y progresiva. En algunos pacientes la enfermedad finaliza presentándose biarticular simétrica o monoarticular, por varias semanas, meses o años, antes de generalizarse. También puede iniciar como una tenosinovitis, por lo general de los flexores de los dedos, que a su vez puede dar lugar a la aparición síndrome del túnel carpiano, (10).

- **Periodo de estado**

La clínica de la sinovitis se presenta como dolor, tumefacción, sensación de calor, rigidez matutina, y sensación de entumecimiento en las manos presente en las mañanas, con una duración mayor a una hora. Posteriormente, en el transcurso de varios meses en los que evoluciona la enfermedad, se desarrolla atrofia en los músculos cercanos de las articulaciones que se encuentran afectadas, (9).

- **Periodo de secuelas**

Las deformidades articulares son consecuencia de La destrucción del cartílago y posteriormente del hueso, acompañada de la hiperlaxitud o de la retracción de las formaciones capsuloligamentosas, alteraciones a nivel de los tendones y la contractura o atrofia de los músculos, dan como consecuencia deformidades articulares, siendo las más características la deformación de la mano, (9), en dónde se observa, deformación en cuello de cisne, deformación en ojal o boutonniere, pulgar en Z, desviación cubital de los dedos con subluxación palmar de las falanges proximales, también se desarrolla tenosinovitis en los flexores de la mano del túnel carpiano, (8). También se observa flexión a nivel de las muñecas, semiflexión en los codos y aducción de los hombros, hundimiento del antepié, ensanchamiento y subluxación en la cabeza de los metatarsianos, dedos en martillo desviados lateralmente y hallux valgus, flexión a nivel de la rodilla, en pacientes con evolución larga, la distensión o rotura del ligamento transversal del atlas, provoca subluxación atlaxoidea. (8).

5.2 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.

Son más comunes en pacientes con valores altos de factor reumatoideo y en el sexo masculino.

Nódulos reumatoides	Son los más frecuentes, se encuentran en un 20 % de los pacientes, se localizan en cualquier órgano, sin embargo, se presentan con mayor frecuencia en las células del tejido subcutáneo de las zonas periarticulares, en áreas que generan extensión y presión mecánica. Son de consistencia firme, no producen dolor y en pocas ocasiones se ulceran, pueden estar adheridos al periostio o tendones, o ser móviles en planos profundos, (11).
Vasculitis reumatoide	La que se observa con mayor frecuencia es la vasculitis necrosante, se presenta con títulos altos de FR, IgM e IgG, y crioglobulinemia. Las manifestaciones isquémicas se presentan en varios órganos, cómo; necrosis y ulceración de la piel, polineuropatía, mononeuritis múltiple, infarto visceral y sobretodo el daño renal, (11).
Manifestaciones pleuropulmonares	Es más frecuente en varones y suele presentarse antes del daño articular, siendo las más frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> - La enfermedad pulmonar intersticial difusa - La pleuritis unilateral o bilateral: con disminución de la glucosa y el complemento y elevación de LDH y ADA. - Bronquitis obliterante: mal pronóstico. - Nódulos pulmonares: Se encuentran en las zonas periféricas de los campos pulmonares, son de tamaño variable, pueden cavitarse y desarrollar neumotórax o fístulas broncopulmonares. Se asocia al síndrome de Caplan, en pacientes con artritis reumatoide que padecen neumoconiosis. - Hipertensión pulmonar: Puede ser idiopática, con mala evolución, (11,12).
Alteraciones cardiacas	La más frecuente es la pericarditis, que evoluciona a pericarditis constrictiva crónica, (13).
Manifestaciones neurológicas	Se pueden presentar como polineuropatía o mononeuritis múltiple que puede estar asociada a la presencia de vasculitis, compresión de nervios periféricos y manifestaciones producidas de los daños a nivel cervical, (10).
Manifestaciones oculares	La manifestación que con más frecuencia de presenta es la queratoconjuntivitis seca, relacionada con el síndrome de Sjogren, (10).
Manifestaciones osteomusculares	La complicación más común es la osteoporosis causada por la falta de movilidad y la atrofia muscular que se presenta a las pocas semanas del comienzo de la artritis, (10).
Nefropatía	Se puede presentar como síndrome nefrótico, vasculitis o toxicidad farmacológica, lo cual, se relaciona con amiloidosis, (10).

Elaborado por: Guadalupe Jadán García.

5.3 FISIOPATOLOGÍA

Si bien la causa de la AR es desconocida, en los últimos años se ha hecho evidente que surge en base a componentes genéticos y epigenéticos, pero también el medio ambiente juega un papel importante, por ejemplo, lesiones o infecciones, obesidad tabaquismo, exposición a la luz ultravioleta, hormonas sexuales, medicamentos, los cambios en el microbioma del intestino, boca y pulmones, etc, (9). Posiblemente la instauración de la AR requiera de dos eventos, la interacción entre el sistema inmunitario celular y humoral, que se explica como: (1) Predisposición genética que da como resultado la producción de células T y B autorreactivas, y (2) un evento desencadenante, como infecciones bacterianas, virales o lesiones tisulares, dando lugar a la

activación de células presentadoras de antígeno (APC), que a su vez estas activan los linfocitos autorreactivos generados previamente, lo que da como resultado una tolerancia interrumpida y la subsiguiente destrucción de tejidos y órganos. Las anomalías en la respuesta inmunitaria celular y humoral, conducen a la aparición de autoanticuerpos, tales como el factor reumatoideo (FR), y anticuerpos contra proteínas modificadas postraduccionalmente, tal es el caso de los anticuerpos antiproteínas modificadas (AMPA) que comprenden los anticuerpos dirigidos contra antígenos proteicos citrulinados (ACPA), carbamilación (aCarP) y acetilación (AAPA), también comprende la inmigración de linfocitos (T y B) en el sinovio. Por lo tanto, la clínica y el cuadro histomorfológico de la AR es la consecuencia de varios fenómenos, tales como, la inflamación, que da origen al dolor articular, tumefacción y finalmente la destrucción de cartílago y hueso, así como también, la aparición de manifestaciones sistémicas producidas por metabolitos del ácido araquidónico y diversas citoquinas inflamatorias, (1,8).

El desarrollo de la AR está predispuesto por las variantes genéticas de los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), generalmente asociado al incremento de valores séricos de anticuerpos (AbS) en contra de proteínas citrulinadas y AR seropositivo, (14). Por otro lado, la mutación (R620W) en la proteína tirosina fosfatasa, la cual surge de las células T, Se encarga de codificar la proteína tirosina fosfatasa (enzima encargada de regular las señales del receptor de antígeno en las células B y T, en pacientes con AR), (15,16).

- **Patomecanismo de la artritis reumatoide**

La destrucción del tejido autoinmune se presenta como sinovitis, caracterizada por una inflamación de la cápsula articular, la cual es iniciada y mantenida por la interacción entre distintos subtipos de células dendríticas (DC), células B y T, macrófagos, neutrófilos, osteoclastos y fibroblastos. Debido a que los autoantígenos específicos de la AR presentes en todas partes no pueden eliminarse por completo, esta activación continua de las células inmunitarias da como resultado un estado inflamatorio crónico presente en la articulación y la membrana sinovial, lo cual, conduce a su vez al desarrollo de pannus (agrandamiento de la membrana sinovial), la cual irrumpe en el hueso periarticular en la unión del cartílago y el hueso, dando como resultado la erosión del hueso y posterior la degradación del cartílago, (15).

