



***EFFECTO DE LOS INHIBIDORES DE IL-6 SOBRE EL BIOMARCADOR DE PCR EN
ARTRITIS REUMATOIDE***

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

BOGOTÁ D.C.

2023



***EFFECTO DE LOS INHIBIDORES DE IL-6 SOBRE EL BIOMARCADOR DE PCR EN
ARTRITIS REUMATOIDE***

ESTUDIANTES

ANDREA PIÑEROS HERRERA

MIGUEL ÁNGEL CASTELLANOS ARDILA

ASESOR INTERNO

CLAUDIA BAQUERO

ASESOR EXTERNO

DIANA MARCELA MONSALVE

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ, 2023**



***EFFECTO DE LOS INHIBIDORES DE IL-6 SOBRE EL BIOMARCADOR DE PCR EN
ARTRITIS REUMATOIDE***

APROBADA: _____

JURADOS: _____

ASESOR INTERNO: _____

ASESOR EXTERNO: _____

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ, 2023**

TABLA DE CONTENIDO	Pág.
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	10
1. ANTECEDENTES	11
2.MARCO TEORICO	15
2.1 ENFERMEDADES AUTOINMUNES	15
2.2 ARTRITIS REUMATOIDE: GENERALIDADES	16
2.3 PATOGENESIS Y MECANISMOS DE LA AR	17
2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	21
2.5 INMUNOPATOLOGÍA	22
2.6 INTERLEUQUINA 6: GENERALIDADES	23
2.7 CARACTERISTICAS MOLECULARES DE LA IL-6 Y SEÑALIZACIÓN	24
2.8 FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA IL-6	25
2.9 IL-6 EN AR	26
2.10 DIAGNÓSTICO	28
2.11 BIOMARCADORES	32
2.12 NUEVOS MARCADORES	38
2.13 TRATAMIENTO	39
2.14 ANTICUERPOS MONOCLONALES	41
2.15 INHIBIDORES DE IL-6	42
3. DISEÑO METODOLOGICO	45
3.1 Tipo de estudio	45
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	46

INDICE DE TABLAS	Pág.
Tabla 1. Factores genéticos implicados en la aparición de AR	20
Tabla 2. Criterios de clasificación de la AR	29
Tabla 3. Descripción general de algunos biomarcadores séricos comúnmente estudiados en AR.	35
Tabla 4. Principales medicamentos en AR	40
Tabla 5. Principales medicamentos inhibidores de IL-6	43
Tabla 6. Características de los estudios incluidos en la revisión sistémica	51

AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo va dedicado a nuestras familias, ellos fueron nuestro apoyo durante todos estos años de esfuerzo académico, a Dios por brindarnos las habilidades y paciencia necesarias para realizar este trabajo.

Agradecer a la doctora Diana Monsalve por brindarnos su apoyo y conocimiento durante todo este proceso siendo un soporte incondicional para nosotros, a nuestra asesora interna Claudia Baquero por su ayuda, a los doctores Yhojan Rodríguez y Manuel Rojas, quienes con su conocimiento nos apoyaron desde los resultados, a nuestra compañera Yuliana Ascencio por su colaboración y compromiso.

A Sandra, Daniel, Gabriel y todo el equipo del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), quienes nos acogieron y nos brindaron muchos de sus conocimientos y nos hicieron sentir como en casa.

Agradecimientos especiales

Andrea

Le agradezco a mi madre por su apoyo y amor incondicional y a mi padre por todo su esfuerzo y dedicación por nuestra familia, a mis hermanos y a Koray por su compañía irremplazable cada noche bajo mi escritorio.

Ángel

Agradezco profundamente a mi hermano que con sus risas me mantenía a flote, a mi madre que me cuidó cada día y mi padre que trabajó siempre por mi bienestar. A mis grandes amigos Camila y Adrián que siempre están para mí en cada nuevo ciclo.



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA.

Efecto de los inhibidores de IL-6 sobre el biomarcador de PCR en Artritis Reumatoide

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes (EAIs) son una problemática de salud pública en Colombia con un alto impacto en la cotidianidad de los pacientes que las padecen llegando incluso a ser incapacitantes. La Artritis Reumatoide (AR) como EAI cuenta con una gran diversidad en sus manifestaciones clínicas y una etiología compleja, debido a esto aún no es clara la interacción entre el organismo y los medicamentos usados para tratar la enfermedad, como sucede con los biológicos anti-interleuquina (IL)-6. Estos nuevos tratamientos buscan reducir la actividad de la enfermedad mediante el bloqueo de esta citoquina que se encuentra incrementada y con función pro-inflamatoria en la AR. Con el fin de comprender la actividad de esta patología, los estudios en poblaciones permiten establecer conclusiones sobre la seguridad y eficacia del tratamiento, estos ensayos han logrado establecer con el uso de biomarcadores asociaciones entre los efectos biológicos y la actividad al tratamiento en los pacientes con AR. Bajo este contexto el siguiente trabajo busca realizar una revisión sistemática de la bibliografía con meta-análisis sobre la actividad de la proteína C reactiva (PCR) como biomarcador relevante en la comprensión de la actividad biológica con la que cuentan diferentes medicamentos dirigidos contra la IL-6 para establecer su eficacia y beneficio para aquellos pacientes que padecen de esta patología autoinmune.

Palabras clave: *Biomarcador, Artritis Reumatoide, enfermedades autoinmunes, inflamación, interleuquina 6, Proteína C reactiva.*

Estudiantes: Andrea Piñeros Herrera y Miguel Ángel Castellanos Ardila

Docente de la institución: Claudia Baquero

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune cumple una función vital para los seres humanos, ya que se trata del principal medio protector del organismo contra gran variedad de patógenos como lo son bacterias, virus, hongos y parásitos. Sin embargo, la protección por parte del sistema inmune no se da exclusivamente contra agentes infecciosos externos sino también contra alteraciones provocadas por elementos propios, regulando también el funcionamiento interno, este proceso de la falta de una respuesta activa y altamente regulada del sistema inmune a los autoantígenos se conoce como tolerancia inmunológica. Sin embargo, dicha tolerancia no es absoluta y en estos casos se presentan los trastornos conocidos como autoinmunes, patologías donde el cuerpo es incapaz de regular o discernir entre un proceso infeccioso y tejidos propios (1). Una de las enfermedades autoinmunes (EAIs) más estudiadas es la artritis reumatoide (AR), patología que afecta principalmente a población femenina con una prevalencia de entre 0.1 y 0.2 casos por cada 100 personas. Debido a la complejidad etiológica con la que cuenta la AR, su tratamiento se encuentra en constante desarrollo investigativo para mejorar la comprensión de la enfermedad y dar una mejora en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Uno de los principales objetivos terapéuticos que han cobrado relevancia en el tratamiento de la AR es la reducción en la actividad de la IL-6, esta citoquina se encuentra implicada en el estímulo de procesos inflamatorios por medio del reclutamiento de células inmunes que causa un incremento en el daño provocado por la AR (2).

Con lo anteriormente expuesto, el siguiente trabajo busca presentar una revisión sistemática con meta-análisis sobre el uso de la PCR como biomarcador de evaluación de la eficacia del tratamiento con inhibidores de la IL-6 en la AR y su relevancia para la comprensión en el tratamiento de esta EAI.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la relación entre los inhibidores de la IL-6 y la PCR como biomarcador en la eficacia del tratamiento y la comprensión de la AR.

Objetivos específicos

- Identificar y seleccionar estudios en los cuales se relacione el efecto biológico de medicamentos inhibidores de la IL-6 con biomarcadores como la PCR en AR.
- Evaluar la evidencia existente sobre los cambios en los niveles de la PCR en pacientes con AR tratados con medicamentos anti IL-6.
- Determinar la eficacia de los medicamentos anti IL-6 mediante su relación con la PCR como biomarcador en AR.

1. ANTECEDENTES

La inflamación articular como principal característica en la AR cuenta con la activación de vías inmunológicas en las cuales, de acuerdo a la literatura, se describen moléculas como la IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) como mediadores relevantes en este estado inflamatorio, la destrucción del hueso y cartílago (3-4). La inhibición de estas interleuquinas supone un nuevo tratamiento para la enfermedad, por ello, dos de los medicamentos más utilizados para combatir esta patología son Tocilizumab (TCZ) y Metotrexato (MTX), el primero se trata de un anticuerpo anti-receptor de IL-6 humanizado el cual inhibe los receptores de IL-6 bloqueando de esta forma la señalización inducida por el complejo IL-6/IL6R. Por otra parte, el MTX funciona como un medicamento antirreumático inhibidor del TNF (5). Debido a que la AR es una enfermedad de progresión cambiante la respuesta a esta terapia no se encuentra del todo garantizada.

Debido a que algunos de los pacientes muestran respuestas inadecuadas a estos medicamentos inhibidores de TNF se ha fortalecido el uso de una nueva variedad de inhibidores de IL6 como el olokizumab (OKZ) un anticuerpo monoclonal anti IL-6. En un estudio realizado por *Genovese y colaboradores* se evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de OKZ. El estudio incluye 293 pacientes con una mediana de duración de tratamiento de 14,1 a 10,1 meses, OKZ demostró un perfil de seguridad consistente con los agentes bloqueadores de IL-6, este tratamiento concluyó en mejoras en los síntomas, la función física y la calidad de vida a los pacientes con AR (6).

Sin embargo, para conocer la actividad de la enfermedad y la respectiva respuesta a las terapias con medicamentos inhibidores de IL-6 como TCZ y OKZ, los biomarcadores han

sido ampliamente usados como indicadores medibles sobre la interacción biológica entre el paciente tratado y los medicamentos suministrados. En la investigación de *Boss y Neeck* la atención se centró en la correlación entre la IL-6 y los parámetros de actividad de la enfermedad como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la PCR, además de los niveles de cortisol sérico. En el estudio participaron 64 pacientes con AR que habían sido tratados previamente con inhibidores de IL-6 y se encontraron correlaciones significativas entre la IL6, tanto para la PCR como para la VSG, lo que indica la importancia del papel de la IL6 en la inducción de estos marcadores de inflamación y los niveles séricos de cortisol (7).

Entre estos dos biomarcadores que han sido reportados principalmente son: la PCR, cuyos niveles aumentan en procesos inflamatorios, como los que ocurren en la AR, este funciona como un marcador estándar para conocer la evolución de la enfermedad frente al tratamiento. Según *Jones y colaboradores* quienes evaluaron la eficacia del tratamiento en AR con una población de 673 pacientes, en donde de forma aleatoria se les brindó monoterapia con TCZ y MTX respectivamente, se observó una baja en los niveles de PCR que llegaron a normalizarse desde la semana 12 de terapia, esto se evidenció principalmente en grupos tratados con TCZ lo cual también refirió un menor daño articular en estos pacientes, a este marcador se sumó el hallazgo de aumentos en lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y colesterol total en pacientes con una reducción de la inflamación sistémica (8).

El TCZ como un medicamento que regula a la IL-6 puede llegar a provocar una baja en la actividad inmunitaria, en el estudio realizado por *Maini y colaboradores* se observó una baja en los niveles de neutrófilos en un grupo aleatorio de pacientes que contaban con diagnóstico

de AR activo. Esta disminución se observó en pacientes que recibieron dosis superiores a los 8 mg/kg, que pueden resultar en una marginación de las células inmunes y en consecuencia una mayor incidencia de infecciones. Por lo cual, el estudio considera los 8 mg/kg como dosis óptimamente eficaz, esta conclusión también se estableció por los niveles de PCR y la VSG que se normalizaron en los pacientes tratados con esta cantidad de medicamento (9).

Por otro lado, el estrés oxidativo es uno de los efectos más comunes tanto en AR como en las diferentes EAIs, esto como producto del daño causado por un estadio de inflamación persistente. De acuerdo con *Ikonomidis y colaboradores* el tratamiento con TCZ indica una disminución de los niveles de los marcadores malondialdehído y carbonilos proteicos que también funcionan como referencia de una disminución en procesos inflamatorios (10).

En el estudio realizado por *Nishimoto y colaboradores* titulado "Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease" se exploraron los mecanismos por los cuales la IL-6 y su receptor soluble sIL-6R se aumentan después de la administración con TZC en pacientes con AR y enfermedad de Castleman ya que TZC es conocido por aliviar los síntomas de estas enfermedades y normalizar las proteínas de fase aguda como la PCR, además de mejorar los síntomas de estas enfermedades. Se logró determinar que este aumento se debe a la formación de complejos inmunes TCZ/sIL-6R, lo que prolonga la vida media de la eliminación de sIL-6R, además, se concluyó que el aumento de IL-6 libre refleja de cerca la producción endógena de la IL-6 y la verdadera actividad de la enfermedad (11).

Por otro lado, el cálculo específico de los niveles séricos de quimioquinas demuestra ser útil en la predicción de la eficacia en el tratamiento, de acuerdo a lo observado por *Guo y*

colaboradores los niveles periféricos de quimioquinas como CCL22 y CCL17 se ven disminuidos en pacientes con tratamiento efectivo bajo el uso de Mavrimumab, un anticuerpo receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, en este estudio se indica que esta baja fue estable para el día 169 del estudio en comparación con Golimumab, un anticuerpo dirigido contra TNF. La disminución de los niveles séricos de estas quimioquinas se sumó a un cambio temprano en los niveles de IL-6 tras el tratamiento con estos anticuerpos anti-TNF, siendo esta citoquina a su vez un potencial biomarcador para la selección de diferentes mecanismos de tratamiento en pacientes (12).

Teniendo en cuenta la necesidad de ofrecer un tratamiento eficaz a aquellos pacientes con AR activa qué va desde moderada a grave se requiere de un tratamiento inmunomodulador fuerte para combatir los efectos nocivos de la enfermedad. De esta forma, *Takeuchi y colaboradores* evaluaron el uso de Sirukumab, un anticuerpo monoclonal humano de alta afinidad que se une selectivamente a la IL-6, este estudio evidenció qué tras una exposición de 52 semanas a pacientes con AR la concentración de PCR fue casi indetectable desde la semana 16 hasta la semana 52 particularmente en un grupo tratado con dosis de 100 mg cada 2 semanas (13).

