

Patogenia de la artritis reumatoide, manejo terapéutico actual y perspectivas futuras

Pathogenesis of rheumatoid arthritis, current therapeutic management and future prospects

Pablo Ernesto Pino Falcon^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7446-0462>

Katherine Solange Moya Romero² <https://orcid.org/0000-0003-4367-0656>

Wendy Yadira Ramos Veintimilla³ <https://orcid.org/0000-0002-0399-2426>

Angela Lisette Guevara Acurio⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3968-2515>

¹Hospital Básico de Pelileo. Tungurahua, Ecuador.

²Puesto de Salud Mamayak. Morona Santiago, Ecuador.

³Hospital General Docente Ambato. Tungurahua, Ecuador.

⁴Centro de Salud de Pelileo, Unidad Anidada. Tungurahua, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: pablounach2015@gmail.com

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica, que afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres, y se observa predominantemente en ancianos. El propósito de este trabajo es presentar el resultado de una revisión bibliográfica sobre aspectos generales relacionados con la patogenia de la artritis reumatoide y el manejo terapéutico actual, así como perspectivas futuras de nuevos enfoques terapéuticos. Existen dos subtipos principales de artritis reumatoide según la presencia o ausencia de anticuerpos antiproteína citrulinada. La citrulinación es catalizada por la enzima peptidilarginina-deiminasa dependiente de calcio, que cambia una arginina cargada positivamente a una citrulina polar, pero neutra como resultado de una modificación postraduccional. Este estudio se enfoca en el subconjunto de artritis reumatoide positivo para anticuerpos antiproteína citrulinada y se divide la progresión del proceso de artritis reumatoide en varias etapas. Cabe mencionar que estas etapas pueden ocurrir de forma secuencial o simultánea. Se requiere con urgencia una mejor comprensión de cómo los

mecanismos patológicos impulsan el deterioro del progreso de la artritis reumatoide en los individuos con el fin de desarrollar terapias que tratarán eficazmente a los pacientes en cada etapa del progreso de la enfermedad.

Palabras clave: patogenia de la artritis reumatoide; subtipos principales; manejo terapéutico actual; perspectivas futuras.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic autoimmune disease that arises more frequently in women than in men, and is predominantly observed in the elderly. To present the result of a bibliographic review on general aspects related to the pathogenesis of rheumatoid arthritis and current therapeutic management, as well as future perspectives of new therapeutic approaches. There are two main subtypes of rheumatoid arthritis according to the presence or absence of anti-citrullinated protein antibodies. Citrullination is catalyzed by the calcium-dependent enzyme peptidylarginine deiminase, which changes a positively charged arginine to a polar but neutral citrulline as a result of post-translational modification. This work focuses on the anti-citrullinated protein antibodies -positive rheumatoid arthritis subset and divides the progression of the rheumatoid arthritis process into several stages. It should be mentioned that these stages can occur sequentially or simultaneously. A better understanding of how pathological mechanisms drive the deterioration of rheumatoid arthritis progression in individuals is urgently required in order to develop therapies that will effectively treat patients at each stage of disease progression.

Keywords: pathogenesis of rheumatoid arthritis; main subtypes; current therapeutic management; future perspectives.

Recibido: 09/09/2021

Aceptado: 25/10/2021

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica, que afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres, y se observa predominantemente en

ancianos. Esta enfermedad afecta principalmente el revestimiento de las articulaciones sinoviales y puede causar discapacidad progresiva, muerte prematura y cargas socioeconómicas. Las manifestaciones clínicas de la afectación articular simétrica incluyen artralgia, hinchazón, enrojecimiento e incluso limitación de la amplitud de movimiento.⁽¹⁾

El diagnóstico precoz se considera el índice de mejora clave para los resultados más deseables (es decir, destrucción articular reducida, menor progresión radiológica, ausencia de discapacidad funcional y remisión libre de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FARME]), así como eficacia, ya que las primeras 12 semanas después de que aparezcan los primeros síntomas se considera la ventana terapéutica óptima.⁽²⁾ Sin embargo, el diagnóstico temprano sigue siendo un desafío, ya que se basa en gran medida en la información clínica recopilada a partir de la historia clínica y el examen físico del paciente, respaldada por análisis de sangre e imágenes.