5.3.1.1 Células dendríticas como mediadores de inflamación

Las células dendríticas (CD) tienen como función regular las respuestas inmunitarias al captar, procesar y posterior la presentación de antígenos a las células T vírgenes. En el caso de la AR, el fenotipo DC, caracterizado por la expresión de moléculas de superficie y la producción tanto de citocinas como de quimiocinas, determina el equilibrio entre la activación del sistema inmunitario o la inducción y mantenimiento de la tolerancia. Por lo tanto, una vez atraídas a la articulación, las CD maduras producen citocinas IL-12 e IL-23 que promueven respuestas Th17 específicas de antígeno, lo que genera desequilibrios entre las respuestas Th1, Th2 y Th17. Por otro lado, las CD inflamatorias CD14⁺ CD1a⁺ CD1c⁺, en el líquido sinovial juega un papel importante en la patogenia de la AR, al activar eficazmente las células Th17 en las articulaciones con AR a través de la formación de TGF- β , IL-1 β , IL-6 e IL-23, (17).

La producción mejorada de citocinas proinflamatorias junto con el estado activado de las CD puede promover la presentación de autoantígenos a las células T y la perpetuación de las respuestas inflamatorias. Además de los cambios en la secreción de citocinas, la activación de DC en el medio inflamatorio de la membrana sinovial también modula el patrón de expresión de, por ejemplo, los receptores de quimiocinas que regulan la migración de DC. Demostrando así, que las CD en la membrana sinovial de la AR expresan niveles más bajos de CCR7, lo que da como resultado tasas reducidas de emigración de CD maduras de los tejidos inflamados y el mantenimiento de la inflamación local, (17).

5.3.1.2 Células T, células B, macrófagos y fibroblastos como mediadores de la inflamación articular

La inflamación que es iniciada tanto por las células epiteliales en el sinovio como por las células presentadoras de antígeno activadas que preparan las respuestas de células T y B específicas de autoantígeno en los ganglios linfáticos y en los tejidos locales, las principales células infiltrantes en las articulaciones afectadas son las células B, las células T y los monocitos, (18).

Las células T activadas que migran al sinovio interactúan localmente con los macrófagos residentes, las células dendríticas, los sinoviocitos y los osteoclastos. A través de su secreción de IL-2, IFN- γ y TNF- β , las células Th1 ayudan poderosamente a otras células inmunitarias, lo que resulta en la activación de macrófagos y células B, iniciando y perpetuando así las respuestas inflamatorias en el sinovio. Además, producir la inflamación de la AR, recientemente se demostró que las células nulas CD4⁺ CD28⁻ que coexpresan perforina y granzimas, moléculas que se

encuentran más comúnmente en las células T citotóxicas CD8 +, aumentan en la sangre periférica de un subconjunto de pacientes con artritis reumatoide, lo que sugiere que estas células podrían contribuir al daño tisular y al mantenimiento en la inflamación en pacientes con AR, (18,19).

Por otro lado, las células Th17, inducidas por las citoquinas IL-6, IL-1 β , IL-21, TGF- β e IL-23 presentes en las articulaciones sinoviales, reclutan neutrófilos, activan las células B y promueven la osteoclastogénesis. Por lo tanto, se sugirió que las células Th17 pueden ser importantes durante las primeras etapas de la enfermedad, mientras que en etapas posteriores las células Th1 diferenciadas en células T CD4 + citotóxicas pueden provocar daño tisular directo y producción de citocinas proinflamatorias, (9,18).

5.3.1.3 Citocinas involucradas en la inflamación de la AR

Las citoquinas tienen una función importante en el establecimiento de la inflamación de la AR. Las principales citoquinas efectoras producidas por la infiltración de células T, son el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-17A, interferón (IFN)- γ y el ligando del receptor activador del factor nuclear KB. Especialmente el TNF- α , que también es producido por macrófagos sinoviales, células B y NK, es uno de los mediadores más importantes de la inflamación articular en la AR, además, tiene la capacidad para inducir la producción de otras citoquinas inflamatorias (IL-1 β e IL-6), que atraen leucocitos, dando lugar a un medio inflamatorio en la membrana sinovial, (20).

La IL-17A producida por las células Th17 promueve tanto la formación de las citoquinas proinflamatorias (IL-8 y IL-6) de las células endoteliales, fibroblásticas y fibroblásticas, como el reclutamiento de neutrófilos, lo que conduce a inflamación local y promueve la progresión de la enfermedad. Mediante estas acciones, la IL-17A contribuye a la erosión ósea, la destrucción del cartílago y la neoangiogénesis en pacientes con AR. Otra citocina importante en la patología de la AR es el IFN- γ , que se encuentra elevado en el plasma, tejido y líquido sinovial. El IFN- γ es producido por células T, B y NK, monocitos/macrófagos, DC y granulocitos de neutrófilos, (21).

Los macrófagos activados en el medio proinflamatorio del sinovio inflamado, a su vez, producen citoquinas proinflamatorias adicionales (IL-1 β , IL-6, TNF- α) que contribuyen a aumentar la inflamación al reclutar y activar otras células inmunitarias innatas (neutrófilos), al sitio de la sinovitis. Posteriormente, los neutrófilos activados liberan altos niveles de oxidantes, citocinas y agentes inflamatorios, incluidos TNF- α , proteasas, fosfolipasas, defensinas y mieloperoxidasas en

el sitio de la AR en las articulaciones afectadas, lo que contribuye aún más a la destrucción articular, (22).

5.3.1.4 Contribución de las células B y los autoanticuerpos a la patogenia de la AR

Los anticuerpos, resultantes de la activación anómala de las células B autorreactivas, también contribuyen significativamente a la patología de la AR mediante la formación de complejos inmunitarios y la posterior activación del complemento. Aquí, los dos tipos principales de autoanticuerpos que se encuentran en la AR, son el factor reumatoideo (FR) y los anticuerpos contra la proteína citrulinada (ACPA). La presencia de estos dos autoanticuerpos define a un paciente con AR "seropositivo". Si bien la patología de la AR puede ser heterogénea, la presencia de autoanticuerpos FR y ACPA se correlacionó con el agravamiento de los síntomas, daño articular y el aumento de la mortalidad, (20).

Las células B se unen a los folículos linfoides de la membrana sinovial inflamada, dando lugar a anticuerpos de FR, que actúan de forma directa con la región del fragmento cristalizante (FC) de la IgG acumulada. En la patogenia de la AR, el FR presente en el líquido sinovial de las articulaciones, es el que produce la inflamación y el atrapamiento de antígenos, también actúa como predictor del pronóstico de los pacientes y como un importante indicador en el diagnóstico diferencial. Los anticuerpos de FR se pueden presentar en la etapa preclínica, comienzan con la presencia de IgG, luego de IgA y por último de anticuerpos IgG. Los títulos altos de FR se asocian con mal pronóstico, enfermedad articular más agresiva, mayor actividad y disminución en las tasas de remisión, además de alta probabilidad de presentarse manifestaciones extraarticulares y mayor morbimortalidad, presente en el 69 % de los pacientes con AR y tiene una especificidad del 60 % al 85 % para la enfermedad. Por otro lado, los autoanticuerpos ACPA, que pueden ser de isotipo IgG, IgA o IgM, pueden unirse a residuos de proteínas citrulinadas de muchas proteínas "propias", como por ejemplo colágeno tipo II, histonas, fibrinógeno, fibronectina, vimentina y enolasa, presente en el 60-80 % de los pacientes, pero su especificidad para la enfermedad es de hasta el 85-99 %, (18,19).