OKZ ha representado una alternativa eficaz en pacientes que no responden a los tratamientos actuales para AR. Es por esto que *Kretsos y colaboradores* en su estudio titulado “Model-Based Optimal Design and Execution of the First-Inpatient Trial of the Anti-IL-6, Olokizumab” usaron la PCR como biomarcador objetivo y relevante para la enfermedad debido a la alta relación entre la producción de PCR y la regulación evidente por la IL-6, donde se indicó como resultado que OKZ demostró ser más potente y con una cinética diferente en comparación con TCZ debido a que el análisis

farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de los datos del estudio arrojó un valor de la CE50 para el OKZ que fue aproximadamente cuatro veces menor que el valor correspondiente para el TCZ, en lo cual se pudo concluir que OKZ tiene la capacidad de suprimir la concentración de PCR en pacientes con AR (14).

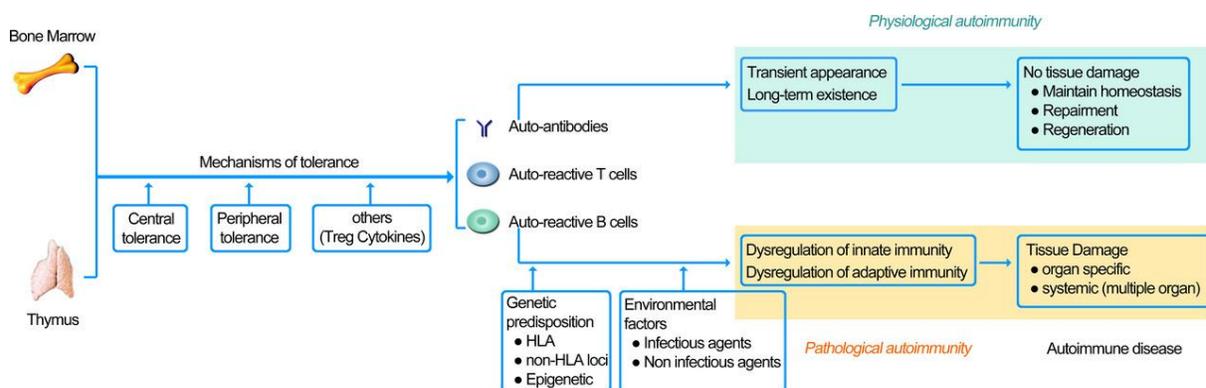
2. MARCO TEORICO

2.1 ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las EAI, son un grupo diverso de trastornos que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se ha demostrado que afectan entre el 3% y el 5% de la población, siendo el lupus eritematoso sistémico y la AR las más comunes de estas afecciones (15). Estas patologías son un fenómeno fascinante y complejo en el campo de la inmunología, debido a que son caracterizadas por la respuesta inmune del organismo dirigida erróneamente contra sus propios tejidos y células (16). Esta incapacidad para distinguir lo propio de lo ajeno a menudo se denomina “violación de la tolerancia” y esta es la base para entender cómo funcionan las EAI (17). Seguido a esto se debe entender algunos conceptos como los son la tolerancia central la cual es la forma inicial en la que se evita que las células T y B auto-reactivas lleguen a la circulación sistémica seguida de la tolerancia periférica donde se evita que surja la autoinmunidad en el caso de que los linfocitos auto-reactivos hayan superado todos los procesos de tolerancia central (18). Incluso bajo estos procesos tan selectivos algunos linfocitos T y B auto-reactivos tienen la capacidad de filtrarse y acompañados con factores tales como, predisposición genética, alteración hormonal o desencadenantes ambientales

pueden en consecuencia llevar a la producción de auto-anticuerpos y el daño directo de los tejidos (19-20), el desarrollo de estas patologías se observa de forma ilustrada en la figura 1.

Figura 1. Desarrollo de las enfermedades autoinmunes.



Tomado de: Human autoimmune diseases: a comprehensive update. Artículo.

2.2 ARTRITIS REUMATOIDE: GENERALIDADES

La AR es una EAI crónica con importante relevancia en Colombia. Esta patología cuenta con una prevalencia del 0,52% en mayores de 18 años y se sabe que el sexo femenino es el principal afectado con un total de 1,21% a diferencia del sexo masculino el cual se encuentra en un 0,29% (21). Se conoce que a la fecha al menos el 1% de la población mundial es afectado por esta patología (22). Este trastorno autoinmune involucra principalmente las articulaciones de las manos muñecas y pies (23), lo cual se considera una manifestación temprana típica de esta enfermedad, se espera que esta patología también sea considerada por sus manifestaciones extra-articulares, como nódulos reumatoides, manifestaciones cardíacas, afectación pulmonar o vasculitis (24). El proceso inflamatorio de esta enfermedad se

caracteriza principalmente por la infiltración de células inflamatorias en las articulaciones, lo que provoca la proliferación de sinoviocitos, la destrucción del cartílago y el hueso (25) con una etiología multifactorial que mezcla la interacción entre factores genéticos y estímulos antigénicos, posiblemente exógenos. Por esto, la AR es una enfermedad clínicamente muy heterogénea con importantes diferencias no sólo entre pacientes, sino también en el mismo paciente en distintas fases de la evolución lo que puede causar discapacidad progresiva, muerte prematura y cargas socioeconómicas importantes (26).

2.3 PATOGÉNESIS Y MECANISMOS DE LA AR

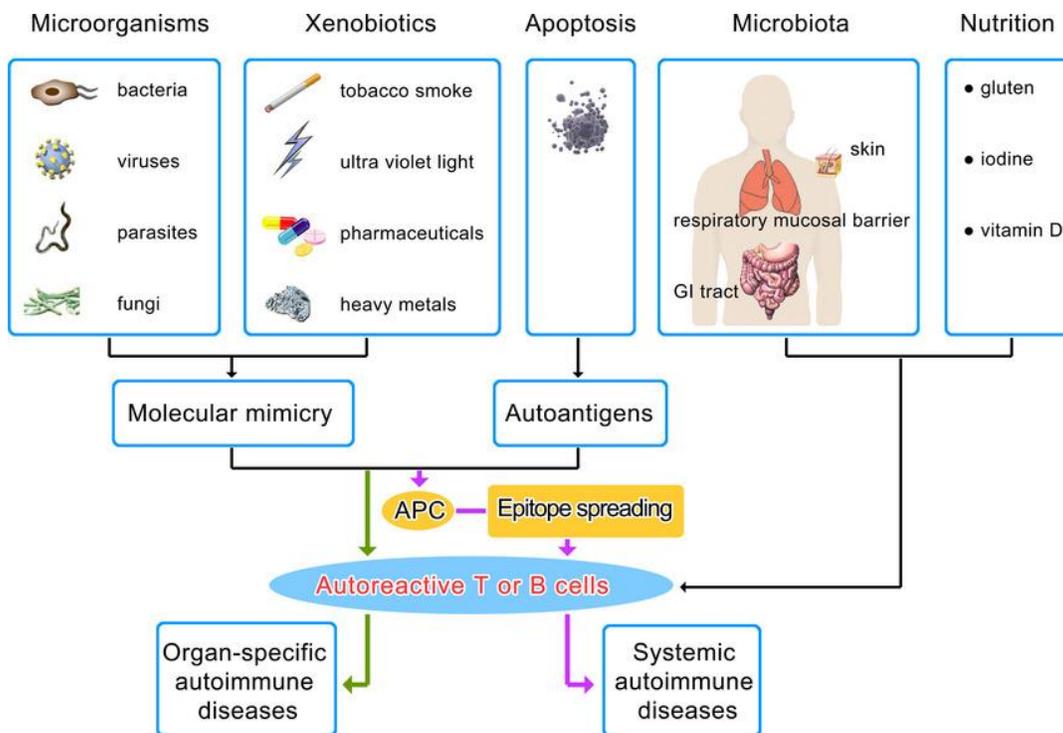
El vínculo entre la predisposición genética y los estímulos ambientales explica el origen de la AR (27). La heredabilidad de la enfermedad se estima en alrededor del 60% y es este componente genético el que se ve respaldado además por las contribuciones de alelos particulares del antígeno leucocitario humano (HLA), en particular HLA-DRB1 (28), además de otros mecanismos genéticos que están altamente implicados en la AR (*ver tabla 1*). Sin embargo, como se dijo anteriormente la respuesta autoinmune está controlada principalmente por la interacción entre la predisposición genética y la exposición con algunos elementos ambientales como el humo del tabaco, infecciones y cambios hormonales (29). Un ejemplo de esto es la relación entre factores genéticos y externos que puedan influir en los procesos de metilación que promueven la presencia de los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), estos proceden de los genes que codifican HLA-DR, específicamente el HLA-DR1 y HLA-DR4 (30), debido a que ambos intervienen en la citrulinación mediada por la enzima peptidil-arginina-deiminasa (PAD) influyendo en la producción de ACPA en la AR (31). Por esta razón, el medio ambiente se encuentra involucrado como un factor desencadenante por

diversos motivos entre ellos el hábito de fumar en el cual se ha mencionado contribuye con la metilación del ADN provocando mayores niveles de ACPA agravantes de la enfermedad (32).

Los ACPA pueden ser detectados tiempo antes de la aparición del daño articular lo que sugiere que este podría no ser el lugar de origen de la autoinmunidad sino que pueden estar involucrados otros órganos mayoritariamente expuestos como los pulmones y su prolongada aspiración de materiales como : humo, sílice, nano-materiales derivados de carbono y otros xenobióticos que pueden activar por esta vía los TLR de las mucosas generando la activación de la PAD4 y las células presentadoras de antígeno dando como producto la aparición de ACPA (33), además de estos agentes ambientales se conoce la existencia de microorganismos desencadenantes de la autoinmunidad en la AR como las bacterias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* (34). Esta última infección bacteriana conduce a la producción de antígenos citrulinados y producción de ACPA de dos diferentes maneras: primero a través de PAD y arginina ginpains de *P. gingivalis* y otra recientemente incluida que menciona la capacidad de estas bacterias para estimular la liberación de las trampas extracelulares por parte de los neutrófilos (NET) y a su vez obtener como resultado auto-antígenos citrulinados (35), además de las patologías bucales otro de los órganos involucrados en la patogénesis de esta patología es el tracto gastrointestinal a través de la disbiosis y el papel fundamental de la microbiota intestinal y la nutrición (36), además de otros microorganismos como parásitos, hongos y virus como por ejemplo el virus de Epstein-Barr (EBV) el cual tiene una gran importancia en la inducción de la AR en individuos predispuestos debido a que al examinar detenidamente la configuración de una molécula de HLA-DR cuando se encuentra en asociación con EBV, surge la hipótesis de que el virus

juega un rol fundamental en la compleja interacción entre el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad II y la glicoproteína viral conocida como gp42. Este elemento se revela como un componente esencial para la entrada del EBV en las células hospederas, desempeñando así un papel crucial en la aparición de linfocitos T y B auto-reactivos a través del mimetismo molecular (37), generando así predisposición a la enfermedad como se observa en la figura 2.

Figura 2. Factores ambientales que contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica.



Tomado de: Human autoimmune diseases: a comprehensive update. Artículo.

TABLA 1. Factores genéticos implicados en la aparición de AR.

Mecanismo genético	Implicación en la artritis reumatoide	Referencia
Antígeno leucocitario humano (HLA)	Las variantes del gen HLA-DRB1, están fuertemente asociadas con la susceptibilidad a la AR. Estas variantes desempeñan un papel en la presentación de antígenos y la respuesta inmune.	38
Proteína tirosina fosfatasa sin receptor tipo 22 (PTPN22)	Las variaciones en el gen PTPN22 están relacionadas con el riesgo de AR. Este gen participa en la regulación inmune y la activación de las células T.	39
Citoquinas y quimioquinas	Las variaciones genéticas en los genes que codifican citoquinas (p. ej., TNF-alfa, IL-6) y quimioquinas (p. ej., CCL21) están asociadas con la AR. Estas moléculas desempeñan funciones cruciales en la inflamación y las respuestas inmunitarias.	40
Citrulinación de proteínas	Los factores genéticos pueden influir en la expresión de enzimas como la PAD, que citrulina las proteínas. La citrulinación está relacionada con el desarrollo de autoanticuerpos en la AR.	41
Epítipo compartido	Ciertos alelos HLA-DRB1, particularmente aquellos que codifican el "epítipo compartido", se asocian con un mayor riesgo de AR. Este epítipo puede afectar la presentación del antígeno y la respuesta inmune.	42
Genes del receptor de células T (TCR)	Las variaciones en los genes TCR pueden afectar el reconocimiento y la respuesta de las células T. Se cree que la señalización alterada de TCR contribuye a la respuesta autoinmune en la AR.	43
Receptores tipo (TLR)	Las variantes genéticas en los genes TLR pueden afectar las respuestas inmunes innatas y la inflamación. La desregulación de la señalización de TLR se ha implicado en la patogénesis de la AR.	44

Loci de susceptibilidad genética	Se han identificado múltiples loci de susceptibilidad genética mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). Estos loci incluyen genes como STAT4, IRF5 y TRAF1-C5, entre otros, que participan en la regulación inmune y la inflamación.	45
----------------------------------	---	----

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **MANIFESTACIONES ARTICULARES**

La AR se caracteriza por su afectación simétrica de las articulaciones, principalmente de ambas manos que con mayor frecuencia se ven comprometidas, se incluyen las articulaciones metacarpofalángicas, las articulaciones interfalángicas proximales y las articulaciones de la muñeca como la radiocarpiana (46). En el caso de AR, es característico que la inflamación articular se presente de manera bilateral y simétrica. Además de las articulaciones previamente mencionadas, pueden resultar afectadas otras como lo son las rodillas, pies, tobillos, codos, hombros, articulaciones metatarsofalángicas, la columna cervical y las articulaciones temporomandibulares (47-48). La enfermedad presenta un estadio temprano y una evolución variable, con periodos de exacerbación y remisión intercalados (49).