Las razones de un diagnóstico tardío varían notablemente entre países con diferentes sistemas de salud,⁽³⁾ mientras que las razones de una demora en el inicio de la terapia con FAME en pacientes con AR parecen depender tanto del paciente como del médico. De manera notable, la conciencia del paciente sobre la AR, la disposición de los pacientes a buscar consejo médico, el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta que reciben el tratamiento adecuado y la capacidad diagnóstica del médico influyen en el tratamiento y el resultado de la AR. Con enfermedad grave o mal controlada, existe el riesgo de que se desarrollen manifestaciones extraarticulares como queratitis, granulomas pulmonares (nódulos reumatoideo), pericarditis/pleuritis, vasculitis de vasos pequeños y otros síntomas extraarticulares inespecíficos.

Si bien actualmente no existe cura para la AR, la estrategia de tratamiento tiene como objetivo acelerar el diagnóstico y lograr rápidamente un estado de baja actividad de la enfermedad (LDAS, por sus siglas en inglés). Hay muchas escalas compuestas que miden la actividad de la enfermedad, como el índice de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones (DAS-28), el índice de evaluación de la actividad de la enfermedad simplificado (SDAI) y el índice de evaluación de la enfermedad clínica (CDAI).⁽⁴⁾ Para lograr la supresión total de la actividad de la enfermedad (remisión clínica), los reumatólogos deben controlar la actividad de forma continua y precisa y ajustar el régimen de tratamiento en consecuencia.

La terapia farmacológica de aplicación universal con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides ha demostrado ser eficaz para aliviar la rigidez y

el dolor, pero no moderan la progresión de la enfermedad. Durante las dos últimas décadas, la eficacia de los FAME ha ganado mucha atención, ya que pueden atenuar eficazmente la actividad de la enfermedad y disminuir sustancialmente o retrasar la deformidad articular.⁽⁵⁾

La clasificación de la terapia incluye los fármacos sintéticos tradicionales, FAME biológicos y nuevas moléculas pequeñas potenciales. Los FAME históricos como la auranofina, la minociclina, la azatioprina y la ciclosporina rara vez se implementan como terapias modernas. Recientemente han surgido varios FAME biológicos, incluido el inhibidor del TNF (Amjevita®, Renflexis®, Erelzi®, Cyltezo®, Imradl®), el anticuerpo anti-CD20 (Truxim®a, Rixathon®), el anticuerpo receptor de IL-6 (Kevzara®), el anticuerpo RANKL (Prاليا®) y el inhibidor de JAK (Olumiant®). A pesar del creciente número de nuevos fármacos y regímenes de tratamiento, muchos pacientes no logran la remisión completa de la enfermedad a largo plazo y, por lo tanto, se requieren nuevas opciones terapéuticas.

El objetivo del presente estudio es presentar el resultado de una revisión bibliográfica sobre aspectos generales relacionados con la patogenia de la AR y el manejo terapéutico actual, así como perspectivas futuras de nuevos enfoques terapéuticos.

Desarrollo

Patogenia de la artritis reumatoide

Existen dos subtipos principales de AR según la presencia o ausencia de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA). La citrulinación es catalizada por la enzima peptidilarginina-deiminasa (PAD) dependiente de calcio, que cambia una arginina cargada positivamente a una citrulina polar, pero neutra, como resultado de una modificación postraduccional. Los ACPA se pueden detectar en aproximadamente el 67 % de los pacientes con AR y sirven como una referencia diagnóstica útil para los pacientes con artritis indiferenciada temprana y proporcionan una indicación de la probable progresión de la enfermedad hasta la AR.⁽⁶⁾

La AR negativa para ACPA tiene diferentes patrones de asociación genética,⁽⁷⁾ y respuestas diferenciales de células inmunitarias a antígenos citrulinados de las del subconjunto positivo para ACPA. En cuanto al tratamiento, se observa una respuesta al tratamiento menos eficaz de metotrexato (MTX) o rituximab en el subconjunto negativo

para ACPA. Esto sugiere un requisito para un estudio futuro sobre la posible diferencia fisiopatológica entre estos dos subconjuntos.⁽⁸⁾

Este trabajo se enfoca en el subconjunto de AR positivo para ACPA y se divide la progresión del proceso de AR en varias etapas. Cabe mencionar que estas etapas pueden ocurrir de forma secuencial o simultánea.