Los ACPA pueden aumentar la resorción ósea ya sea por activación de macrófagos mediada por complejos inmunes que a su vez secretan citocinas proinflamatorias que promueven la diferenciación de osteoclastos o el reconocimiento directo de proteínas citrulinadas en la superficie

de las células precursoras de osteoclastos que da como resultado una generación eficiente de osteoclastos. Además, tanto la diferenciación de osteoclastos dependientes de IL-8 como la activación por ACPA se relacionaron con el dolor articular, lo que sugiere que los ACPA también contribuyen activamente al desarrollo del dolor articular. Mecánicamente se sugirió que la IL-21 y la I22 producidas por las células Th17 en la articulación inflamada desencadenan la liberación de ACPA patogénicos hiposializados al reducir la expresión de la enzima sialitransferasa ST6GAL1, (19,22).

5.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano y preciso es de gran importancia en el tratamiento de la AR, ya que es posible detener la evolución de la AR, el daño articular irreparable y la discapacidad en hasta el 90% de los pacientes, (23).

La AR se diagnostica mediante la combinación entre los síntomas del paciente, los resultados del examen médico, los factores de riesgo, evaluación conjunta mediante ecografía y marcadores de laboratorio. La ecografía y la resonancia magnética son recomendadas para diagnosticar y controlar la actividad de la enfermedad. La ecografía se usa ampliamente en la práctica clínica tanto para diagnóstico como para seguimiento de los estados patológicos de los pacientes con AR, por su bajo costo, su amplia disponibilidad, la capacidad de brindar imágenes en tiempo real no invasivas, es capaz de identificar erosiones óseas, así como sinovitis subclínicas que pueden resultar en progresión radiológica incluso si el paciente se encuentra en aparente remisión clínica, por ejemplo, el ultrasonido musculoesquelético de alta resolución de las articulaciones inflamadas, permite visualizar imágenes de la proliferación sinovial mediante escala de grises, así como la inflamación activa y la neoangiogénesis mediante el uso de Doppler de potencia. Por otro lado, la resonancia magnética es una herramienta diagnóstica de gran utilidad para detectar hipertrofia sinovial o la formación de pannus antes de que ocurra la erosión ósea, sin embargo, su uso es limitado por factores de costo y limitación para obtener imágenes de múltiples articulaciones en una sola medición, (18,24).

- Pruebas de laboratorio

5.4.1 Pruebas serológicas

Gran parte de los sueros de los pacientes con AR tienen anticuerpos dirigidos contra antígenos Fc de las moléculas de IgG, siendo estos los determinados factores reumatoides, de la clase (IgM, IgG e IgA), sin embargo, sin embargo, se encuentra con mayor frecuencia el IgM. En personas sanas que no tiene AR, el FR suele ser positivo en al menos el 5% de los pacientes, y en mayores de 60 años, un 20%. Se considera que la AR es positiva en un 60 a 70%, en pacientes con valores elevados de FR (>100 UI/mL), sin embargo, no es característico de la enfermedad, sin embargo, se encuentra relacionado con el pronóstico, por lo tanto, aquellos pacientes seropositivos tienen manifestaciones clínicas más graves, y afectación extraarticular, (16). En el diagnóstico de la AR, los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP), tienen una similar sensibilidad a la del FR (70% CCP1 en AR de <2 años de duración); sin embargo, los anti-CCP es mayor especificidad, siendo útil para el diagnóstico diferencial de la AR temprana. Por otro lado, la presencia de ACPA se ha correlacionado con AR temprana, AR agresiva, daño radiográfico y epítipo compartido (genotipo asociado con AR). Además, los pacientes con títulos elevados de ACPA (>250 UI/mL) o doblemente positivos para FR y ACPA tienen peor pronóstico, (25).

5.4.2 Reactivos de fase aguda.

La tasa de sedimentación de eritrocitos (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) proporcionan evidencia directa de inflamación. Sin embargo, estos pueden estar elevados en infecciones, otros trastornos reumatológicos, el embarazo y enfermedad renal, hepática o pulmonar crónica. Además, en la AR activa, la VSG o la PCR pueden estar elevadas solo en el 60 % de los pacientes. Por lo tanto, cuando están elevados, estos biomarcadores pueden respaldar un diagnóstico de AR, pero su valor predictivo (positivo y negativo) es limitado, (25).

5.4.3 Anemia

Una gran parte de pacientes con AR desarrollan anemia normocrómica o también puede ser hipocrómica y normocítica. Por lo general no es grave y los valores de hemoglobina no se

encuentran por debajo de los 10 g/dl, debida a la poca capacidad del hierro para incorporarse de los depósitos a los glóbulos rojos, (25).

5.5 TRATAMIENTO

El tratamiento de la AR, tiene como objetivo disminuir de forma significativa la actividad de la enfermedad o lograr la remisión completa, en un periodo aproximado de 6 meses, para evitar el daño en las articulaciones, la discapacidad y las manifestaciones extraarticulares, (26).

El tratamiento de la AR, en los últimos años ha tenido cambios drásticos desde la introducción de los agentes biológicos. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la citoquina patógena y los elementos celulares dentro de la membrana sinovial de la AR han sido la forma biológica más común desarrollada. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos monoespecíficos producidos por las células inmunitarias que son todas clones de una sola célula madre. Durante la última década los mAbs, dirigidos contra una serie de moléculas diana diferentes, han recibido la aceptación de la FDA de EEUU. Estos están dirigidos contra TNF- α , células B CD20 positivas, IL-1 e IL-6, (22,26).

- ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS CONTRA TNF-A

El TNF- α es un mediador clave en el daño articular inducido por la inflamación que es un sello distintivo de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales contra el TNF se unen al TNF soluble y transmembrana, regulando así la baja actividad inducida por el TNF. Los anticuerpos monoclonales excepto el certolizumab, tiene la capacidad de lisar las células que expresan TNF en presencia de complemento. Por lo tanto, la reducción de los niveles de TNF, produce mejoría en los síntomas y signos de la AR y reduce la progresión radiográfica de la enfermedad. En la actualidad hay cuatro mAbs aprobados para el tratamiento de la AR, (26).

1. Infliximab

Es un mAb IgG1 quimérico que consta de regiones constantes humanas y regiones variables murinas. Solo está disponible en forma intravenosa y debe usarse en combinación con metotrexato (MTX) si es posible. La dosis inicial es de 3mg/kg y puede aumentarse hasta 10mg/kg con un intervalo entre dosis de 4 a 8 semanas. Inicialmente llamado Ca2, fue evaluado por primera vez en 1993 por Elliott et.al en 20 pacientes con AR refractaria con una excelente respuesta en los

resultados, (27). La eficacia de infliximab también se demostró en pacientes con AR con enfermedad temprana (menos de 3 años) y sin tratamiento previo con MTX. Es posible que algunos pacientes que experimentan un brote durante el intervalo de dosis de 8 semanas ya no tengan suficiente fármaco activo, probablemente debido a una eliminación temprana, lo que sugiere que primero se debe acortar el intervalo para mejorar los resultados, pero también se observan aumentos de dosis. Dado que infliximab se compone de una proporción significativa de proteína murina, se anticipó que los pacientes desarrollarían anticuerpos antiquméricos que podrían afectar la eficacia y aumentar el riesgo de reacciones a la infusión. La combinación de infliximab y MTX da como resultado una reducción sustancial de los anticuerpos antiquméricos y un aumento de los niveles séricos de infliximab, (28).