- **MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES**

Adicional a las anteriormente mencionadas, se observan manifestaciones que afectan otras estructuras más allá de las articulaciones, como la formación de nódulos reumatoides, vasculitis y compromiso pulmonar, lo que resalta la repercusión sistémica de la AR, también se pueden presentar comorbilidades relacionadas debido a las características crónicas y complejas autoinmunes relacionadas con AR, por ejemplo, las enfermedades

cardiovasculares representan la principal causa de fallecimiento en individuos con AR. En contraste con la población en general, las personas que padecen AR enfrentan el doble de probabilidad de experimentar un infarto de miocardio y hasta un 50% más de riesgo de mortalidad relacionada con problemas cardíacos (50). La asociación que se le otorga a estos problemas es el deficiente funcionamiento de las células que recubren los vasos sanguíneos y la rigidez de las arterias debido a la pérdida de su flexibilidad, que está vinculada a la inflamación. Esto ocurre debido a cambios en las proteínas que forman la estructura de las arterias, como el colágeno y la elastina, lo que puede llevar a un endurecimiento de estas lo que es conocido como aterosclerosis (51). La segunda causa principal de fallecimiento es la enfermedad respiratoria, que afecta a alrededor del 30% al 40% de los pacientes. La AR puede tener un impacto en el tejido que rodea los pulmones, conocido como el intersticio pulmonar (52). Por último, los problemas que afectan al sistema nervioso central y periférico a menudo son resultado de inflamación en los pequeños vasos sanguíneos, daño en las articulaciones o efectos adversos de los medicamentos (53).

2.5 INMUNOPATOLOGIA

La AR cuenta con una respuesta inmunológica alterada en la que el sistema inmunológico ataca erróneamente los tejidos sanos, principalmente las articulaciones desencadenando una cascada de eventos que contribuyen a la inflamación crónica y la destrucción articular (54). Los principales elementos involucrados en la inmunopatología de la AR son los auto-anticuerpos, especialmente el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) (55). Estos auto-anticuerpos son dirigidos contra componentes propios del organismo, como el colágeno y las proteínas citrulinadas contribuyendo a la

destrucción de las articulaciones al activar el sistema inmunológico y desencadenar una respuesta inflamatoria crónica. También interviene en la infiltración de células inmunológicas, especialmente linfocitos T y células B, en el tejido sinovial de las articulaciones (56). Estas células inmunológicas contribuyen a la inflamación y al daño articular mediante la liberación de citoquinas pro inflamatorias, como el TNF- α , IL-1 y la IL-6 (57). Estas citoquinas desencadenan una respuesta inmune exagerada que daña el cartílago, el hueso y otros tejidos articulares.

2.6 INTERLEUQUINA 6: GENERALIDADES

Como se sabe la inflamación es un medio de protección natural propio del organismo en donde se presenta un reclutamiento de linfocitos hacia las áreas afectadas por el agente causal de la infección, dentro de este mecanismo también actúan citoquinas que participan en sinergia con las células inmunes presentes, una de estas moléculas de señalización es la IL-6, la cual posee múltiples funciones en el proceso inflamatorio, la hematopoyesis, el desarrollo embrionario y el metabolismo óseo entre otras funciones (58).

Esta citoquina es producida principalmente por macrófagos en respuesta a patógenos o daños que involucren procesos inflamatorios ya que tiene una función protectora, esto se da al promover la eliminación de agentes infecciosos y posteriormente curar tejido dañado, esta molécula es crucial para la inmunidad por lo cual varios tipos de células la producen, como los monocitos, linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos (59).

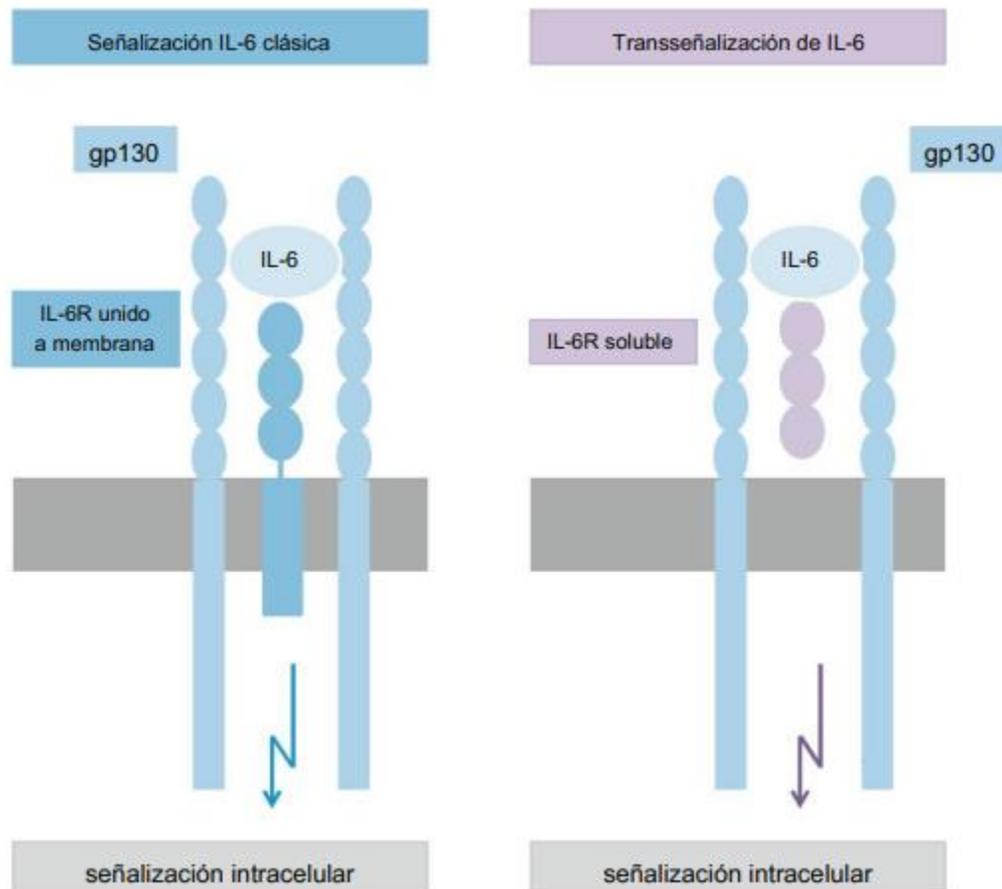
2.7 CARACTERISTICAS MOLECULARES DE LA IL6 Y SEÑALIZACION

El gen que codifica para la IL-6 se ha mapeado en el cromosoma 7p21, el producto de este gen en una proteína conformada por 212 aminoácidos, incluido un péptido señal de 28 aminoácidos (60). A su vez esta molécula hace parte de un grupo de citoquinas que incluye IL-11, IL-27, IL-31, factor neurotrófico ciliar, cardiotrofina 1, entre otras, las cuales tienen en común utilizar el traductor de señal gp130 que es una proteína transmembrana de 130 kDa.

Sin embargo, para la acción de esta molécula depende de la unión como complejo a su receptor específico ligado a membrana que es el IL-6R este complejo activa la subunidad IL-6R β en gp130 para formar hexámeros que señalizan a nivel intracelular por medio de las vías Janus quinasa (JAK), una familia de proteínas con función enzimática que consta de JAK1, JAK2 y TYK2. Este sistema de señalización produce la activación de factores de transcripción conocidos como STAT1 y STAT3, los cuales sufren una fosforilación migrando al núcleo celular induciendo la transcripción de genes específicos, por otra parte, de forma simultánea la proteína tirosina fosfatasa 2 inicia la señalización de la vía MAP-quinasa (61). Todo este proceso se denomina vía clásica de señalización la cual lleva a la transcripción de proteínas que potencian estadios inflamatorios y de reacción patógena.

Debido de la ausencia de expresión de IL-6R transmembrana en algunas células, la acción de IL-6 no se ve limitada ya que puede efectuarse gracias a una forma soluble de IL6 (sIL-6R), esta forma soluble forma un complejo con IL-6 en solución y se asocia adecuadamente con gp130 activando así la traducción de señales, esta vía se denomina trans-señal y le confiere a IL-6 capacidad de respuesta a una gran variedad de células que no expresan receptor transmembrana y que sólo albergan gp130 como se ilustra en la figura 3 (62).

Figura 3. Vías de señalización en clásica y trans-señalización de IL-6.



Tomado de: Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. Artículo.

2.8 FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA IL-6

La unión que presenta IL-6 con el traductor gp130 tiene efectos particulares sobre los hepatocitos, puesto que su actividad es un mecanismo de mediación para la producción de múltiples proteínas de fase aguda, tales como, la PCR, complemento C3, fibrinógeno, hepcidina, haptoglobina, la proteína amiloide sérica A, α 1-antitripsina y la trombopoyetina. Además de lo anteriormente mencionado, IL-6 produce una reducción de los niveles en

citocromo P450, hierro y albumina (63). Así mismo, IL-6 contribuye a la producción por parte de la médula ósea de células de la línea blanca como neutrófilos y megacariocitos, estos últimos se diferencian posteriormente a plaquetas por efecto de la trombopoyetina (64).

La IL-6 actúa de forma activa sobre el sistema inmune tanto a nivel innato como en la inmunidad adaptativa. Se considera a la IL-6 como una citoquina responsable de la maduración del infiltrado inflamatorio gracias a su acción promotora en la difusión de neutrófilos y células mononucleares. En cuanto a la inmunidad adquirida, la IL-6 influye activamente en linfocitos B al provocar una diferenciación de estos a células plasmáticas activas, lo cual genera un aumento en los niveles de inmunoglobulinas en sangre (65). Además de actuar sobre los linfocitos B, la acción de IL-6 sobre los linfocitos T es de gran importancia, esta molécula contribuye a la diferenciación de linfocitos T CD4+ al estimular la vía Th17 mientras inhibe de forma conjunta la diferenciación de células T reguladoras (T-reg) al provocar interferencia con el factor de crecimiento transformante β (TGF β), esto incrementa la acción de Th17 en los procesos inflamatorios y las reacciones fibróticas, puesto que estas células producen otras citoquinas pro-inflamatorias como TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-21 e IL-22 (66).

2.9 IL-6 EN AR

Debido a la acción estimulante que tiene IL-6 sobre las diferentes células inmunes y el organismo como un mediador auto inflamatorio, su expresión prolongada no sólo reduce la capacidad del cuerpo para distinguir lo propio de lo no propio en casos de autoinmunidad, sino que a su vez promueve estados fibróticos por lo cual posee mucha importancia sobre

enfermedades reumáticas. Como es el caso de la AR, la cual se caracteriza por una inflamación crónica en articulaciones y cartílagos en donde IL-6 estimula la actividad de los linfocitos Th17, estas células en un estado inflamatorio prolongado incrementa la patogénesis de la enfermedad debido a la producción de citoquinas como la IL-17 que es fundamental para estimular fibroblastos sinoviales además de estimular aún más la producción de IL-6 además de otras citoquinas como y IL-21 de TNF- α e IL- 22 induciendo así un círculo vicioso de inflamación crónica (67).

La inflamación en AR inicia por las células T auto-reactivas, es decir Th17, estas células al activarse en los ganglios linfáticos o de forma local gracias a las células presentadoras de antígenos activadas, las cuales presentan péptidos derivados de antígenos propios dentro de la articulación afectada. Las células T auto-reactivas provocan eventualmente la activación de otras células inmunes como los macrófagos y fibroblastos gracias a los mediadores pro-inflamatorios, de esta manera la activación de los macrófagos desencadena una tormenta de citoquinas manteniendo un ambiente inflamatorio en la membrana sinovial que se perpetúa gracias al constante estado de estimulación altamente pro-inflamatorio (68).

Dentro del contexto de la artritis, la vía de señalización de los receptores tipo Toll (TLR) además de la expresión de citoquinas inflamatorias son promotores cruciales y activadores de IL-6, puesto que está, una vez presente en la articulación promueve el proceso inflamatorio en la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Todo esto contribuye al desarrollo de factores reumatoides como IgM e IgG, así como la producción de anticuerpos contra péptidos citrulinados que aumenta en gran medida en AR. En conjunto IL-6 ejerce diferentes funciones y sus efectos han sido evidenciados en pacientes obesos con osteoartritis, en estos casos las proteínas inflamatorias se ven elevadas tanto en sangre como en líquido sinovial,

de forma que, las proteínas inflamatorias promueven la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) como MMP1 cuya activación juega un papel importante en la progresión de AR (69).

Además de lo anterior, las células T activadas proporcionan apoyo a las células B auto-reactivas, esto conlleva a la producción de anticuerpos dirigidos a proteína citrulinada, la presencia de estos auto anticuerpos solo incrementa de forma exponencial la inflamación al activar de forma directa macrófagos, esto induce la activación de la cascada de complemento y consecuentemente este ambiente promueve la diferenciación de macrófagos a osteoclastos, los cuales, junto con las MMP, anticuerpos y neutrófilos activados provocan una erosión ósea y la destrucción del cartílago debido a este estado de inflamación sostenido y agresivo (70).

2.10 DIAGNÓSTICO

La fase preclínica de la AR o la Pre-AR, es un periodo de desarrollo muy importante debido a que brinda la primera oportunidad de reconocer a los pacientes que tienen riesgo de progresión a AR. Esta fase se distingue por la presencia de alteraciones en los auto-anticuerpos y otros biomarcadores, incluso antes de que se manifieste la artritis inflamatoria. Diversos estudios han evidenciado esta fase varios años antes de que se cumplan los criterios diagnósticos establecidos para esta enfermedad (71), predominantemente en la presencia de síntomas sin sinovitis clínicamente aparente y de auto-anticuerpos. Por ejemplo, en personas con una predisposición genética, los auto-anticuerpos específicos asociados con la artritis AR pueden ser detectados en un lapso de 10 a 15 años antes de que el paciente presente los síntomas clínicos típicos de la enfermedad, incluso en fases en las que el paciente no presenta síntomas evidentes (72). Entre los principales auto-anticuerpos descritos en esta etapa está

predominantemente los ACPA y RF (73-74), esta etapa preclínica con seropositividad para ACPA y/o RF en estudios de casos y controles en los que no se manifiestan síntomas notables, puede presentar valores predictivos positivos para el desarrollo futuro de AR de un 80% o más durante los años de seguimiento (75-76). Durante esta etapa, es factible que la persona experimente síntomas como el reumatismo palindrómico o la artralgia. Pero en una etapa más avanzada de la enfermedad el hallazgo clínico con mayor relevancia es la sinovitis (77), que se presenta como inflamación crónica, simétrica y bilateral en las articulaciones. En más del 50% de los casos la AR se desarrolla de manera gradual y poco evidente, mientras que en hasta un 25% de los casos puede presentarse de forma repentina. Se ha observado que inicialmente algunas articulaciones, como la rodilla o el hombro, pueden verse afectadas de manera aislada y con el tiempo, evolucionar hacia una afectación de múltiples articulaciones. La AR se diagnostica utilizando los lineamientos de clasificación establecidos por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) en su versión del año 2010 (78) (Tabla 2).