Etapa de activación

La aparición de ACPA ahora se usa ampliamente para diagnosticar y predecir la AR debido a su alta especificidad (> 97 %) en la práctica clínica. El ACPA se produce como resultado de una respuesta anormal de anticuerpos a una variedad de proteínas citrulinadas, que incluyen fibrina, vimentina, fibronectina, antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr (EBNA-1), α -enolasa, colágeno tipo II e histonas, todos los cuales se distribuyen por todo el cuerpo. La producción de ACPA se ha asociado con factores genéticos y ambientales.

El factor de riesgo genético más fuerte asociado con la AR ACPA positiva se encuentra en los genes que codifican HLADR, especialmente HLA-DR1 y HLA-DR4, también conocidos como “epítomos compartidos” (SE).⁽⁹⁾ Se cree que SE influye en el resultado de la AR a través de la producción de ACPA y por lo tanto representa un factor de riesgo primario para la producción de ACPA.⁽¹⁰⁾ El no receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22 (PTPN22), que es una proteína tirosina fosfatasa específica linfocítica, también ha llamado mucho la atención debido a los polimorfismos asociados con la AR ACPA positiva con contribución de PTPN22 a la AR positiva para ACPA entre varias etnias.^(11,12) Por lo tanto, puede actuar como un potente inhibidor de la activación de las células T y, a su vez, afectar la producción de ACPA.

Se ha encontrado que la variación genética de la α 1-antitripsina está relacionada con la producción de ACPA en la AR.⁽¹³⁾ Sin embargo, si la producción está directamente relacionada con la deficiencia de α 1-antitripsina *per se* o es el resultado de una autofagia alterada inducida por la α 1-antitripsina Z mutante, requiere de estudios adicionales. El aumento de la respuesta del gen del interferón tipo I asociado con la inducción de células Th2 y la proliferación de células B se correlaciona con la producción de ACPA.⁽¹⁴⁾

Algunos investigadores han comparado recientemente los perfiles de expresión génica entre pacientes con AR ACPA positivos y pacientes con AR ACPA negativos.⁽⁷⁾ La

solución crítica para esa situación es la asociación entre los genes descubiertos y la producción de ACPA. Además, los riesgos de AR aumentan en personas con antecedentes familiares de AR y está demostrado que es varias veces mayor en los familiares de primer grado de pacientes con AR, a pesar de que los factores familiares influyen en la AR por igual en hombres y mujeres.⁽¹⁵⁾

El medio ambiente actúa como un factor desencadenante de la producción de ACPA en la AR y la regulación epigenética combina el medio ambiente con los genes. La interacción gen-ambiente influye en la reactividad de los autoanticuerpos frente a los antígenos citrulinados en la AR.⁽¹⁶⁾ Los ACPA pueden detectarse mucho antes de la aparición de los síntomas articulares. Este fenómeno sugiere que las articulaciones pueden no ser el lugar desencadenante de la autoinmunidad.

Además, fumar en el contexto del gen HLA-DR SE puede desencadenar reacciones inmunes específicas de AR a proteínas citrulinadas.⁽¹⁷⁾ La metilación del ADN media el tabaquismo y la interacción del genotipo en la AR positiva para ANPA.⁽¹⁸⁾ Existe amplia evidencia de tres agentes infecciosos considerados como autoinmunidad desencadenante en la AR, a saber, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) y el virus de Epstein-Barr (EBV). El espacio periodontal también puede ser un sitio desencadenante.