2. Adalimumab

Adalimumab es un mAb IgG1 recombinante humano que no tiene componente murino y se produce mediante tecnología de visualización de fagos. Fue aceptado por la FDA/EMA en 2002, como tratamiento de la AR de moderada a grave como monoterapia o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Está disponible en forma subcutánea a una dosis de 40 mg cada 2 semanas. Adalimumab se evaluó en muchos ensayos controlados aleatorios que evaluaron su respuesta en la enfermedad temprana y tardía en combinación con MTX o como monoterapia. A pesar de que adalimumab es un anticuerpo totalmente humano, se han detectado anticuerpos anti-adalimumab en una cantidad significativa. Las respuestas de adalimumab y la sostenibilidad a largo plazo pueden verse reducidas por los anticuerpos anti-adalimumab, pero adalimumab generalmente tiene una buena sostenibilidad similar a la de etanercept y generalmente mejor que infliximab, (29,30).

3. Golimumab

Golimumab es un anti-TNF-IgG1 completamente humano, es muy similar en estructura al infliximab sin la proteína de ratón. Fue aceptado por la FDA/EMA en el 2009, como tratamiento de la AR moderada a grave, en combinación con MTX. Está aprobado en su forma subcutánea de 50 mg una vez al mes. En pacientes con una falta previa de eficacia a los inhibidores del TNF, golimumab tuvo una tasa de respuesta significativa ACR20, en la (puntuación de actividad de la enfermedad) en 28 articulaciones (DAS28) respuesta cambio y tasa de remisión DAS28 en comparación con placebo. Sin embargo, golimumab tiene una baja inmunogenicidad con entre el

0 y el 7,2 % de los pacientes que adquieren anticuerpos antigolimumab y la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección es similar a la de otros inhibidores del TNF inyectables, (29,31).

4. Certolizumab

Certolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (sin Fc) fusionado con un resto de polietilenglicol (PEG) de 40 kd. La PEGilación estaba destinada a mejorar la farmacodinámica, la biodisponibilidad y posiblemente la localización en tejidos inflamados. La falta de una región Fc minimiza los efectos mediados por Fc, como la citotoxicidad dependiente del complemento y de anticuerpos. Fue aceptado por la FDA/EMA en 2009, en el tratamiento de la AR de moderada a grave como monoterapia o combinada con metotrexato. Está disponible en forma subcutánea, en dosis de (400 mg) a las 2 y 4 semanas, luego cada 2 semanas o (400 mg) cada 4 semanas. Tiene un bajo nivel de reacciones en el lugar de la inyección y molestias con la inyección, (29).

- ANTICUERPOS CONTRA CÉLULAS B

Las células B son fundamentales para la patogenia de la AR. Las células B maduras pueden evolucionar hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. Además de su papel como precursores de las células plasmáticas productoras de anticuerpos, las células B pueden funcionar como células presentadoras de antígenos y también pueden producir citoquinas inflamatorias y moléculas coestimuladoras importantes para la función de las células T, (31).

1. Rituximab

Rituximab es un agente que agota las células B, un anticuerpo monoclonal quimérico/IgG1 que se une al marcador de superficie celular CD20 que se encuentra en varias etapas de maduración de los linfocitos B. Obtuvo la aceptación de la FDA/EMA en 2006, en el tratamiento de la AR de moderada a grave, en combinación con MTX, en aquellos pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF. Rituximab se administra vía endovenosa, en dosis de 1000 mg en dos dosis separadas por 2 semanas para cada ciclo. La eficacia de ciclos repetidos de rituximab parece casi la misma que la del ciclo original, con cierto aumento en la proporción de pacientes que logran la remisión con el tiempo. El retratamiento de los no respondedores iniciales (todos seropositivos) ha tenido menos éxito, (30). Rituximab es significativamente más eficaz en ensayos en pacientes

seropositivos en comparación con los que son seronegativos. Rituximab se ha utilizado en pacientes que fracasaron con productos biológicos previos sin un aumento de infecciones graves, en comparación con otros productos biológicos. Además, se han utilizado otros productos biológicos en respondedores inadecuados a rituximab sin un aumento de infecciones graves. Rituximab puede ser particularmente útil en pacientes que pueden tener otra enfermedad del tejido conectivo distinta de la AR y en pacientes con linfoma y esclerosis múltiple, (31,32)

- **ANTICUERPOS QUE INTERFIEREN CON LA FUNCIÓN DE IL-6**

La IL-6 es una citoquina pleotópica, que se produce por una miríada de células inmunológicamente importantes que tiene un papel importante en la activación de las células T y la secreción de inmunoglobulinas. También estimula la diferenciación de fibroblastos sinoviales y la activación de osteoclastos. La desregulación de IL-6 también es, en parte, responsable de muchos de los efectos sistémicos generalizados de la AR, incluida la anemia de la enfermedad crónica, así como los reactantes de fase aguda, (33).

1. Tocilizumab

Anteriormente llamado MRA, tocilizumab es un mAb humanizado/IgG1 dirigido contra el receptor de IL-6 en su forma soluble y transmembrana. Fue aprobado por la FDA/EMA a principios de 2010, para el tratamiento de la AR moderada a grave en individuos con respuesta poco adecuada a FAME y/o anti-TNF, en dosis intravenosa mensual de 4 y 8 mg/kg. Actualmente se está estudiando una forma subcutánea de tocilizumab. Tocilizumab está particularmente indicado para pacientes que requieren monoterapia, ya que es el único biológico que demuestra superioridad sobre la monoterapia con MTX en la AR temprana. También está indicado en pacientes con anemia por enfermedad crónica, ya que aumenta drásticamente la hemoglobina como consecuencia de la reducción de hepcidina, la proteína que inhibe la utilización de hierro en la AR, (34,35).

- **ANTICUERPOS QUE INTERFIEREN CON LA FUNCIÓN DE IL-1**

La IL-1 es producida por muchos tipos de células en respuesta a una serie de estímulos inflamatorios y media múltiples vías inmunológicas e inflamatorias. En pacientes con AR, se cree que los niveles del antagonista del receptor de IL-1 producido naturalmente en la membrana

sinovial son insuficientes para contrarrestar los niveles elevados de IL-1 producidos en esta enfermedad, (32).

1. Anakinra

La anakinra es la forma recombinante de un antagonista del receptor humano (IL-1ra) y fue aceptada por la FDA/EMA en 2002, debe ser administrada una dosis diaria de 100 mg, de forma subcutánea para la AR de moderada a grave que no ha respondido al tratamiento inicial de la enfermedad con DMARD. La anakinra se usa con poca frecuencia en la AR debido a su modesta eficacia junto con su régimen SC diario intensivo, (28).

5.6 COMPLICACIONES CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA AR

- Infecciones

Las infecciones son el evento adverso más común asociado con el uso de todos los productos biológicos. El riesgo de infección aumenta en pacientes con AR con infecciones previas, enfermedad muy activa, comorbilidades significativas como, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar crónica, y uso de corticosteroide. El riesgo de infección con los inhibidores del TNF parece estabilizarse después de los primeros 6 meses de uso, (36). Las infecciones del tracto respiratorio son las más comúnmente reportadas. Cabe destacar que las tasas de infección más altas se observan con esteroides en combinación con el biológico. Es probable que los esteroides generen un mayor riesgo de infecciones que los biológicos solos. Se requiere vigilancia con un índice alto de sospecha y el uso de procedimientos de diagnóstico agresivo y tratamiento rápido para pacientes con AR tratados con productos biológicos. El riesgo de infecciones granulomatosas, como la tuberculosis, también aumenta en pacientes que utilizan inhibidores del TNF con anticuerpos monoclonales. También se han notificado infecciones oportunistas con el uso de anakinra y tocilizumab, aunque el riesgo puede no ser tan alto como con los inhibidores del TNF, por otro lado, el riesgo con rituximab es muy bajo, (37).