TABLA 2. Criterios de clasificación de la AR.

Parámetro		Puntaje
	1 articulación grande	0
	2-10 articulaciones grandes	1

Afectación articular	1-3 Articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
	4-10 Articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	3
	> 10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)	RF negativo y ACPA negativo (\leq límite superior de lo normal (LSN))	0
	RF baja positiva o ACPA baja positiva (\leq ULN y ≤ 3 veces)	2
	RF alto positivo o ACPA alto positivo (≤ 3 veces)	3

Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación)	PCR normal y VSG normal	0
	PCR anormal o VSG anormal	1
Duración de síntomas	<6 semanas	0
	≥6 semanas	1

Nota: Articulaciones grandes: se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

Articulaciones pequeñas: se refiere a articulaciones metacarpofalángicas, articulaciones interfalángicas proximales, de la segunda a quinta articulaciones metatarsfalángicas, articulaciones interfalángicas del pulgar, y las muñecas.

La importancia de un diagnóstico preciso y temprano es crucial. Los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2010 enfatizan la evaluación de la inflamación de las articulaciones, la presencia de biomarcadores serológicos como el FR y los ACPA, además del análisis de indicadores inflamatorios agudos como PCR y la VSG, todo ello teniendo en cuenta la duración de los síntomas. Además, las técnicas de imagen, como radiografías, resonancia magnética y ultrasonido, resultan extremadamente útiles para evaluar la progresión de la enfermedad y el daño en las articulaciones (79).

2.11 BIOMARCADORES

Los biomarcadores se definen como parámetros cuantificables y objetivos que son indicadores de procesos biológicos normales o anormales y que, en su ideal, tienen la capacidad de anticipar de manera precisa un resultado clínicamente relevante (80). Estos indicadores presentan la particularidad de tener períodos de medición de corta duración, ser objetivos y cuantificables en procesos biológicos lo que los hace especialmente útiles en aplicaciones como el seguimiento y la detección temprana de enfermedades, así como en la evaluación de pronósticos (81). Uno de los rasgos fundamentales que caracteriza a un biomarcador de alta calidad es su capacidad para mostrar cambios consistentes en respuesta al estado de salud del paciente o a la terapia aplicada. Esto implica que deben ser medibles con un alto grado de precisión y con una variabilidad mínima, manteniendo al mismo tiempo una relación señal-ruido significativa que garantice la fiabilidad de los resultados. Además, los biomarcadores desempeñan un papel crucial en los estudios farmacodinámicos, donde se evalúa la relación entre la dosis de un medicamento y su actividad, permitiendo así intervenir de manera precisa en la terapia (82-83).

- **TIPOS DE BIOMARCADORES**

Los biomarcadores pueden derivarse de diversas fuentes, como los polimorfismos genéticos, perfiles de auto-anticuerpos, niveles de citoquinas o parámetros clínicos es por esta razón que se pueden tener biomarcadores de diferente naturaleza (84-85). Los criterios de valoración clínica son elementos cambiantes o variables que describen la manera en que un individuo manifiesta una patología. Los biomarcadores pueden convertirse en indicadores

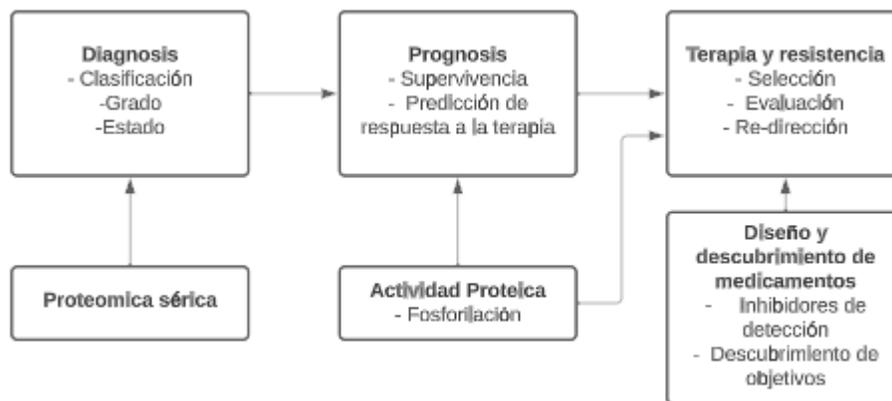
sustitutos, cuando se emplean en estudios clínicos como resultados es decir que son sustitutos de indicadores de valor clínico de relevancia (86). Estos biomarcadores desempeñan un papel fundamental en la caracterización y comprensión de las enfermedades, y se agrupan en tres categorías principales, diferenciadas según sus parámetros medibles, su utilidad clínica y su relación con el proceso patológico (87). En esta última categoría se encuentran los biomarcadores descriptivos. Estos biomarcadores reflejan el estado de la enfermedad, proporcionando una representación estática de su progresión y gravedad. Sin embargo, cabe destacar que los biomarcadores descriptivos no están directamente implicados en la patogénesis de la enfermedad y, por lo tanto, ofrecen una cantidad limitada de información diagnóstica y pronóstica. Su utilidad principal radica en proporcionar una instantánea de la enfermedad en un momento dado, pero carecen de la capacidad de prever su desarrollo futuro (88).

La segunda categoría de biomarcadores es la de biomarcadores mecanicistas. Estos biomarcadores son de gran interés desde una perspectiva predictiva y farmacodinámica, ya que indican una desregulación de las vías moleculares que están directamente involucradas en la patogénesis de la enfermedad (89). Estos biomarcadores ofrecen una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y tienen el potencial de revelar objetivos terapéuticos específicos. Al proporcionar información sobre las vías moleculares afectadas, los biomarcadores mecanicistas pueden guiar la selección de tratamientos farmacológicos más precisos y personalizados, lo que beneficia tanto a los pacientes como a la eficacia de los ensayos clínicos.

- **APLICACIONES DE LOS BIOMARCADORES**

Los biomarcadores tienen una gama diversa de aplicaciones, lo que amplía su utilidad en la práctica clínica y la investigación biomédica. Pueden emplearse para supervisar las respuestas de los pacientes a terapias específicas, diagnosticar enfermedades en sus fases iniciales, proporcionar valiosa información pronóstica, anticipar la aparición de efectos adversos, como reacciones indeseadas a medicamentos, y también para identificar tipos celulares en contextos clínicos (90).

Figura 4. Aplicación de los biomarcadores



Adaptado de: Application of Proteomics to Cancer Therapy. Libro.

- **BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO EN AR**

Es posible emplear diversos marcadores biológicos con el propósito de reconocer a los sujetos con propensión a la enfermedad, así como a aquellos que se encuentran en una fase preclínica de la AR, con antelación a la manifestación de los síntomas. Como la detección de ACPA y FR, este último se correlaciona con el riesgo de desarrollar AR debido a que sus

títulos pueden aumentar hasta 26 veces si son >100 UI/ml (91-92). Los pacientes con AR se dividen en ACPA negativos y ACPA positivos (93-94), estos últimos experimentan una progresión más grave de la enfermedad y esta positividad puede orientar la selección de terapias dirigidas y prevenir o retrasar el desarrollo de la AR sintomática. Biomarcadores, como VSG y los niveles de PCR, proporcionan información sobre actividad de la enfermedad, pero no son lo suficientemente predictivos por sí solos como para ser utilizados para fines de toma de decisiones sobre el tratamiento (95-96). Existe una amplia variedad de biomarcadores implicados en esta patología, ver tabla 3.

TABLA 3. Descripción general de algunos biomarcadores séricos comúnmente estudiados en la AR.

Biomarcador	Descripción	Significación clínica	Referencia
Factor reumatoide (FR)	Auto-anticuerpo contra IgG	Elevado en el 80% de los casos	97
Anti-péptido citrulinado	Auto-anticuerpos contra péptidos citrulinados	Altamente específico para AR e incluido en los criterios de clasificación.	98
Proteína C Reactiva (PCR)	Proteína de fase aguda producida en respuesta a la inflamación	Los niveles elevados de PCR indican inflamación activa	99

		en la AR y pueden ayudar a controlar la actividad de la enfermedad	
Tasa Sedimentación globular (ESR)	Un marcador no específico de inflamación	Los niveles elevados se correlacionan con una mayor inflamación en la AR	100
Metaloproteinasas de la matriz (MMPs)	Un grupo de enzimas que degradan las proteínas de la matriz extracelular.	Implicado en daño articular y remodelación tisular en AR	101
Interleuquina-6 (IL-6)	Una citocina pro-inflamatoria asociada con la gravedad y la progresión de la AR	Los niveles elevados de IL-6 se asocian con AR más grave y manifestaciones sistémicas	102

- **MONITOREO DE BIOMARCADORES**

Los biomarcadores proporcionan información importante sobre el estado o la actividad de la enfermedad, pero como se mencionó anteriormente sus características no los hace suficientemente predictivos por sí solos como para ser exclusivamente usados en la toma de decisiones sobre el tratamiento, por esta razón en el año 2010 se incluyeron algunos criterios

para hacer la clasificación de la AR más específica (103). Donde se incluyen tres puntuaciones para el seguimiento de la evolución de la enfermedad (104). Estas puntuaciones son: la puntuación de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones (DAS28), índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI) y el índice simple de actividad de la enfermedad (SDAI).

No obstante, dado que estas evaluaciones presentan la desventaja de depender en cierta medida de la subjetividad en algunos de sus criterios tanto por parte del paciente como del proveedor, aunque se hace el uso de marcadores inflamatorios no específicos como la VSG y PCR para calcular tanto el DAS28 como el SDAI es necesario ser más específicos en tanto a la actividad de la enfermedad por medio de la combinación de marcadores inflamatorios y biomarcadores adicionales mientras que el daño estructural que es muy usado para definir el curso de la enfermedad puede ser evaluado por medio de radiografía y cuantificarse con el sistema de puntuación de Sharp-van der Heijde, recientemente se ha diseñado una prueba de actividad de la enfermedad que utiliza múltiples biomarcadores con el objetivo de mejorar el seguimiento. La cual se denomina el sistema de puntuación de actividad de la enfermedad multibiomarcador (MBDA) es un algoritmo basado en el nivel sérico de 12 biomarcadores la puntuación MBDA presenta un sistema objetivo de seguimiento de la enfermedad y, por tanto, puede contribuir a planes terapéuticos personalizados que se ajusten a los puntos de vista médicos modernos. Además de monitorear la actividad de la enfermedad, la puntuación MBDA también puede predecir la progresión radiográfica (105).

2.12 NUEVOS MARCADORES

Los avances en la investigación médica continúan revelando nuevas vías para comprender y abordar enfermedades crónicas como la AR. En este contexto, los biomarcadores desempeñan un papel crucial al ofrecer información valiosa sobre el diagnóstico temprano y la evaluación del pronóstico de la enfermedad. Uno de los descubrimientos más prometedores en este campo es el conjunto de anticuerpos dirigidos contra la proteína carbamilada, los cuales han abierto nuevas perspectivas en la detección de AR en pacientes que son negativos para los anticuerpos ACPA, tradicionalmente asociados con esta patología (106).

Estos anticuerpos contra la proteína carbamilada, identificados recientemente, tienen el potencial de permitir un diagnóstico más temprano de la AR, lo que es esencial para intervenir de manera oportuna y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Más allá de su capacidad para identificar la enfermedad en sus primeras etapas, estos biomarcadores también son capaces de predecir el daño articular que puede ocurrir a lo largo del tiempo, independientemente de si se encuentran o no los anticuerpos ACPA. Esto representa un avance significativo en la comprensión de la enfermedad y su progresión (107).

Además, se ha observado que estos nuevos biomarcadores pueden ser indicativos del desarrollo de AR temprana, lo que permite tomar medidas preventivas de manera más efectiva. Esto podría tener un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes al retrasar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad. Otro descubrimiento emocionante en el campo de los biomarcadores en la AR es la correlación entre los títulos séricos de anticuerpos anti-*Porphyromonas gingivalis* y el diagnóstico y/o actividad de la enfermedad. Esto sugiere una posible conexión entre la salud bucal y la AR, lo que podría llevar a nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento. La identificación de estos biomarcadores podría

ayudar a los médicos a determinar la presencia y la gravedad de la enfermedad de manera más precisa, lo que a su vez podría mejorar la atención y la calidad de vida de los pacientes (108).

2.13 TRATAMIENTO

El tratamiento de EAI ha sido testigo de avances significativos a lo largo de los años. Actualmente encontramos una diversidad de farmacológicos para abordar eficazmente estas afecciones (109). Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), y los modificadores de la respuesta biológica, representan tres categorías distintas de medicamentos que desempeñan funciones fundamentales en el tratamiento de dichos trastornos (110). Cada categoría tiene un mecanismo único al abordar la inflamación y la desregulación en la respuesta inmune, y su uso es esencial para brindar a los pacientes resultados terapéuticos óptimos como se puede observar en la tabla 4 donde se evidencian los mecanismos de acción y las aplicaciones clínicas de los AINE, los FARME y los productos biológicos, arrojando luz sobre sus funciones indispensables en el tratamiento de un amplio espectro de afecciones inflamatorias y autoinmunes como la AR.