El tracto intestinal es otro órgano mucoso implicado en la patogenia de la AR porque la disbiosis en los pacientes con AR puede resultar de la abundancia de ciertos grupos bacterianos raros. Está bien documentado que la microbiota intestinal puede contribuir a la patogénesis de la AR a través de múltiples mecanismos moleculares.^(19,20) Varios estudios han establecido el papel de los factores dietéticos en la AR. Los ácidos grasos omega 3 podrían no solo reducir el riesgo de producción de ACPA, sino también prevenir la aparición de artritis después de detectar ACPA.⁽²¹⁾

Una dieta más saludable también puede contribuir a reducir el riesgo de AR ACPA positiva a los 55 años de edad o menos.⁽²²⁾ Además, los niveles hormonales se han implicado en la patología de la AR, pero la asociación con ACPA no se ha establecido firmemente. Se ha propuesto que las alteraciones en la regulación de la expresión génica a través de micro-ARN y ARN largos no codificantes contribuyen a la patogénesis de la AR. La contribución de otras modificaciones epigenéticas y su papel funcional en la AR siguen sin estar claros en la actualidad.

La traducción de las observaciones anteriores a un tratamiento eficaz y la exploración de su interacción con el genoma es un desafío. Es importante aclarar el conocimiento

detallado de cada factor de riesgo en el desencadenamiento de la AR para que se puedan desarrollar herramientas que proporcionen puntajes de susceptibilidad y diagnóstico temprano, así como para identificar nuevas dianas moleculares para procesos personalizados.

Etapa de maduración

Esta etapa se inicia en el sitio de los tejidos linfoides secundarios o la médula ósea. La propagación de epítomos se refiere al desarrollo de respuestas inmunitarias a epítomos endógenos que resultan de la liberación de autoantígenos. La respuesta inmunitaria a los autoantígenos puede existir muchos años antes de la aparición de la enfermedad y estar fuera de las articulaciones. En esta etapa, la propagación del epítomo y un título aumentado gradualmente de ACPA pueden durar varios años antes del inicio de los síntomas articulares. Los niveles iniciales de ACCP parecen ser de gran importancia para predecir el intervalo hasta el inicio de la enfermedad.⁽⁶⁾

La producción de ACPA refleja la ruptura de tolerancia inmunológica. Como resultado, muchos neoantígenos de citrulinación activarían las células T dependientes del MHC de clase II que a su vez ayudarían a las células B a producir más ACPA. La ACPA puede inducir dolor, pérdida ósea e inflamación en la AR. Un estudio ha identificado que dos autoantígenos específicos de AR, N-acetilglucosamina-6-sulfatasa (GNS) y filamina A (FLNA) correlacionan la inmunidad microbiana con las respuestas autoinmunes en articulaciones.⁽²³⁾

Además, se ha propuesto que la citrulinación desempeña un papel único durante la diferenciación de los osteoclastos y la activación de los osteoclastos inducida por ACPA, lo que podría explicar características importantes del desarrollo gradual de la AR, incluido el motivo por el cual las articulaciones son el objetivo. Otros factores probables incluyen características biológicas del autoantígeno diana, factores microvasculares, neurológicos y biomecánicos locales, y los mecanismos relacionados con microtraumatismos pueden contribuir aún más.

Sinovio hiperplásico. El *synovium* se caracteriza por una mezcla de macrófagos derivados de la médula ósea y FLS especializados.⁽²⁴⁾ Las células sinoviales mantienen el estado estable de la articulación secretando ácido hialurónico y lubricina para la lubricación y función de las articulaciones, así como para procesar los productos de desecho. En la AR, la disfunción de FLS conduce a una membrana sinovial

hiperplásica. La proliferación anormal de FLS resulta de una pérdida de inhibición por contacto que desempeña un papel crítico en la AR al producir citocinas y proteinasas inflamatorias, como metaloproteinasas de matriz (MMP) e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) que perpetúan la destrucción articular. Crean un microambiente que permite la supervivencia de las células T y la acumulación de células B y neutrófilos.