- Neoplasias malignas

El uso de inhibidores del TNF en individuos con AR no se ha asociado con un mayor riesgo de cánceres sólidos, a excepción de las neoplasias malignas cutáneas. El riesgo de linfoma tampoco

aumenta de forma evidente y puede estar relacionado con el nivel de actividad de la enfermedad, más que con la actividad biológica. Se notificó un linfoma hepatoesplénico inusual en individuos jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal, a los cuales se les ha tratado con infliximab y también con otros inmunosupresores concomitantes. Los inhibidores de TNF pueden asociar con un pequeño incremento en el riesgo de melanoma y están claramente asociados con cáncer de piel no melanomatoso. Se han informado neoplasias malignas con anakinra, tocilizumab y rituximab, pero el riesgo no parece mayor de lo previsto en pacientes con AR, (32).

- **Enfermedades desmielinizantes**

Los síntomas de disfunción neurológica desmielinizante se han asociado con los inhibidores de TNF, incluidas las exacerbaciones de cualquier enfermedad desmielinizante preexistente. La resolución de estos síntomas con la abstinencia del fármaco es común. También se han descrito síntomas neuropáticos periféricos. Los inhibidores de TNF deben retirarse de inmediato si se presentan síntomas neurológicos con el uso, y probablemente deben evitarse en pacientes con síntomas desmielinizantes preexistentes, (31).

- **Insuficiencia cardíaca congestiva y otros eventos cardiovasculares**

Infliximab se asoció con un aumento de la mortalidad cuando se estudió como un tratamiento potencial en la insuficiencia cardíaca, a dosis altas (en pacientes sin AR), y como consecuencia, toda la clase de inhibidores del TNF se ha considerado contraindicado en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca inestable y tardía, (31).

- **Reacciones en el lugar de la inyección y reacciones a la infusión.**

Las reacciones en el lugar de la inyección con los inhibidores del TNF subcutáneos tienden a ser leves y solo requieren tratamiento local, sin embargo, se han informado reacciones más comunes y graves con anakinra, presentando reacciones dolorosas y eritematosas, que pueden requerir un tratamiento sintomático. Estas reacciones, que ocurren en hasta el 70% de los pacientes que usan anakinra, son una causa común de interrupción del medicamento. Las reacciones a la infusión con infliximab y rituximab pueden ocurrir durante o después de la infusión del fármaco, aunque la mayoría ocurre dentro de las 2 h posteriores a la infusión, (31). Los síntomas incluyen enrojecimiento, urticaria, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, pero pueden ser más graves con

disnea, opresión en el pecho e hipotensión. Las reacciones leves a la infusión de infliximab se observan en un 20 % de los pacientes, y la mayoría requiere tratamiento sintomático y ralentización de la infusión, las reacciones severas ocurren en 2 a 3% de los pacientes con el requerimiento de más atención de apoyo y suspensión del fármaco, (38).

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir la terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales para la artritis reumatoide

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Detallar las características clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad
- Identificar cuáles son los anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide
- Determinar la evolución de los pacientes con artritis reumatoide, tanto a corto como a largo plazo y sus cuáles son sus complicaciones, tras la administración de anticuerpos monoclonales para la enfermedad.

7. MATERIALES Y METODOS

Para continuar con la revisión bibliográfica sobre terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales para artritis reumatoide, se llevó a cabo en base al uso de diferentes parámetros que se exponen a continuación:

7.1 Protocolo de revisión

Se recolecto el análisis de diferentes publicaciones científicas relacionadas con el tema, tomando en cuenta un amplio conjunto de parámetros descritos a continuación:

7.2 Bases de datos

Se usaron diferentes bases de datos dentro de los cuales se encuentra: PUBMED, ELSEVIER, SCIELO.

7.3 Criterios de inclusión

- Investigaciones que se relacionen con los objetivos planteados en la presente revisión bibliográfica
- Evidencias científicas de pacientes con artritis reumatoide que han recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- Estudios experimentales que comparen los beneficios de la terapia biológica con anticuerpos monoclonales y sus posibles complicaciones en pacientes con AR.
- Artículos científicos que contengan información actualizada de los últimos cinco años.

7.4 Criterios de exclusión

- Artículos científicos publicados con un lapso mayor a cinco años.
- Publicaciones poco relevantes en relación con el tema de investigación.
- Estudios pertenecientes a revistas no indexadas, que no estén relacionadas con el tema.

7.5 Metodología

Tipo de estudio

Revisión bibliográfica, siguiendo las guías prisma 2020.

Fuentes de investigación y estrategias de búsqueda

Para la búsqueda de los artículos utilizados en la revisión bibliográfica se aplicaron operadores booleanos como AND y OR, en diferentes bases de datos, encontrando varios artículos con contenido importante para la investigación. Posteriormente, se seleccionaron los artículos en base al título, objetivos, marco teórico, resultados y discusión, logrando seleccionar un total de 48 artículos de los cuales se extrajo el contenido para el estudio. Para la estrategia de búsqueda se utilizaron varios descriptores en ciencias de la salud en el idioma de español e inglés dentro de los cuales se entran: monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis, TNF- α , B cells, interleucinas, artritis reumatoide, factor de necrosis tumoral, terapia biológica. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios incluíbles para la revisión bibliográfica.

Tabla 1. Estrategia PICO

Pregunta de investigación	¿Cuál es la importancia de terapia biológica con el uso de anticuerpos monoclonales para la artritis reumatoide?		Palabras clave
Estrategia PICO	P: Paciente	Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.	Artritis reumatoide.
	I: Intervención	Actividad, tratamiento y complicaciones.	Tratamiento/Complicaciones.
	C: Comparación	Terapia con anticuerpos monoclonales.	Anticuerpos monoclonales/Tratamiento.
	O: Outcomes	Terapia biológica con anticuerpos monoclonales en AR.	El uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con AR y sus complicaciones.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en las bases de datos.

BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	FILTROS
PubMed/MedLine	-Terapia biológica y AR. -Anticuerpos monoclonales en AR. -Complicaciones.	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.
Scielo	-Terapia biológica y AR. -Anticuerpos monoclonales en AR. -Complicaciones.	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro o.
Elsevier	-Terapia biológica y AR. -Anticuerpos monoclonales en AR. -Complicaciones.	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.