TABLA 4. Principales medicamentos en AR.

Tipo de medicación	Función	Mecanismo de acción	Referencias
AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroides)	Proporcionar alivio del dolor y la inflamación.	Inhibe la actividad de las enzimas ciclooxigenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas son responsables del dolor y la inflamación.	111
FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad)	Ralentizar la progresión de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide.	Suprime la respuesta inmune anormal que conduce a inflamación y daño articular. Varios mecanismos, incluida la interferencia con las citocinas y la activación de las células inmunitarias.	112
Modificadores de la respuesta biológica (productos biológicos)	Apuntar a moléculas específicas involucradas en la respuesta inmune.	Interfiere con la función de las citocinas u otras moléculas que desempeñan funciones cruciales en las enfermedades autoinmunes. Los ejemplos incluyen	113

		inhibidores de TNF- alfa, inhibidores de IL- 6 y agentes depresores de células B.	
--	--	--	--

En el panorama en constante evolución de las terapias para AR, los anticuerpos monoclonales han surgido como una herramienta poderosa y precisa para combatir la enfermedad. Entre las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales, una de las áreas más prometedoras e innovadoras es el tratamiento de enfermedades inflamatorias, donde se emplean como terapia específica para el estado de autoinmunidad. Específicamente, los anticuerpos monoclonales anti-IL-6 han ocupado un lugar central en este campo terapéutico (114).

2.14 ANTICUERPOS MONOCLONALES

De manera habitual, las EAI se tratan con medicamentos inmunosupresores que disminuyen de manera no específica la actividad del sistema inmunológico. Sin embargo, para lograr y mantener un control estricto de la actividad de la enfermedad, los pacientes necesitan tomar estos medicamentos durante períodos más largos, lo que los hace susceptibles a eventos adversos. En la actualidad, se han investigado varias vías biológicas para el control del sistema inmunológico, y para ello, se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales (mAb) (115).

Los mAb son proteínas diseñadas para imitar los mecanismos de defensa naturales del sistema inmunológico, pero con una precisión única. Los mAbs se dirigen a un solo epítipo o antígeno y se producen en el laboratorio mediante la fusión de la célula B única con una

célula mieloide obteniendo hibridomas, los hibridomas se examinan para aislar clones individuales que produzcan el mismo anticuerpo dirigido al objetivo determinado. Estos anticuerpos se pueden adaptar para unirse selectivamente a objetivos moleculares específicos, ofreciendo un nivel de precisión nunca antes visto en el desarrollo de fármacos. Existen cuatro clases principales de mAbs que varían desde un origen 0% humano hasta un origen 100% humano: murino (ratón, con nombres que terminan en -omab), quimérico (parte ratón, parte humano, con nombres que terminan en -ximab), humanizado (proteínas de ratón unidas a proteínas humanas, con nombres que terminan en -zumab) y humano (proteínas totalmente humanas, con nombres que terminan en -umab) (116).

Cuando se trata de controlar la inflamación, la IL-6 se ha convertido en un actor clave. Como se mencionó anteriormente la IL-6 es una citoquina pro-inflamatoria. En diferentes alteraciones inflamatorias, como es el caso de las EAIs como la AR, el exceso de IL-6 puede provocar daños tisulares graves y una cascada de efectos perjudiciales.

Aquí es donde entran en juego los anticuerpos monoclonales anti-IL-6. Estos anticuerpos están diseñados para bloquear específicamente a la IL-6, evitando que se una a sus receptores y desencadene la respuesta inflamatoria. Al hacerlo, ayudan a atenuar la inflamación en su origen, ofreciendo a los pacientes alivio del dolor y potencialmente deteniendo la progresión de enfermedades debilitantes (117).

2.15 INHIBIDORES DE IL-6

Debido a los avances que ha tenido el estudio de la AR a nivel inmunológico, junto con los progresos en el campo de los medicamentos a través del tiempo se han introducido nuevas

terapias que pueden modular el sistema inmunológico y abordar este trastorno progresivo y debilitante. La efectividad demostrada por ciertos tratamientos, en especial aquellos que inhiben el TNF (118), ha impulsado la investigación y desarrollo de más agentes biológicos que se enfoquen en otros componentes desregulados del sistema inmunológico durante la patología los cuales están presentes y son relevantes para entender cómo surge y progresa la inflamación sistémica característica de la AR. Entre estos indicadores desregulados se encuentra la IL-6 la cual es una citoquina involucrada tanto en la inmunidad innata como adaptativa y posee un efecto sobre células directamente implicadas en la patogénesis de la enfermedad como lo son las células T (119), a continuación, en la tabla 5, se describen los principales medicamentos inhibidores de la IL-6, su mecanismo de acción, así como sus dosis indicadas y los efectos adversos comunes.

TABLA 5. Principales medicamentos inhibidores de IL-6.

Medicación anti-IL-6	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos comunes	Ref
Tocilizumab (Actemra)	Se une a receptores de IL-6 solubles y unidos a membrana, inhibiendo la señalización de IL-6.	Varía dependiendo de la condición y vía de administración. Por ejemplo, en la AR, la dosis inicial suele ser de 4 a 8 mg/kg cada 4 semanas mediante infusión intravenosa.	Infecciones del tracto respiratorio superior - Aumento de las enzimas hepáticas - Niveles elevados de colesterol - Alteraciones gastrointestinales	120
	Se une al IL-6R soluble y de membrana	La dosis inicial habitual es de 200 mg mediante inyección subcutánea,	Infecciones del tracto respiratorio superior - Enzimas hepáticas elevadas -	

Sarilumab (Kevzara)	bloqueando la señalización por IL-6 (24). Se utiliza en la AR refractaria. Se diferencia del Tocilizumab por su mayor vida media y mayor afinidad por el IL-6R	seguida de 150 mg cada 2 semanas.	Neutropenia (recuento bajo de glóbulos blancos) - Reacciones en el lugar de la inyección	121
Siltuximab (Sylvant)	Se une a la IL-6, impidiendo que se una a su receptor.	La dosis inicial recomendada es de 11 mg/kg mediante infusión intravenosa cada 3 semanas.	Infecciones del tracto respiratorio superior - Erupción cutánea - Enzimas hepáticas elevadas - Aumento de peso	122
Clazakizumab	Neutraliza la actividad biológica de la IL-6. Ha superado los ensayos clínicos de fase IIIb con buena tolerancia y seguridad, no obstante, no hay ensayos en curso para la AR.	Los regímenes de dosificación aún están bajo investigación en ensayos clínicos.	Infecciones del tracto respiratorio superior - Dolor de cabeza - Hipertensión - Reacciones en el lugar de la inyección	123
Olokizumab	Ha completado los ensayos clínicos de fase III, sin resultados publicados.	La dosis máxima recomendada es de 600 mg de omalizumab cada dos semanas. a 0,6 ml = volumen máximo proporcionado por vial (Xolair 75 mg).	sin resultados publicados	124

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistémica con meta-análisis de la literatura siguiendo la guía de artículos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA) (125). Se realizaron búsquedas sistemáticas en Medline, Embase y Lilacs en busca de estudios publicados y no publicados. Se realizaron búsquedas manuales adicionales de las referencias citadas en los artículos. La búsqueda incluyó artículos hasta el 8 agosto del 2023. No se impusieron restricciones sobre el período de estudio ni el tamaño de la muestra. Sólo se incluyeron aquellos artículos escritos en español o inglés. Se incluyeron otras fuentes de información como comunicaciones personales y repositorios de autores. El protocolo no se redactó antes del desarrollo de la revisión sistémica.

a. Términos MESH y DECS

Para realizar la búsqueda de artículos utilizados en este trabajo se incluyeron los siguientes términos:

a. Términos DECS:

b. Términos MESH:

- Interleukin-6 Inhibitors
- Biomarkers
- Pharmacological
- Arthritis, Rheumatoid
- Biological marker

b. Parámetros de búsqueda

- Especie: humanos
- Idioma: inglés, español
- Localización geográfica: mundial
- Fecha de publicación: desde el año 1980-2023
- Tipo de literatura: revisiones sistemáticas, artículos originales, boletines internacionales.

3.2 Criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de inclusión

- Estudios en población que evaluarán la acción de inhibidores de IL-6 en pacientes con AR.
- Artículos que reporten niveles cuantificados de PCR.

- Criterios de exclusión

- Artículos que reportaran poli-autoinmunidad.

3.3 Bases de datos y selección

En el marco de la metodología empleada en esta revisión sistemática con meta-análisis, se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda de literatura científica en inglés y español. Para ello, se recurrió a tres bases de datos fundamentales en el ámbito médico: Pubmed, Embase y

Lilacs. La búsqueda abarcó un período que se extendió desde 1980 hasta el 27 de julio de 2023, con el propósito de obtener una visión integral de la evolución en el tema de estudio.

Dos revisores (AP y MAC) eliminaron los artículos duplicados y revisaron de manera independiente todos los estudios seleccionados en un procedimiento de dos etapas para valorar su elegibilidad. En la primera etapa, se evaluaron todos los títulos y resúmenes para determinar cuáles datos podrían ser elegibles para su inclusión. En la segunda etapa, se seleccionaron y evaluaron nuevamente los artículos potencialmente relevantes. En esta parte, se realizó una revisión del texto completo para determinar los registros elegibles de acuerdo con los criterios mencionados anteriormente. Las discrepancias en la decisión final se resolvieron por consenso.

3.4 Herramientas de evaluación de la calidad del estudio y extracción de datos.

Se utilizó la herramienta de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs (JBI) para evaluar la calidad de los estudios incluidos (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>). La lista de verificación del JBI evalúa la calidad metodológica de los estudios. Dos revisores (AP y MAC) evaluaron de forma independiente la calidad de cada artículo. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Los estudios con una puntuación JBI superior al 70% se clasificaron como de alta calidad, aquellos con una puntuación entre el 50% y el 70% se clasificaron como de calidad media y aquellos con una puntuación inferior al 50% se clasificaron como de baja calidad. La información de cada estudio se recopiló manualmente y se ingresó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, que incluía las siguientes variables:

(1) detalles de la publicación, como el primer autor y la ubicación del estudio; (2) características de los pacientes, como edad y sexo; (3) número de casos con artritis reumatoide; (4) Tipo de inhibidor de IL-6. Dos revisores (AP y MAC) extrajeron la información de forma independiente y un revisor (YR) realizó la validación de los datos. Cualquier discrepancia o información faltante se resolvió mediante consenso.

3.5 Análisis estadístico

Se realizó un meta-análisis de efectos aleatorios para estimar la diferencia de medias (DM) agrupada en una variable de resultado continua entre dos grupos (intervención y control) en un conjunto de estudios. Se utilizó el metapaquete de R. para calcular la DM combinada y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para tener en cuenta la variabilidad esperada en los tamaños reales del efecto entre los estudios. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q de Cochran y la estadística I^2 .

4 RESULTADOS

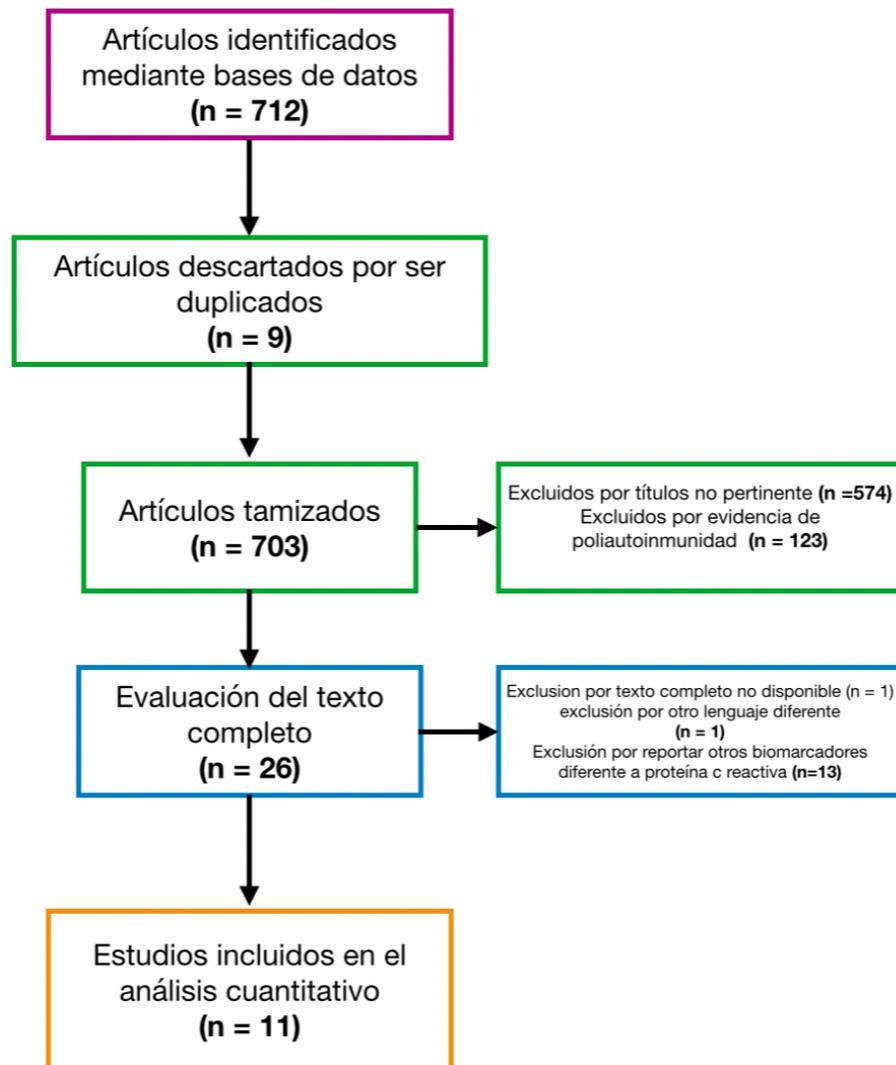
Basados en la metodología previamente mencionada, en Pubmed, se emplearon términos MeSH específicos, incluyendo ("Interleukin-6 Inhibitors"[Mesh]) AND "Biomarkers"[Mesh]) OR "Biomarkers, Pharmacological"[Mesh]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]), lo que arrojó un total de 50 resultados relevantes. Mientras tanto, en Embase, la estrategia de búsqueda se centró en 'rheumatoid arthritis'/exp AND 'interleukin 6

inhibitor'/exp AND ('pharmacological biomarker'/exp OR 'biological marker'/exp), obteniendo 2 resultados pertinentes. Por último, en Lilacs, se utilizaron los términos (Arthritis, Rheumatoid) AND (Interleukin-6 Inhibitors) AND (Biomarkers) OR (Biomarkers, Pharmacological), lo que generó un conjunto de 660 resultados relevantes. Para un total de 712 estudios.