Parece que la hiperplasia sinovial contiene la proliferación de células residentes de ciclo lento, como las células estromales / madre mesenquimales y la infiltración de células derivadas de la médula ósea en forma letal en ratones irradiados después de un trasplante de médula ósea.⁽²⁵⁾ Aunque los modelos animales de AR han sido útiles, no siempre replican de manera confiable el fenotipo de la enfermedad humana, y menos aún el AR ACPA positivo.

Daño del cartílago

El cartílago actúa como un componente clave de las articulaciones sinoviales, que consta de condrocitos y una matriz extracelular densa y altamente organizada (MEC) sintetizada por estos condrocitos y que contiene colágeno tipo II y glicosaminoglicanos (GAG). La membrana sinovial hiperplásica causa un daño importante al cartílago en la AR a través de la adhesión e invasión dirigidas.

Por el contrario, las señales inflamatorias, incluidas las liberadas por el ECM, pueden estimular aún más la actividad de FLS. Los mediadores del daño del cartílago incluyen las MMP, una metaloproteasa similar a la desintegrina con los motivos 4 y 5 de la trombospondina de tipo 1 y las catepsinas. Las MMP son sintetizadas por FLS y pueden promover el desensamblaje de la red de colágeno tipo II causando disfunción biomecánica. Se prevé que la MMP de tipo membrana I sea la proteínasa predominante que degrada la matriz del cartílago colágeno.⁽²⁶⁾ Sin embargo, el cartílago articular no tiene suficiente potencial regenerativo por sí mismo.

En consecuencia, bajo la influencia de las citocinas sinoviales, particularmente IL-1 y 17A, y los intermedios de nitrógeno reactivo, el cartílago se ve privado progresivamente de condrocitos que experimentan una apoptosis.⁽²⁷⁾ Esto da como resultado una degradación del cartílago demostrable como un estrechamiento del espacio articular en la radiografía. Estas observaciones pueden ayudar a explicar por qué la AR es una manifestación específica del sitio de una enfermedad autoinmune sistémica, en la que el

daño temprano del cartílago en el contexto de una activación inmunitaria alterada conduce a una activación celular específica de FLS dentro de las articulaciones.⁽²⁸⁾

Erosión ósea

La pérdida ósea es una característica patológica de la AR y se manifiesta como pérdida ósea localizada, periarticular y sistémica. La pérdida ósea es el resultado de la inducción de osteoclastos y la supresión de osteoblastos. La pérdida de hueso *periarticular* se refiere muy probablemente a cambios celulares de la médula ósea subcondral, como la diferenciación de osteoclastos y la formación de infiltrados inflamatorios. Sigue siendo controvertido si la inflamación o la autoinmunidad es el factor clave del daño óseo.

Consecuencias sistémicas

Diversos estudios han documentado un riesgo elevado de eventos cardiovasculares en pacientes con AR.⁽²⁹⁾ Los mecanismos responsables de este riesgo pueden estar relacionados con citocinas que aumentan la activación endotelial y potencialmente vuelven inestables las placas de ateroma.

Los pacientes con AR, activa, no tratada, tienen colesterol total reducido, colesterol de baja densidad y colesterol de alta densidad.⁽³⁰⁾ La AR también influye en el cerebro al causar fatiga y una función cognitiva reducida; los pulmones al causar enfermedades inflamatorias y fibróticas; las glándulas exocrinas causando el síndrome de Sjögren secundario; los músculos esqueléticos al causar sarcopenia; y los huesos al causar osteoporosis. Finalmente, los pacientes con AR pueden tener un mayor riesgo de cáncer, especialmente cánceres hematológicos y renales.⁽³¹⁾

Terapias farmacológicas modernas

La identificación de una etapa preclínica y una comprensión creciente de la historia natural y los mecanismos del desarrollo de la AR, junto con nuevas intervenciones terapéuticas potenciales, configura la perspectiva de que la AR pueda prevenirse en el futuro.⁽³²⁾ Los principios de tratamiento actuales para la AR establecida implican el manejo sintomático y la modificación de la enfermedad.