8. RESULTADOS

Autor/Año	Características del paciente (P)	Características de intervención (I)	Comparación (C)	Outcomes (O)
Humby, et.al. 2021, (30).	<p>Se clasificaron histológicamente 164 pacientes de 5 países europeos, se asignaron aleatoriamente al grupo rituximab (45%) y al grupo tocilizumab (56%).</p> <p>Edad: 18 años o más, que cumplieron los criterios para AR.</p> <p>Se realizaron biopsias sinoviales de referencia a todos los pacientes que se sometieron a secuenciación del ARN y se reclasificaron por firma molecular de células B. Se clasificaron pacientes histológicamente como pobres o ricos en células B.</p>	<p>-Ensayo controlado aleatorizado en fase 4, multicéntrico abierto, basado en biopsias, con una duración de 48 semanas.</p> <p>-Mejoría en el 50% en el índice de la actividad clínica (CDAI50%).</p>	<p>Tocilizumab frente a rituximab, en pacientes con artritis reumatoide con una población pobre de células B a las 16 semanas.</p> <p>cccc</p>	<p>16 semanas: En pacientes clasificados histológicamente como pobres en células B: no hubo diferencia significativa en CDAI50%, entre el grupo rituximab (45%) de 38 pacientes y tocilizumab (56%) de 41 pacientes.</p> <p>-Biopsia sinovial. Clasificadas como deficientes de células B: el grupo tocilizumab tuvo una tasa de respuesta significativamente mayor (63%) de 32 pacientes, en comparación a rituximab (36%) de 33 pacientes, para CDAI50%.</p> <p>48 semanas: Se observaron efectos adversos graves en ambos medicamentos, siendo superior en el grupo de tocilizumab, con una diferencia del 10%. Rituximab (derretimiento de la córnea) y tocilizumab (derrame pleural y dolor torácico)</p>

Gottenberg JE, et.al. 2019, (31).	3162 adultos franceses, que no tuvieran enfermedad cardiovascular grave, infecciones activas o graves o inmunodeficiencia, con un seguimiento de al menos 24 meses. Edad: 18 años o más, con AR según los criterios del colegio Americano de Reumatología (ACR).	Prospectivo de base poblacional.	La efectividad y seguridad de tres inhibidores del factor de necrosis no tumoral (TNF), en el tratamiento de AR.	-Supervivencia media sin fracaso: 19.8 meses para rituximab, 15,6 meses para abatacept y 19,1 meses para tocilizumab. - Rituximab demostró un intervalo de confianza de 95%, tocilizumab 71,5%, abatacept 44.5%. - En el mes 24, más participantes tratados con rituximab o tocilizumab que con abatacept mostraron una respuesta EULAR buena o moderada.
Diep L. et al. 2022, (27).	334 pacientes, 40 recibieron infliximab, 72 abatacept y 93 tocilizumab. Edad: 18 años o más, con un diagnóstico confirmado de AR, artritis reumatoide activa definida con DAS28 elevada >2.6 y/o proteína C reactiva y haber recibido al menos una infusión de infliximab, abatacept y/o tocizumab con un seguimiento de al menos 6 meses.	Observacional retrospectivo	Las tasas de persistencia de infliximab, abatacept y tocilizumab a 2 años en pacientes con artritis reumatoide	-Las tasas de persistencia de 2 años fueron similares: infliximab (55%), abatacept (45.8%) y tocilizumab (62.4%). -El 93.1% de los pacientes obtuvieron respuestas EULAR buenas o moderadas.

<p>Camargo, et.al. 2019, (39).</p>	<p>268 pacientes, el (47,4%) tomaba Adalimumab, etanercept (19,4%), infliximab (15.7%), rituximab (9,3%), abatacept (3,7%), efalizumab (3,4%) y tocilizumab (1.1%). Edad: 19 a 39 años. Pacientes que se sometieron a tratamiento con producto biológicos para PsA/AR durante al menos 6 meses, durante 2003-2011.</p>	<p>Estudio longitudinal retrospectivo</p>	<p>Frecuencia y la gravedad de los efectos adversos asociados al a largo plazo de productos biológicos en el tratamiento de la APs y la AR,</p>	<p>-De los 268 pacientes, el 43,3% experimentaron uno o más eventos adversos relacionados con agentes biológicos. -Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia fueron reacciones en el lugar de administración observadas en el (27,2 %) de los pacientes, infecciones respiratorias, urinarias o de la piel, en el (11,2 %) y efectos en el sistema nervioso (cefaleas o neuropatías) en el (8,2 %). El uso de adalimumab se relacionó con riesgo mayor de RAM, mientras que rituximab presento menor número de eventos adversos.</p>
------------------------------------	--	---	---	--

<p>Orozco VHA, et.al. 2022, (36).</p>	<p>586 pacientes de la región del Caribe de Colombia con diagnóstico de AR, que habían recibido dosis de única, varias dosis, suspensión de dosis o cambio parcial o definitivo de terapia biológica. Edad: 54 años</p>	<p>Descriptivo transversal</p>	<p>Frecuencia de eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos biológicos</p>	<p>Las RAM más frecuentes: -Mialgias/artralgias: 42% -Migraña: 14,4% -Síndromes gripales recurrentes: 13,9% En cuanto a la razón de prevalencia de RAM, entre fármacos: -Psoriasis: 5 veces más prevalente en Rituximab. -Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4,2 veces más prevalente con infliximab. -Elevación de transaminasas: 3,6 veces más prevalente con tocilizumab.</p>
---------------------------------------	---	--------------------------------	--	--

9. DISCUSIÓN

- Detallar las características clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad

Akiyama M, et al. (9), en su revisión “Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease” publicada en el año 2022, definen a la artritis reumatoide como una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a las articulaciones, con graves compromisos extraarticulares. Por otro lado, Hirtler L, et al. (40), en su revisión “Pseudoerosions of Hands and Feet in Rheumatoid Arthritis: Anatomic Concepts and Redefinition” publicado en el año 2019, comenta que la AR, se presenta con tres tipos de daño a nivel de las articulaciones, el primero, el estrechamiento del espacio articular, posterior la aparición de erosiones y anomalías capsulares en forma de proliferación sinovial y subluxaciones.

Con respecto a la fisiopatología, Petrovska N, et al. (10), en su revisión “The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis”, publicada en el año 2021, explica la AR al ser una enfermedad autoinmune incluye un proceso de varios pasos en donde influyen los factores genéticos, ambientales y conductuales, que posteriormente inducen a la ruptura de la tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad. Por otro lado, Deane KD, et al. (41), en su estudio “Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis“, describe que los factores genéticos y epigenéticos en unión con los factores ambientales, dietéticos y el estilo de vida se asocian con el desarrollo de AR, sobre todo el tabaquismo que representa del 20-30% de riesgo de desarrollar AR, al conducir a un aumento de la citrulinación, que al unirse con antecedentes genéticos conduce a la presentación de proteínas citrulinadas y posterior la producción de ACPA, además refiere que fumar se ha asociado durante mucho tiempo con la presencia de FR incluso sin la presencia de AR.

Scherer U, et al. (1), en su revisión “The etiology of rheumatoid arthritis”, publicada en el 2020, corrobora la información del autor anterior al explicar que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la AR es el consumo de cigarrillo y que la presencia de ACPA y FR en conjunto con niveles elevados de CRP en algunos pacientes años antes del

inicio de los síntomas, indican que las respuestas inmunitarias para el desarrollo de AR tienen un inicio muy temprano.

- Identificar cuáles son los anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide

Huang J, et al. (25), en su revisión “Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis”, argumenta que el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMRA), ha logrado gran éxito para prevenir y aliviar la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. También da a conocer que los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de la AR, como etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab son inhibidores del TNF, y tienen como función prevenir el reclutamiento de células que causan la inflamación, provocando aun rápido alivio de los síntomas. Sin embargo están recomendados si otros medicamentos de segunda línea no son efectivos, según explica Bullock J, et.al. (26), en su revisión “Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment”, además, refiere que estos medicamentos son a menudo utilizados en combinación con otros FARME, especialmente metotrexato, con reducción significativa de los síntomas. Además, comenta que desafortunadamente, estos medicamentos tienden a ser muy costosos y su papel en el tratamiento de pacientes en diversas etapas de la artritis reumatoide y el mecanismo de acción es un asunto de investigaciones continuas.