Tras esta fase inicial de búsqueda, se procedió a un minucioso proceso de selección y filtrado de los resultados. En primer lugar, se revisaron los títulos de los estudios obtenidos, excluyendo 574 debido a que muchos de ellos no cumplían con las condiciones mencionadas en la metodología. Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión de manera rigurosa, lo que resultó en la eliminación de 118 estudios que no se ajustaban a los parámetros pre-definidos. Además, se identificaron 9 estudios duplicados, que también fueron excluidos.

Finalmente, tras este proceso de selección y filtrado, se logró incluir un conjunto de 11 estudios que cumplían con los requisitos para su evaluación y posterior análisis. Estos estudios conformaron la base sobre la cual se desarrolló la presente revisión sistemática con meta-análisis, permitiendo así abordar de manera sólida y exhaustiva la temática en cuestión. En la figura 5 se observa los resultados de la búsqueda y la estrategia de selección de los datos.

Figura 5. Diagrama de flujo de los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA, por sus siglas en inglés).



Las características de los estudios seleccionados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Título	Autor	País y año	Tipo de estudio	Tipo de población	Número de casos (n)	Género: Mujeres	Género: Hombres	Medicamento utilizado	Calidad de la evidencia
Treatment of reumathoid arthritis with humanized anti-interlukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial.	Nishimoto y colaboradores (126).	Japón (2004)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	162	125	37	Tocilizumab	Alta calidad (JBI=81,1%)
Effect of interlukina-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPATION study).	Smolen y colaboradores (127).	Austria (2008)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	622	509	113	Tocilizumab	Alta calidad (JBI=80%)
IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour	Emery y colaboradores (128).	Reino Unido (2008)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	489	398	91	Tocilizumab	Alta calidad (JBI=82%)

necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial.									
Tocilizumab inhibits structural joint damage in Rheumatoid Arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year.	Kremer y colaboradores (129).	Estados Unidos (2011)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	1190	987	203	Tocilizumab	Alta calidad (JBI=79%)

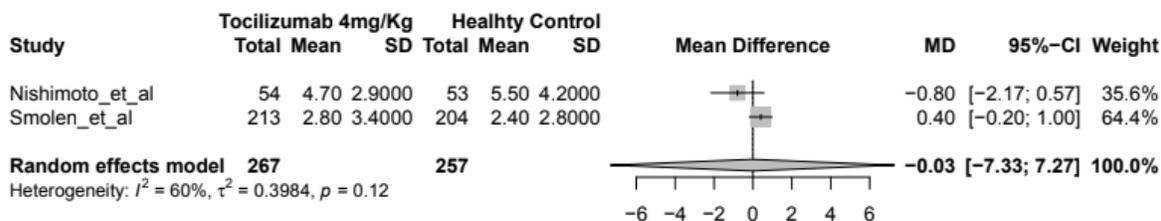
Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.	Nishimoto y colaboradores (130).	Japón (2009)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	125	103	22	Tocilizumab	Mediana calidad (JBI=62%)
Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.	Genovese y colaboradores (131).	Estados Unidos (2008)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	1216	996	220	Tocilizumab	Alta calidad (JBI=88%)

Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study.	Yazici y colaboradores (132).	Estados Unidos (2012)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	614	497	117	Tocilizumab	Alta calidad (JBI=75%)
Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study.	McInnes y colaboradores (133).	Reino Unido (2015)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	132	104	28	Tocilizumab	Baja calidad (JBI= 78%)
Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis	Feist y colaboradores (134).	Estados Unidos (2022)	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego.	Adultos	368	307	61	Olokizumab	Alta calidad (JBI=75%)

inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study.									
Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis.	Smolen y colaboradores (135).	Japón (2022)	Estudio observacional con un diseño de cohorte prospectivo.	Adultos	1648	1283	365	Olokizumab Adalimumab	Mediana calidad (JBI=60%)

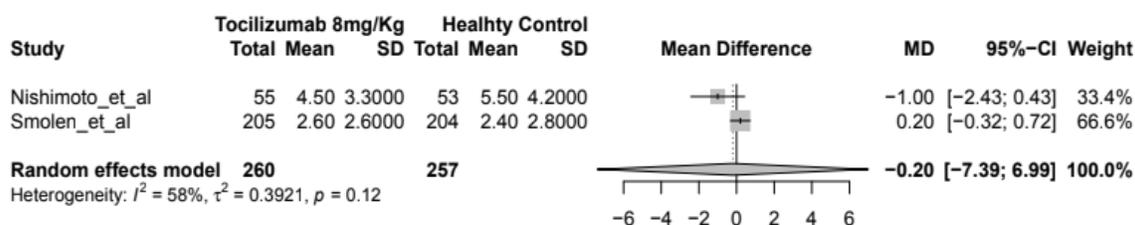
En el marco de este meta-análisis, se examinó la eficacia del TCZ administrado a dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg. En el diagrama, se han incorporado dos estudios primarios para evaluar dicha eficacia. En el primer estudio, realizado por *Nishimoto y colaboradores*, se observaron los siguientes resultados: Para la dosis de 4 mg/kg, se obtuvo un intervalo de confianza para la diferencia de medias de (-2.17; 0.57) y una media ponderada de -0.80 en los niveles de PCR como se observa en la figura número 6.

Figura 6. Resultados meta-análisis sobre TCZ 4mg por Kg



En el caso de la dosis de 8 mg/kg, se registró un intervalo de confianza de -2.43 y 0.43, con una diferencia media de -1.00 en los niveles de PCR. El segundo estudio, llevado a cabo por *Smolen y colaboradores*, reveló un intervalo de confianza para la diferencia de medias de -0.20 y 1.00 y una media ponderada de 0.40 para la dosis de 4 mg/kg, mientras que para la dosis de 8 mg/kg, se obtuvo una diferencia media de 0.20, con un intervalo de confianza de -0.32 y 0.72 en los niveles de PCR.

Figura 7. Resultados meta-análisis sobre TCZ 8mg por Kg



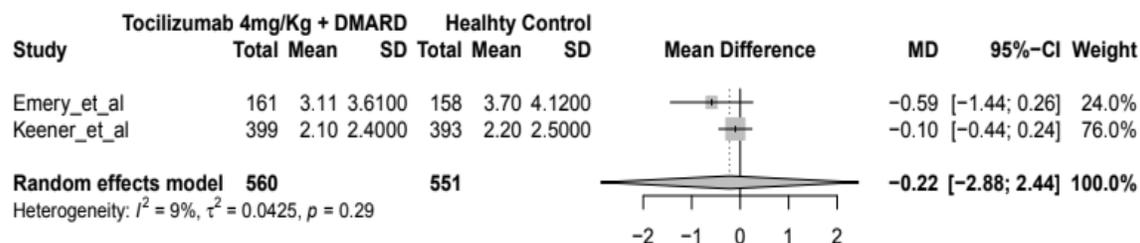
La evaluación de los intervalos de confianza de los estudios incorporados indica que, en estos estudios específicos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR entre el grupo de pacientes tratados con TCZ a dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg,

y el grupo de control que recibió placebo. Estas observaciones se respaldan por la representación gráfica en los meta-análisis, donde el diamante que simboliza la diferencia media se sitúa en -0.03 para el primer estudio y -0.20 para el segundo estudio, con intervalos de confianza amplios que abarcan desde -7.33 hasta 7.27 y desde -7.39 hasta 6.99, respectivamente. Estos resultados reflejan la falta de significación estadística en la diferencia de medias entre los dos estudios considerados.

En el contexto de la revisión sistemática y el meta-análisis realizados, se observó la inclusión de varios estudios que investigaron la combinación de fármacos, incluyendo fármacos DMARDs y el inhibidor de la IL-6. Esta combinación se considera relevante debido a la posibilidad de que genere mecanismos de acción complementarios y en consecuencia una mayor eficacia en el tratamiento de ciertas enfermedades.

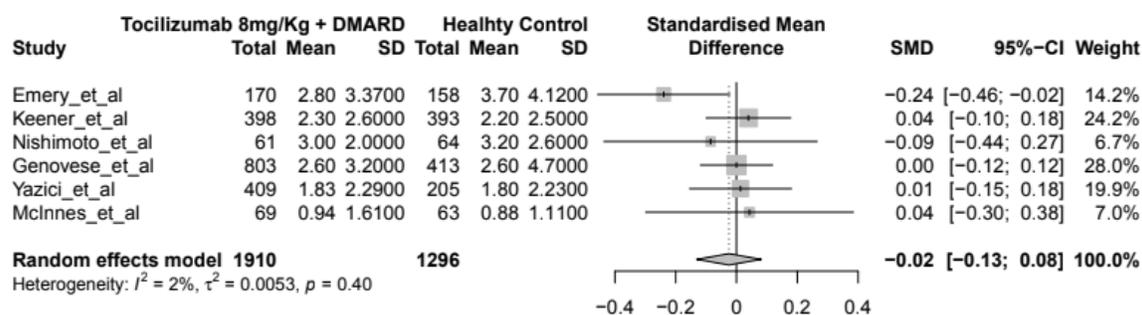
En particular, se llevaron a cabo dos meta-análisis distintos para evaluar los resultados de estos estudios que se grafican en las figuras 8 y 9 respectivamente. Los resultados de ambos meta-análisis indicaron que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de los niveles de PCR en los estudios.

Figura 8. Resultados meta-análisis sobre TCZ 4mg por Kg más DMARD



Al comparar TCZ 4mg más DMARD con placebo, se observa que es una muestra homogénea. Además, frente al desenlace primario, tanto en los estudios individuales como en el resultado final basado en un modelo aleatorio, no hay diferencia con significancia estadística entre la intervención y el control.

Figura 9. Resultados meta-análisis sobre TCZ 8mg por Kg más DMARD

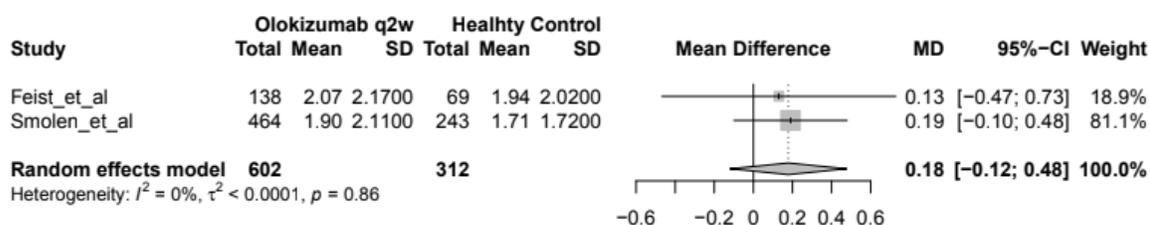


En la figura 9 al comparar TCZ 8mg por kg, más DMARD, se observa que es una muestra homogénea. Además, frente al desenlace primario, tanto en los estudios individuales como en el resultado final basado en un modelo aleatorio, no hay diferencia con significancia estadística entre la intervención y el control.

El intervalo de confianza para la diferencia de medias se situó en (-2.88; 2.44) con una desviación media de -0.22. Es relevante señalar que se observó una heterogeneidad del 9% en estos resultados, lo que sugiere una variación baja entre los estudios incluidos en el análisis. Esta baja heterogeneidad indica que los resultados son coherentes y generalizables en gran medida. Sin embargo, es esencial destacar que el valor del 9% de heterogeneidad, aunque bajo, no determina por sí solo la significación clínica de los resultados. Para evaluar la relevancia clínica, se deben considerar otros factores como el tamaño de la muestra, la

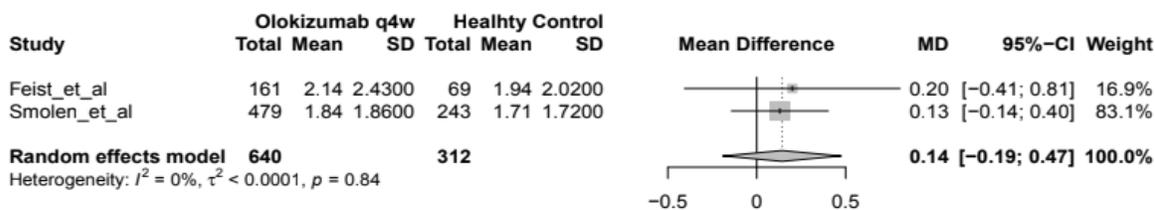
calidad metodológica de los estudios y la importancia clínica de la pregunta de investigación. Por lo tanto, si bien la baja heterogeneidad sugiere resultados consistentes, se requiere un análisis más exhaustivo para determinar la significación clínica y las implicaciones de estos hallazgos en el manejo de las enfermedades en cuestión.

Figura 10. Resultados meta-análisis sobre OKZ por dos semanas



En el caso de OKZ por dos semanas comparado con placebo, se observa que es una muestra homogénea en 100%. Además, frente al desenlace primario, tanto en los estudios individuales como en el resultado final basado en un modelo aleatorio, no hay diferencia con significancia estadística entre la intervención y el control.

Figura 11. Resultados meta-análisis sobre OKZ por cuatro semanas



En la comparación realizada para OKZ por 4 semanas comparado con placebo, se observa que es una muestra homogénea en 100%. Además, frente al desenlace primario, tanto en los estudios individuales como en el resultado final basado en un modelo aleatorio, no hay diferencia con significancia estadística entre la intervención y el control.