Un metaanálisis de 12 estudios publicados confirmó que los pacientes que recibieron terapia retardada con FAME tenían un mayor riesgo de desarrollar un estrechamiento del espacio articular radiográfico y erosiones óseas.⁽³³⁾ En pacientes con AR mal

controlada, las erosiones óseas se hacen evidentes en las radiografías dentro de los 2 años de haber comenzado. Los cambios son predictivos de un peor resultado funcional.⁽³⁴⁾ En un paciente con poliartritis de nueva aparición inexplicable, una derivación urgente a un reumatólogo es, por lo tanto, obligatoria para confirmar un diagnóstico de AR y el inicio temprano de un plan de tratamiento basado en FARME con el objetivo de remisión de la enfermedad con prevención de deformidad.

Los corticoesteroides orales son fármacos antiinflamatorios potentes y eficaces que pueden contribuir a la modificación de la enfermedad. Sin embargo, esto debe sopesarse con sus efectos adversos bien conocidos. El tratamiento sintomático sigue siendo importante durante el curso de la enfermedad y consiste en medidas prácticas diarias para tratar los síntomas primarios de la rigidez articular, como el dolor y la fatiga. El ejercicio es importante para apoyar la flexibilidad y función de las articulaciones, mientras que abstenerse de fumar es un consejo universal para todos los pacientes con AR debido a su impacto en la formación de anticuerpos.

Perspectivas futuras

Con una mejor comprensión de la fisiopatología de la AR, están surgiendo nuevos enfoques terapéuticos para proporcionar medicina de precisión a las personas. Sin embargo, la función y los efectos secundarios adversos de estos medicamentos deberán evaluarse cuidadosamente y usarse de manera razonable. La terapia génica significa tratar la AR insertando un gen en las células de un paciente en lugar de usar medicamentos.⁽³⁵⁾ La terapia génica dirigida en la AR es una estrategia de tratamiento que aún se encuentra en etapas muy tempranas de desarrollo, pero que podría conducir a nuevas posibilidades debido al tratamiento de una enfermedad en su raíz.

La disponibilidad de nanopartículas de liberación de ARNip dirigidas a Notch1,⁽³⁶⁾ y el silenciamiento del gen TNF- α utilizando nanopartículas de ARNip polimerizado / glicol quitosano tiolado se ha probado con relativo éxito en un modelo animal.⁽³⁷⁾ Para prevenir la aparición de enfermedades o las recaídas, dejar de fumar o evitar la exposición del cuerpo a los factores de riesgo ambientales es probablemente el método más fácil y rentable. La autoinmunidad (ruptura de la tolerancia) se desarrolla años antes de la fase inflamatoria de la enfermedad, que puede considerarse como un periodo dorado para prevenir la progresión de la enfermedad.

El restablecimiento de la tolerancia inmunitaria y la homeostasis inmunológica son objetivos ambiciosos para superar la enfermedad. Los linfocitos T y los linfocitos B pueden ser objeto de fármacos específicos en el futuro para lograr la seroconversión o retrasar el inicio de la destrucción articular. Se está desarrollando aún más la reducción de la función de las APC y la modificación de las propiedades proinflamatorias de los anticuerpos.⁽³⁸⁾

También existe un gran interés en los enfoques novedosos que tienen la posibilidad de convertirse en dianas terapéuticas vitales, como los TLR; tirosina quinasa de Bruton; vía de la fosfoinositida-3-quinasa; TGF- β ; vías neurológicas y países en desarrollo. La tirosina quinasa de Bruton está involucrada en varias vías de señalización aguas abajo del receptor de células pre-B y FcR, que es un objetivo terapéutico prometedor para la AR.⁽³⁹⁾ Se ha informado la seguridad y tolerabilidad de las infusiones intravenosas de células madre derivadas de tejido adiposo expandidas en la AR refractaria.⁽⁴⁰⁾

Conclusiones

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que afecta principalmente el revestimiento de las articulaciones sinoviales y se asocia con discapacidad progresiva, muerte prematura y cargas socioeconómicas. Se requiere con urgencia una mejor comprensión de cómo los mecanismos patológicos impulsan el deterioro del progreso de la AR en los individuos con el fin de desarrollar terapias que tratarán eficazmente a los pacientes en cada etapa del progreso de la enfermedad.