Serio I, et al. (33), en su estudio “Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies”, mostraron que, en un periodo de 24 meses, los resultados de seguridad de abatacept subcutáneo no fueron inferiores a adalimumab cuando se combinó con MTX, y diferentes productos biológicos pueden tener diferentes resultados de seguridad. También demostraron que la monoterapia con cilizumab fue superior a la monoterapia con adalimumab en pacientes que no toleraban el MTX o para los que no era adecuado continuar el tratamiento con MTX.

Leake I. (42), realiza un estudio en el año 2018 con el nombre de “Tocilizumab or TNF inhibitors in RA?”, en el cual explica que la retención del fármaco era más prolongada con la monoterapia con tocilizumab y la terapia combinada que con la terapia con inhibidores del TNF en aquellos pacientes con AR que anteriormente habían recibido al menos un FARME biológico. Concluyendo que tocilizumab es una opción terapéutica razonable en pacientes con respuesta inadecuada a los FARME biológicos. Por otro lado, Scott LJ. (43), en su

revisión “Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis”, publicada en el año 2017, comenta que Tocilizumab está particularmente indicado para pacientes que requieren monoterapia, ya que es el único biológico que demuestra superioridad sobre la monoterapia con MTX en la AR temprana, además afirma que aquellos pacientes que no lograron una respuesta adecuada a 4 mg/kg de tocilizumab a los 4 meses demostraron una mejor respuesta a la dosis de 8 mg/kg.

- Determinar la evolución de los pacientes con artritis reumatoide, tanto a corto como a largo plazo y sus cuáles son sus complicaciones, tras la administración de anticuerpos monoclonales para la enfermedad.

Las infecciones son el evento adverso más común asociado con el uso de todos los productos biológicos, describe Davis JS, et al. (44), en su revisión “Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies”, explica que el riesgo de infección con los inhibidores del TNF aumenta en pacientes con AR con infecciones previas, enfermedad muy activa, comorbilidades significativas como, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar crónica, y uso de corticosteroides, sin embargo, parece estabilizarse después de los primeros 6 meses de uso, siendo las infecciones del tracto respiratorio las más comúnmente reportadas. Cabe destacar que las tasas de infección más altas se observan con esteroides en combinación con el biológico.

También se han notificado infecciones oportunistas con el uso de abatacept, anakinra y tocilizumab, aunque el riesgo puede no ser tan alto como con los inhibidores del TNF, y muy bajo con rituximab; es probable que aumenten las infecciones virales en pacientes con AR que toman inhibidores del TNF, anakinra y tocilizumab, aunque sigue existiendo cierta controversia sobre el aumento del riesgo de herpes zoster, hay que tener en cuenta que, tocilizumab puede bloquear la síntesis hepática de proteína C reactiva mediada por IL-6 y la respuesta de la fiebre, lo que impide una respuesta típica a la infección y otras agresiones, según explica Bittner B, et al. (38), en su revisión “Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities” publicada en el año 2018.

Por otro lado Sepriano A, et al. (45), en su revisión publicada en el año 2019, nos da a conocer que, los inhibidores de TNF pueden estar asociados con un pequeño aumento del riesgo de

melanoma y están claramente asociados con cánceres de piel no melanomatosos, también se han observado síntomas de disfunción neurológica desmielinizante y exacerbaciones de cualquier enfermedad desmielinizante preexistente, sin embargo, estos síntomas se resuelven tras el retiro de los inhibidores de TNF, finalmente comenta que, se ha notificado perforación gastrointestinal con tocilizumab y puede ser una complicación de la diverticulosis y, por lo tanto, se debe evitar el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de diverticulosis o diverticulitis.

Orozco VHA, et.al. (36), en el año 2022, publica su estudio titulado “Biological therapy in rheumatoid arthritis: A review of adverse reactions” en el cual expone que, cualquier uso de estos medicamentos en pacientes con AR e insuficiencia cardíaca debe realizarse con cautela y de forma individual, si es que es necesario su uso, también explica que, se han notificado alteraciones de los lípidos con todos los productos biológicos y sobretodo con tocilizumab en casi el 20 % de los pacientes. Las reacciones en el lugar de la inyección con los inhibidores del TNF subcutáneos, son complicaciones frecuentes en los pacientes, tienden a ser leves y solo requieren tratamiento local, cabe destacar que se han informado reacciones más comunes y graves con anakinra, en las que las reacciones dolorosas y eritematosas pueden requerir un tratamiento sintomático.

10. CONCLUSIÓN

La artritis reumatoide al ser considerada una enfermedad crónica, autoinmune que conlleva múltiples comorbilidades para los pacientes que la padecen, debe ser estudiada a fondo, desde sus características clínicas, fisiopatológicas, y de este modo entender el desarrollo de la enfermedad, para un diagnóstico adecuado y posteriormente los pacientes puedan recibir un tratamiento eficaz. Los anticuerpos monoclonales con diferentes mecanismos de acción y vías de administración son agentes terapéuticos altamente efectivos en el tratamiento de la AR con un perfil de seguridad aceptable, ya sean estos solo o en combinación con MTX.

La elección del tratamiento adecuado es una decisión compleja que se ve afectada por los datos clínicos, las preferencias del médico y del paciente. Cómo usar estos agentes de manera más selectiva, particularmente con respecto a qué agentes son mejores para qué pacientes, se espera que se establezca mejor en el futuro con nuevos biomarcadores, la predicción de qué agente usar en el paciente correcto en el momento correcto es claramente una prioridad de investigación. Es necesario evaluar muchos aspectos relacionados con la eficacia y la seguridad de los biosimilares supuestamente más baratos antes de que estén disponibles para su uso generalizado, pero su disponibilidad y la aparición de nuevos agentes en el futuro pueden cambiar sustancialmente el panorama del tratamiento de la AR.