5. DISCUSIÓN

La IL-6 a pesar de tener un papel importante en el progreso de los trastornos inflamatorios presentes en AR, no cuenta actualmente con un biomarcador determinante sobre su estado de actividad en el organismo, si bien se establece la PCR principalmente y la VSG para su uso en la práctica clínica en puntajes como el DAS-28 y el SDAI. En la guía establecida en 2015 por la ACR no se realiza una especificación sobre cuál presenta una mayor relevancia predictiva, además de tampoco contar con la recomendación de monitorear específicamente estos marcadores (136).

De acuerdo a lo observado en los diferentes documentos analizados para este trabajo, se evidenció que en los grupos que recibieron tratamiento tanto con TCZ en diferentes dosis, como con aquellos pacientes tratados con OKZ no presentaron diferencias significativas en los niveles de PCR en comparación con el grupo placebo (137). Esto se debió principalmente a una homogeneidad entre los estudios analizados, sin embargo, no permite establecer una relación directa entre PCR y la eficacia del tratamiento debido a que esta molécula no solo puede verse alterada por la actividad de IL-6, está también puede alterarse por diferentes procesos inflamatorios de origen infeccioso, por lesiones o enfermedades pulmonares (138).

La facilidad de alteración en la PCR como biomarcador sugiere la necesidad de plantear estudios enfocados a la búsqueda de marcadores con mayor sensibilidad y especificidad en la actividad de IL-6 que faciliten su monitorización en el ámbito clínico para entender la farmacodinamia del tratamiento con anticuerpos monoclonales inhibidores de IL-6. De esta manera, se observaron algunas mediciones tanto en los artículos revisados como en otras investigaciones que podrían evaluarse de forma más extensa como potenciales biomarcadores específicos para evaluar la eficacia del tratamiento en AR contra IL-6.

En el caso de tratamientos que manejaron monoterapia con TCZ para tratar AR bajo dosis de 8mg/kg en promedio que tuvieron una baja respuesta a MTX, llama la atención la mejora en los niveles séricos de VEGF en los pacientes con AR, esta molécula cuenta con un papel clave en la regulación de la proliferación en células endoteliales, inducción en la permeabilidad vascular y mediar la inflamación (139). La disminución del VEGF demuestra la eficacia de TCZ y propone esta molécula como un biomarcador prometedor (130).

El tratamiento con TCZ también propone como blanco de estudio el aumento de niveles en algunos lípidos séricos, además de la PCR que fue ampliamente analizada en la bibliografía consultada (63), es de interés el aumento en el nivel de colesterol total, así como el incremento en el nivel de triglicéridos, el colesterol de alta densidad y los niveles de bilirrubina. El grado de elevación en los niveles de colesterol puede estar relacionado con un estado de supresión en la inflamación sufrida por los pacientes con AR (9). A su vez se notaron elevaciones en los niveles de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa que dan indicios de ser un efecto farmacodinámico de la inhibición del IL6R en los hepatocitos (8). Este tipo de aumentos en el nivel de lipoproteínas requiere de análisis mucho más extensos y específicos, ya que no hay una relación clara aun entre estos y la progresión

en el tratamiento o un daño en el organismo de los pacientes tratados, por lo cual se presenta un espacio para la investigación experimental con estos antecedentes.

En el estudio de SRM combinado con TCZ se han evaluado sus efectos con respecto a la anemia en AR, se observaron aumentos en los niveles hemoglobina (Hb) en los pacientes tratados con estos inhibidores, esto se relaciona directamente con el mecanismo de acción de la IL-6 en el organismo puesto que el aumento de esta citoquina produce un aumento de los niveles de hepcidina implicada en la reducción de los niveles de hierro, lo que afecta en consecuencia la Hb en los hepatocitos. La mejoría de los niveles de Hb se asocia también con la reducción de la eritropoyesis a través de la reducción de la actividad en la vía JAK2, que sugiere un efecto muy positivo sobre la anemia y la inflamación en pacientes con AR (141). De esta manera la Hb se propone como un marcador a tener en cuenta en casos de anemia que manejen un tratamiento con inhibidores de IL-6R como un predictor positivo en la eficacia del tratamiento dirigido hacia AR.

Algunos efectos asociados IL-6 de acuerdo a los estudios, son una remodelación vascular y la fibrosis que produce un aumento en la rigidez arterial debido a la señalización de MMPs, partiendo de esto, los efectos de la inhibición de IL-6 tanto sobre el glicocáliz endotelial como sobre el músculo liso, permiten observar una mejora en las propiedades elásticas arteriales y una disminución significativa en la velocidad de la onda de pulso y reducción de la presión arterial central. Estos últimos dos marcadores requieren de estudios experimentales con poblaciones más amplias, para evaluar su potencial relevancia como indicadores de eficacia del tratamiento en pacientes con AR y riesgo cardiaco (10).

6. CONCLUSIONES

A partir de la revisión de la literatura y análisis de la evidencia disponible, se confirma que la PCR no presenta las características necesarias para considerarse como un biomarcador adecuado para evaluar de manera específica y sensible la respuesta terapéutica a los inhibidores de IL6, específicamente a OKZ y TCZ en pacientes con AR, que fueron los medicamentos analizados en este trabajo. Aunque existe una asociación clara entre los niveles de PCR y la producción de IL6, los resultados sugieren que la expresión de PCR puede estar regulada por otros factores además de la IL-6 y que la relación con esta no es suficiente para asociarse exclusivamente con la PCR como indicador de eficacia del tratamiento. Nuestros hallazgos destacan la complejidad que tiene la AR y sugieren que existen otras vías inmunológicas y mecanismos que influyen en la actividad y la respuesta de esta patología a los medicamentos inhibidores de la IL-6 que requieren de estudios avanzados.

Es importante que los profesionales no se limiten a usar la PCR como único criterio para determinar la eficacia del tratamiento en los pacientes con AR tratados con inhibidores de IL-6. En su lugar, se recomienda la incorporación de otros hallazgos clínicos y biomarcadores complementarios en la evaluación de la respuesta del paciente al tratamiento. Evitando a toda medida la suposición errónea de que la falta de respuesta en la PCR equivale automáticamente a un fracaso del tratamiento.

Nuestra monografía refuerza la importancia de una vigilancia integral y personalizada en la evaluación y seguimiento de pacientes con AR debido a que existe una variabilidad dado que tanto los factores genéticos y ambientales como el uso de otros medicamentos puede afectar

la forma en que los individuos responden a la estimulación con IL-6, así mismo se resalta la necesidad de considerar otros biomarcadores y hallazgos clínicos importantes que puedan proporcionar una visión más completa y precisa de la respuesta al tratamiento, permitiendo así una atención medica más efectiva para los pacientes afectados con esta compleja EAI.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richard-Eaglin A, Smallheer BA. Immunosuppressive/autoimmune disorders. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2018;53(3):319–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029646518300409>
2. Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2012 [citado el 27 de septiembre de 2023];14(5):472–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773387/>
3. Feldmann M, Maini RN. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* [Internet]. 2003 [citado el 27 de septiembre de 2023];9(10):1245–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520364>
4. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* [Internet]. 2002 [citado el 27 de septiembre de 2023];4(Suppl 3):S233. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110143/>
5. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008 [citado el 27 de septiembre de 2023];371(9617):987–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358926/>

6. Genovese MC, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA, Durez P, Fleischmann R, Tanaka Y, Furst D, et al. Long-term safety and efficacy of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy in phase II studies. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2021 [citado el 8 de octubre de 2023];8(3):120–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101570/>
7. Boss B, Neeck G. Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* [Internet]. 2000 [citado el 8 de octubre de 2023];59(S2):II62–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11155806>
8. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 [citado el 27 de septiembre de 2023];69(01):88–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297346/>
9. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 [citado el 27 de septiembre de 2023];54(9):2817–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16947782/>

10. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Lambadiari V, Parissis J, Andreadou I, et al. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: A mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];145(111694):111694. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2020.111694>

11. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* [Internet]. 2008 [citado el 8 de octubre de 2023];112(10):3959–64. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/112/10/3959/24657/Mechanisms-and-pathologic-significances-in>

12. Guo X, Wang S, Godwood A, Close D, Ryan PC, RoskosLK, et al. Pharmacodynamic biomarkers and differential effects of TNF- and GM-CSF-targeting biologics in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019 [citado el 27 de septiembre de 2023];22(4):646–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.13395>

13. Takeuchi T, Yamanaka H, Harigai M, Tamamura R, Kato Y, Ukyo Y, et al. Sirukumab in rheumatoid arthritis refractory to sulfasalazine or methotrexate: a randomized phase 3 safety and efficacy study in Japanese patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1536-9>

14. Kretsos K, Jullion A, Zamacona M, Harari O, Shaw S, Boulanger B, et al. Model-based optimal design and execution of the first-inpatient trial of the anti-IL-6, olokizumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*[Internet]. 2014 [citado el 1 de octubre de 2023];3(6):119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/psp.2014.17>
15. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The prevalence of rheumatoid arthritis: A systematic review of population-based studies. *J Rheumatol* [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];48(5):669–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060323/>
16. Devrimsel G, Serdaroglu Beyazal M. Three case reports of rhus syndrome: An overlap syndrome of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Case Rep Rheumatol* [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];2018:1–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6194738>
17. Romagnani S. Immunological tolerance and autoimmunity. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2006 [citado el 27 de septiembre de 2023];1(3):187–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120464/>
18. Xing Y, Hogquist KA. T-cell tolerance: Central and peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2012 [citado el 27 de septiembre de 2023];4(6):a006957–a006957. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006957>

19. Parish IA, Waithman J, Davey GM, Belz GT, MinternJD, Kurts C, et al. Tissue destruction caused by cytotoxic T lymphocytes induces deletional tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 [citado el 27 de septiembre de 2023];106(10):3901–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0810427106>
20. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* [Internet]. 2015 [citado el 27 de septiembre de 2023];278(4):369–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212387/>
21. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-MacíasS, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of rheumatoid arthritis in Colombia based on information from the Ministry of Health registry. *Rev ColombReumatol (Engl Ed)* [Internet]. 2019 [citado el 27 de septiembre de 2023];26(2):83–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-reumatologia-english-edition--474-articulo-prevalence-rheumatoid-arthritis-in-colombia-S2444440519300767>
22. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*[Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];41(5):863–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175207/>
23. Mohammed RH, Bhutta BS. Hand and wrist rheumatoid arthritis. *StatPearls* [Internet] 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560890/>

24. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Mædica*. 2010 [citado el 27 de septiembre de 2023];5(4):286. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152850/>
25. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 [citado el 27 de septiembre de 2023];26(1):64–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000017>
26. Yang D-H, Huang J-Y, Chiou J-Y, Wei J. Analysis of socioeconomic status in the patients with rheumatoid arthritis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];15(6):1194. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15061194>
27. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of Disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2006 [citado el 27 de septiembre de 2023];2(8):425–33. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncprheum0249>
28. van Drongelen V, Holoshitz J. Human leukocyte antigen–disease associations in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];43(3):363–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.003>

29. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2009 [citado el 27 de septiembre de 2023];21(3):279–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0b013e32832a2e16>
30. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis - studies in mice and men. *Arthritis Res* [Internet]. 2000 [citado el 27 de septiembre de 2023];2(3):208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar89>
31. Auger I, Balandraud N, Massy E, Hemon MF, Peen E, Arnoux F, et al. Peptidylarginine deiminase autoimmunity and the development of anti-citrullinated protein antibody in rheumatoid arthritis: The hapten-carrier model. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];72(6):903–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41189>
32. Meng W, Zhu Z, Jiang X, Too CL, Uebe S, Jagodic M, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1276-2>
33. Khalmurad A, Matluba R, Lola A, Nargiza A, Feruza K. Influence of xenobiotics on the course of rheumatoid arthritis. *Eur Sci Rev* [Internet]. 2016 [citado el 27 de septiembre de 2023];(3–4):56–9. Disponible en: <https://cyberleninka.ru/article/n/influence-of-xenobiotics-on-the-course-of-rheumatoid-arthritis>

34. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. J Clin Med [Internet]. 2019 [citado el 27 de septiembre de 2023];8(9):1309. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1309>
35. Song W, Ye J, Pan N, Tan C, Herrmann M. Neutrophil extracellular traps tied to rheumatoid arthritis: Points to ponder. Front Immunol [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.578129>
36. Rustamovich TD, Alisherovna KM, NizamitdinovichKS, Djamshedovna KD. Gastrointestinal conditions in rheumatoid arthritis patients. Texa Jour of Medi Scie[Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023];15:68–72. Disponible en: <https://zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/2983>
37. Costenbader K, Karlson E. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? Arthritis Res Ther[Internet]. 2006 [citado el 27 de septiembre de 2023];8(1):204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1893>
38. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med [Internet]. 1992;117(10):801–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-10-801>

39. Diaz-Gallo L-M, Martin J. PTPN22 splice forms: a new role in rheumatoid arthritis. *Genome Med* [Internet]. 2012 [citado el 27 de septiembre de 2023];4(2):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/gm312>
40. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Dahlqvist SR. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;NA-NA. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27186>
41. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];30(1):72–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000452>
42. Ling S, Cheng A, Pumpens P, Michalak M, Holoshitz J. Identification of the rheumatoid arthritis shared Epitope binding site on calreticulin. *PLoS One* [Internet]. 2010;5(7): e11703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0011703>
43. Wordsworth P. T cell genetics and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2001 [citado el 27 de septiembre de 2023];111(3):469–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00541.x>
44. Huang Q-Q, Pope RM. The role of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2009 [citado el 27 de septiembre de 2023];11(5):357–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-009-0051-z>

45. Korczowska I. Rheumatoid arthritis susceptibility genes: An overview. *World J Orthop* [Internet]. 2014 [citado el 27 de septiembre de 2023];5(4):544. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.544>
46. Venables PJW, BChir MB, Maini RN, BChir MB, Sci F, O'Dell FSEJ, et al. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis [Internet]. *Ihmc.us*. [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://cmapspublic3.ihmc.us/rid=1S5CH70VP-2P5TCK-84R/Clinical%20manifestations%20of%20rheumatoid%20arthritis%20-%20UpToDate.pdf>
47. Bahk Y-W. Rheumatoid Arthritis. Combined Scintigraphic and Radiographic Diagnosis of Bone and Joint Diseases. Singapore: Springer Singapore. [Internet]2017. [citado el 27 de septiembre de 2023]; 201–35. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-2759-8>
48. Mustafa MA, AL-Attas BA, Badr FF, Jadu FM, Wali SO, Bawazir YM. Prevalence and severity of temporomandibular disorders in rheumatoid arthritis patients. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023];14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.21276>
49. Holers VM, Banda NK. Complement in the initiation and evolution of rheumatoid arthritis. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01057>

50. Crowson CS, Liao KP, Davis JM III, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* [Internet]. 2013 [citado el 27 de septiembre de 2023];166(4):622-628.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.010>
51. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*[Internet]. 2015 [citado el 27 de septiembre de 2023];11(7):390–400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825281/>
52. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* [Internet]. 2009 [citado el 27 de septiembre de 2023];136(5):1397–405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0444>
53. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Gerardi MC, Casale R, Sarzi-Puttini P. Central nervous system involvement in rheumatoid arthritis patients and the potential implications of using biological agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol*[Internet]. 2018;32(4):500–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694219300257>
54. L. Pablos J, Canete JD. Immunopathology of rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2013 [citado el 27 de septiembre de 2023];13(6):705–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574519>.