Las terapias farmacológicas modernas siguen siendo el pilar del tratamiento de la AR y ha habido un progreso significativo hacia la remisión de la enfermedad sin deformidad articular. A pesar de esto, una proporción significativa de pacientes con AR no responde de manera efectiva a las terapias actuales y, por lo tanto, se requieren con urgencia nuevos medicamentos. Un nuevo conocimiento apoyará nuevas vías para el desarrollo terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl. 3):S265-S272.
2. Cho SK. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2017;113.

3. Raza K. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis.* 2018;70:1822-5.
4. Ometto F. Methods used to assess remission and low disease activity in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2017;9:161-4.
5. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:214-7.
6. Bizzaro N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R16.
7. Padyukov L. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:259-65.
8. Seegobin SD. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R13.
9. Raychaudhuri S. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44:291-6.
10. Okada Y. Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations. *Hum Mol Genet.* 2014;23:6916-26.
11. Nabi G. Meta-analysis reveals PTPN22 1858C/T polymorphism confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Caucasian but not in Asian population. *Autoimmunity.* 2016;49:197-210.
12. Goh LL. NLRP1, PTPN22 and PADI4 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in ACPA-positive Singaporean Chinese. *Rheumatol Int.* 2017;37:1295-1302.
13. McCarthy C. Brief report: genetic variation of the alpha1 –antitrypsin gene is associated with increased autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1576-79.
14. Castaneda-Delgado JE. Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production. *Front Immunol.* 2017;8:285.

15. Kuo CF. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology*. 2017;56:928-33.
16. van der Woude D. Gene-environment interaction influences the reactivity of autoantibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2016;42:814-6.
17. Klareskog L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38-46.
18. Meng W. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:71.
19. Wu X. Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17:431.
20. Chen J. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016;8:43.
21. Gan RW. The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatology*. 2017;56:2229-36.
22. Hu Y. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1357-64.
23. Pianta A. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest*. 2017;127:2946-56.
24. Edwards JC. The nature and origins of synovium: experimental approaches to the study of synoviocyte differentiation. *J Anat*. 1994;184(Pt 3):493-501.
25. Sergijenko A, Roelofs AJ, Riemen AH, De Bari C. Bone marrow contribution to synovial hyperplasia following joint surface injury. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:166.
26. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol*. 2010;184:6396-6406.
27. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;65:2205-19.
28. Pap T, Korb-Pap A. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis –two unequal siblings. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:606-15.

29. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel P, Popa CD. Low disease activity (DAS28 \leq 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1693-99.
30. Myasoedova E. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1310-14.
31. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum.* 2011;63:352-8.
32. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract. Res Clin Rheumatol.* 2013;27:467-85.
33. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:864-72.
34. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol.* 1989;16:585-91.
35. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature.* 2015;526:351-60.
36. Kim MJ. Notch1 targeting siRNA delivery nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *J Control Release.* 2015;216:140-48.
37. Lee SJ. TNF-alpha gene silencing using polymerized siRNA/thiolated glycol chitosan nanoparticles for rheumatoid arthritis. *Mol Ther.* 2014;22:397-408.
38. Lundstrom SL. IgG Fc galactosylation predicts response to methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:182.
39. Whang JA, Chang BY. Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Discov Today.* 2014;19:1200-04.
40. Alvaro-Gracia JM. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:196-202.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribución de los autores

Pablo Ernesto Pino Falconí: desarrollo la concepción de la investigación, la búsqueda de información, y colaboró en la redacción.

Katherine Solange Moya Romero: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, y colaboró en la redacción.

Wendy Yadira Ramos Veintimilla: participó en la concepción de la investigación y la revisión final del artículo.

Angela Lisette Guevara Acurio: participó en la concepción de la investigación y la revisión final del artículo.