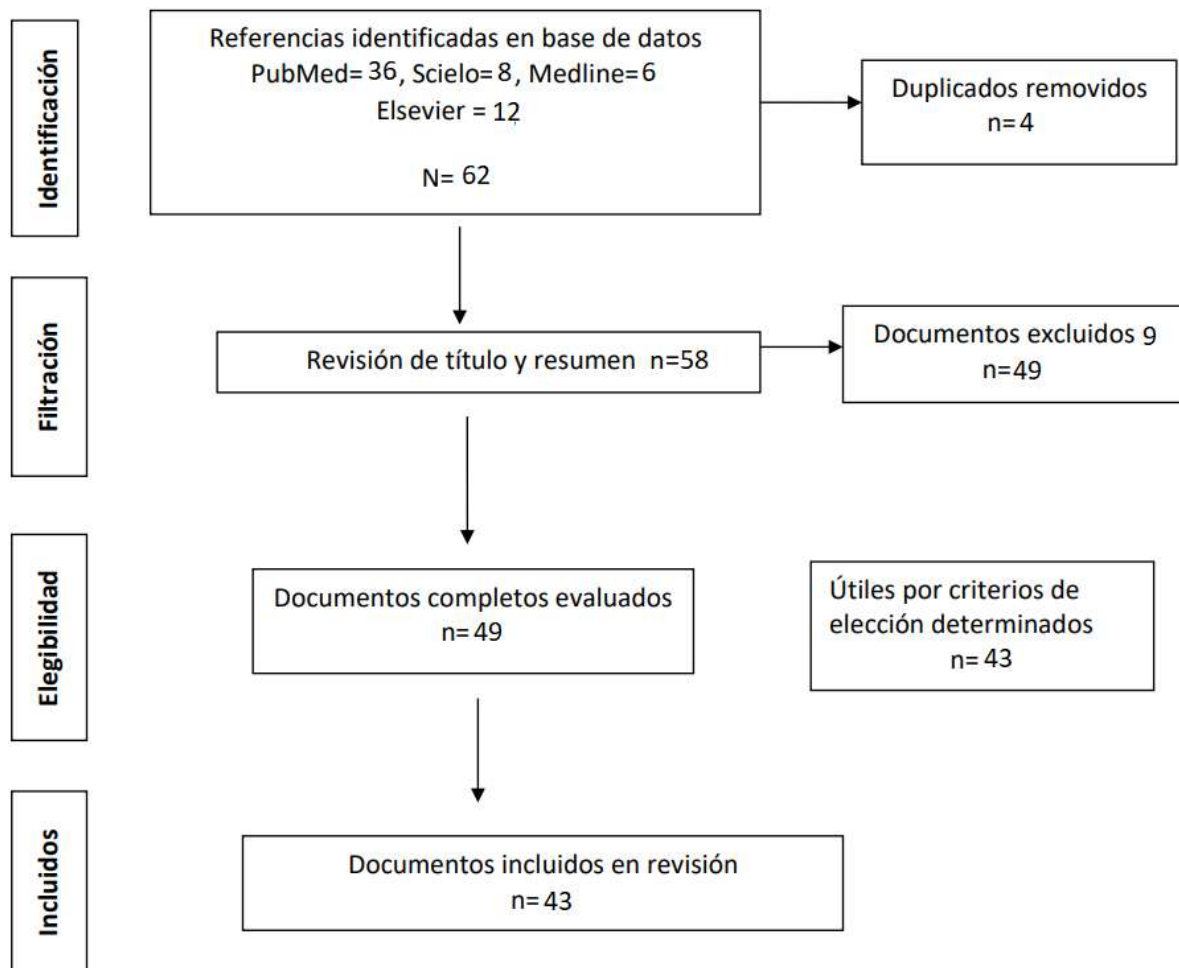
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
2. Ruiz-Cruz M, Hübbe-Tena C, Prado-Larrea C, Cheja-Kalb R, Concha-del-Río LE. Escleritis y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado como presentación inicial de artritis reumatoide. *An Méd Asoc Médica Cent Méd ABC.* 2020;65(4):262-9.
3. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Gómez JA, Prada Hernández DM, Sánchez Rodríguez V, Martínez Téllez G, et al. Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipéptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2018;17(4):540-54.
4. Mercado U, Barrientos V, Mercado H. Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad. *Med Interna México.* 2019;35(6):871-6.
5. Carlosama ML, Menjura MAP, Buitrago D, Bareño J. RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ARTRITIS REUMATOIDE Y EL DESARROLLO DE HEMOFILIA ADQUIRIDA. REVISIÓN SISTEMÁTICA. 2020:31.
6. Davignon JL, Rauwel B, Degboé Y, Constantin A, Boyer JF, Kruglov A, et al. Modulation of T-cell responses by anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):229.
7. Rosas J, Martín-López M, Otón T, Balsa A, Calvo-Alén J, Sanmartí R, et al. Aspectos prácticos de la medición de los niveles de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco en artritis reumatoide y espondiloartritis. *Reumatol Clínica.* 2020;16(5):378-85.
8. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):ITC1-16. doi: 10.7326/AITC201901010. PMID: 30596879
9. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):103056.
10. Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102797.
11. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735.

12. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2021;30(160):210011.
13. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036.
14. Zamanpoor M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clin Genet.* 2019;95(5):547-57.
15. De la Rosa IA, Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Patiño-Trives A, Torres-Granados C, Jimenez-Gomez Y, et al. Impaired microRNA processing in neutrophils from rheumatoid arthritis patients confers their pathogenic profile. Modulation by biological therapies. *Haematologica.* 2020;105(9):2250-61.
16. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.
17. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9(4):E880.
18. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):387-97.
19. Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:626193.
20. Pacheco-Soto BT, Porchia LM, Lara-Vazquez WC, Torres-Rasgado E, Perez-Fuentes R, Gonzalez-Mejia ME. The Association Between Interleukin-6 Promoter Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis by Ethnicity: A Meta-Analysis of 33 Studies. *Reumatol Clin.* 2020;S1699-258X(20)30079-6.
21. Martínez-Múgica C, Salgueiro E. Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide. 2022;06(1):15-20. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432022000100015
22. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis - PubMed [Internet]. 2018;45(2):237-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759122/>
23. Orucoglu N, Alp A, Yurtkuran DM. Assessment of disease activity with simplified joint ultrasonography method in rheumatoid arthritis patients | Journal of Surgery and Medicine [Internet]. 2022. Disponible en: <https://jsurgmed.com/article/view/1014924>
24. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review - PubMed [Internet]. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285183/>

25. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:686155.
26. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-7.
27. Diep L, Barbier V, Doussière M, Touboul E, Jesson C, Deprez V, et al. Comparison of Rheumatoid Arthritis Patients' 2-Year Infliximab, Abatacept, and Tocilizumab Persistence Rates. *J Clin Med.* 2022;11(20):5978.
28. Senolt L. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1549.
29. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine.* 2018;101:56-63.
30. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10271):305-17.
31. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;364:l67.
32. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. - Abstract - Europe PMC [Internet]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/30679233>
33. Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2018;54(3):219-30.
34. He Y, Xin Y, Rosas EC, Alencar LMR, Santos-Oliveira R, Peng X, et al. Engineered High-Loaded Mixed-Monoclonal Antibodies (Adalimumab, Rituximab and Trastuzumab) Polymeric Nanoparticle for Rheumatoid Arthritis Treatment: A Proof of Concept. *J Biomed Nanotechnol.* 2020;16(8):1254-66.
35. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review - PubMed [Internet]. 2019;29(2):258-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427250/>
36. Orozco VHA, García MB, Girón LN, Pacheco R. Biological therapy in rheumatoid arthritis: A review of adverse reactions. *Rev Colomb Reumatol Engl Ed [Internet].* 2022; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444440522000681>

37. Gualtierotti R, Ingegno F, Boscolo M, Griffini S, Grovetti E, Cugno M. Tocilizumab Effects on Coagulation Factor XIII in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther.* 2019;36(12):3494-502.
38. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2018;32(5):425-40.
39. de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, Silva MT, Silveira MS do N, de Camargo IA, et al. Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol.* 2019;10:965.
40. Hirtler L, Rath C, Platzgummer H, Aletaha D, Kainberger F. Pseudoerosions of Hands and Feet in Rheumatoid Arthritis: Anatomic Concepts and Redefinition. *J Clin Med.* 2019;8(12):2174.
41. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):3-18.
42. Leake I. Tocilizumab or TNF inhibitors in RA? *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(7):384.
43. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865-79.
44. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00035-19.
45. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:760-770.

Anexos**Anexo no.1 Flujograma****DIAGRAMA PRISMA**

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107496200**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“TERAPIA BIOLÓGICA CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA ARTRITIS REUMATOIDE”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **27 de febrero de 2023**



F:

GLORIA GUADALUPE JADÁN GARCÍA

C.I. 0107496200