55. Braschi E, Shojania K, Michael Allan G. Anti-CCP: a truly helpful rheumatoid arthritis test? *Canadian Family Physician* [Internet]. 2016;62(3):234. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984588/>
56. Yap H-Y, Tee S, Wong M, Chow S-K, Peh S-C, Teow S-Y. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells* [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];7(10):161. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells7100161>
57. Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, Iwakura Y, Sekikawa K, Azuma Y, et al. Distinct contribution of IL-6, TNF- α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2004 [citado el 27 de septiembre de 2023];114(4):582. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI21795>
58. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, Müller-Newen G, Grötzinger J, Rose-John S, et al. Plasticity and cross-talk of Interleukin 6-type cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2012 [citado el 27 de septiembre de 2023];23(3):85–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595692/>
59. Ramírez PGS, Duque GMV, Naranjo LAG. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico [Internet]. *Org.co*. 2011 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v24n2/v24n2a05.pdf>

60. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2014 [citado el 27 de septiembre de 2023];6(10):a016295–a016295. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190079/>
61. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2015 [citado el 27 de septiembre de 2023];26(5):475–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189695/>
62. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* [Internet]. 1997 [citado el 27 de septiembre de 2023];6(3):315–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9075932/>
63. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023];40(1):323–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113729/>
64. Burmester H, Wolber E-M, Freitag P, Fandrey J, Jelkmann W. Thrombopoietin production in wild-type and interleukin-6 knockout mice with acute inflammation. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 2005 [citado el 27 de septiembre de 2023];25(7):407–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16022585/>

65. Matsunami M, Ubara Y, Sumida K, Oshima Y, Oguro M, Kinoshita K, et al. The efficacy and safety of anti-interleukin-6 receptor monoclonal blockade in a renal transplant patient with Castleman disease: early post-transplant outcome. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];19(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314457/>
66. Gruol DL, Nelson TE. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol Neurobiol* [Internet]. 1997 [citado el 27 de septiembre de 2023];15(3):307–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457704/>
67. Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief Report: Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 [citado el 27 de septiembre de 2023];64(8):2499–503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22488116>
68. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];9(4):880. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260219/>
69. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];21(15):5238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718086/>

70. Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *AutoimmunRev* [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];20(5):102797. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746022/>
71. Greenblatt HK, Kim H-A, Bettner LF, Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];32(3):289–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000708>
72. Romão VC, Fonseca JE. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: A narrative review. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.689711>
73. Kurowska W, Kuca-Warnawin EH, Radzikowska A, Maśliński W. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];42(4):390–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2017.72807>
74. Tiwari V, Jandu JS, Bergman MJ. Rheumatoid Factor. StatPearls Publishing. [Internet]. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532898>

75. Ridha A, Hussein S, AlJabban A, Gunay LM, Gorial FI, Al Ani NA. The clinical impact of seropositivity on treatment response in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept: A real-world Iraqi experience. *Open Access Rheumatol* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023];14:113–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/oarr.s368190>
76. Alemao E, Bao Y, Weinblatt ME, Shadick N. Association of seropositivity and mortality in rheumatoid arthritis and the impact of treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: Results from a real-world study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];72(2):176–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24071>
77. Otero M, Goldring MB. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Chondrocytes. Arthritis Res Ther*[Internet]. 2007 [citado el 27 de septiembre de 2023];9(5):220. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2292>
78. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 [citado el 27 de septiembre de 2023];62(9):2569–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20872595/>
79. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 [citado el 27 de septiembre de 2023];62(9):2582–91.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27580>

80. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2010 [citado el 27 de septiembre de 2023];5(6):463–6. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e32833ed177>

81. Biomarkers [Internet]. National Institute of Environmental Health Sciences. [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en:

<https://www.niehs.nih.gov/health/topics/science/biomarkers/index.cfm>

82. Gavrilă BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *Journal of Medicine and Life*. [Internet]. 2016 [citado el 27 de septiembre de 2023];9(2):144. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863504/>

83. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim M-K, Kang H-G. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2021;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02405-7>

84. Lachmann G, Reinhart K. The history of biomarkers. *Crit Care Clin* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];36(1):1–10. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733671/>

85. Alfano C, Farina L, Petti M. Networks as biomarkers: Uses and purposes. *Genes* (Basel) [Internet]. 2023 [citado el 20 de octubre de 2023];14(2):429. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes14020429>
86. Lassere MN, Johnson KR, Boers M, Tugwell P, Brooks P, Simon L, et al. Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *J Rheumatol* [Internet]. 2007;34(3):607–15. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/34/3/607.abstract>
87. About Biomarkers and qualification [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification>
88. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 2018 [citado el 27 de septiembre de 2023];243(3):213–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1535370217750088>
89. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2013 [citado el 27 de septiembre de 2023];9(5):267–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.14>

90. Bodaghi A, Fattahi N, Ramazani A. Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. *Heliyon*[Internet]. 2023;9(2):e13323. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844023005303>
91. Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis (autoantibodies): An updated review. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2014;16(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0419-6>
92. Sung WY, Tsai WC. Rethink about the role of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Immunol Res* [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];2(1):19–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/rir-2021-0003>
93. Seegobin SD, Ma MHY, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. 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* [Internet]. 2014;16(1):R13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4439>
94. Cunningham KY, Hur B, Gupta VK, Arment CA, Wright KA, Mason TG, et al. Patients with ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis show different serological autoantibody repertoires and autoantibody associations with disease activity.

- Sci Rep [Internet]. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023];13(1):1–14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32428-4>
95. Baker J. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis [Internet]. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis/print>
96. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2008 [citado el 27 de septiembre de 2023];26(5):814–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19032813/>
97. Shapiro SC. Biomarkers in rheumatoid arthritis. Cureus[Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];13(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.15063>
98. Trier NH, Houen G. Anti-citrullinated protein antibodies as biomarkers in rheumatoid arthritis. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023];1–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37578277/>
99. Abdelhafiz D, Baker T, Glasgow DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis – a systematic review. Postgrad Med [Internet]. 2023

- [citado el 27 de septiembre de 2023];135(3):214–23. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35275765/>
100. Duquenne L, Harnden K, Garcia-Montoya L, Sidhu N, Nam J, Mankia K, et al. Pos0527 anti-ccp positive individuals at risk of progression to inflammatory arthritis: What happens to biomarkers prior to progression? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023];81(Suppl 1):524–5. Disponible en:
https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/524
101. Pulik L, Lęgosz P, Motyl G. Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Reumatologia* [Internet]. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023];61(3):191–201. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.5114/reum/168503>
102. Strand V, Boklage SH, Kimura T, Joly F, Boyapati A, Msihid J. High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality of life for sarilumab compared with adalimumab. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020 [citado el 27 de septiembre de 2023];22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02344-3>
103. Zhao J, Su Y, Li R, Ye H, Zou Q, Fang Y, et al. Classification criteria of early rheumatoid arthritis and validation of its performance in a multi-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2014 [citado el 27 de septiembre de 2023];32(5):667–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190289/>

104. Fernández Suárez Y María A, Llorente J. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE [Internet]. Seqc.es. [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en:
<https://www.seqc.es/download/tema/7/3320/3778230/591166/cms/tema-6-diagnostico-y-seguimiento-de-la-artritis-reumatoide.pdf/>
105. Meznerics F, Kemeny L, Gunther E, et al. Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis [Internet]. Oup.com. [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en:
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/62/6/2048/6964377>
106. Puentes-Osorio Y, Amariles P, Calleja MÁ, Merino V, Díaz-Coronado JC, Taborda D. Potential clinical biomarkers in rheumatoid arthritis with an omic approach. Auto Immun Highlights [Internet]. 2021;12(1). Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1186/s13317-021-00152-6>
107. Othman MA, Ghazali WSW, Hamid WZWA, Wong KK, Yahya NK. Anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients and their association with rheumatoid factor. Saudi Med J [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];38(9):934–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2017.9.20841>
108. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Schaeffer T, Cantagrel A, Minet J, et al. Association of anti-*Porphyromonas gingivalis* antibody titers with nonsmoking

- status in early rheumatoid arthritis: Results from the prospective french cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 [citado el 27 de septiembre de 2023];67(7):1729–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25779552/>
109. Narváez J. Tratamiento de la artritis reumatoide. *MedClin (Barc)* [Internet]. 2016 [citado el 27 de septiembre de 2023];147(4):176–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085745/>
110. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* [Internet]. 1998 [citado el 27 de septiembre de 2023];47(0):78–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831328/>
111. Ben Mrid R, Bouchmaa N, Ainani H, El Fatimy R, Malka G, Mazini L. Anti-rheumatoid drugs advancements: New insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023];151(113126):113126. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643074/>
112. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Libr* [Internet]. 2016;2016(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010227.pub2>

113. Tank ND, Karelia BN, Vegada BN. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of safety. *J Pharmacol Pharmacother*[Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];8(3):92–105. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jpp.JPP_155_16
114. Shepard HM, Phillips GL, Thanos CD, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med* [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];17(3):220–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572223/>
115. Hafeez U, Gan HK, Scott AM. Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado el 3 de octubre de 2023];41:114–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883853/>
116. Chung C, Kudchodkar SB, Chung CN, Park YK, Xu Z, Pardi N, et al. Expanding the reach of monoclonal antibodies: A review of synthetic nucleic acid delivery in immunotherapy. *Antibodies (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 3 de octubre de 2023];12(3):46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37489368/>
117. Puthenpurail A, Rathi H, Nauli SM, Ally A. A brief synopsis of monoclonal antibody for the treatment of various groups of diseases. *World J Pharm Pharm Sci*[Internet]. 2021 [citado el 3 de octubre de 2023];10(11):14–22. Disponible en: https://digitalcommons.chapman.edu/pharmacy_articles/876/

118. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2015 [citado el 27 de septiembre de 2023];165(1–2):3–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651945/>
119. Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];39(4):365–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213794/>
120. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (actemra). *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2023];13(9):1972–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28841363/>
121. Sarilumab (Kevzara®). 1994 [citado el 27 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35952218/>
122. Siltuximab. 2006 [citado el 27 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999789/>
123. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, Eskandary F, BuddeK, Regele H, et al. A randomized clinical trial of anti-IL-6 antibody clazakizumab in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2023];32(3):708–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443079/>
124. Mahmoud AM. Olokizumab’s effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Densitom* [Internet]. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023];26(1):61–82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094695022001007>
125. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J.,

- Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
126. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 [citado el 18 de octubre de 2023];50(6):1761–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15188351/>
127. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008 [citado el 18 de octubre de 2023];371(9617):987–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358926/>
128. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumournecrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008 [citado el 18 de octubre de 2023];67(11):1516–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092932>
129. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structu.

- Arthritis Rheum [Internet]. 2011 [citado el 18 de octubre de 2023];63(3):609–21.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21360490/>
130. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol [Internet]. 2009 [citado el 18 de octubre de 2023];19(1):12–9.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18979150/>
131. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum [Internet]. 2008 [citado el 18 de octubre de 2023];58(10):2968–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821691/>
132. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. Ann Rheum Dis [Internet]. 2012 [citado el 18 de octubre de 2023];71(2):198–205. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949007/>
133. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis [Internet]. 2015 [citado el 18 de octubre de 2023];74(4):694–702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368514/>

134. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, LuggenME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*[Internet]. 2022 [citado el 18 de octubre de 2023];81(12):1661–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36109142/>
135. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, KornevaEV, Nasonov EL, et al. Olokizumab versus placebo oradalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*[Internet]. 2022;387(8):715–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2201302>
136. Singh JA, Saag KG, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. American College ofRheumatology. [Internet] 2016 [citado el 27 de septiembre de 2023] Jan;68(1):1-25. Disponible en: <https://rheumatology.org/rheumatoid-arthritis-guideline>
137. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, LuggenME, Nasonov E, Samsonov M, Smolen JS, Fleischmann RM. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023] Dec;81(12):1661-1668. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9664111/>
138. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) [actualizado 28 sep. 2022]. Prueba de proteína C reactiva (PCR); [consulta 23 ago. 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/heartattack.html>

139. Koch AE, Harlow LA, Haines GK, Amento EP, Unemori EN, Wong WL, et al. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol* [Internet]. 1994 [citado el 27 de septiembre de 2023];152:4149–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7511670/>
140. Tadamitsu K y Sujin K. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annual Review of Immunology* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023] 40:1, 323-348. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113729/>
141. Padula AS, Pappas DA, Fiore S, Blachley TS, Ford K, Emeanuru K, Kremer JM. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapeutics on systemic inflammation and anemia: analysis of data from the CorEvitas RA registry. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre de 2023] Dec 21;24(1):276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9769058/>