



Editorial

¿Debemos usar los factores de mal pronóstico para iniciar precozmente un tratamiento biológico en los pacientes con artritis reumatoide?

Should We Use Poor Prognosis Factors to Start Early Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis?

Lara Valor* e Inmaculada de la Torre Ortega

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Artritis reumatoide: problemática actual

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha sufrido un cambio radical en los últimos años, no solo por la optimización de los tratamientos no biológicos clásicos con fármacos modificadores de la enfermedad y la introducción de nuevas terapias biológicas¹⁻⁸, sino por los objetivos (*treat to target*) a corto y largo plazo y la estandarización del seguimiento de los pacientes⁹.

Cada vez es más evidente que existe un periodo ventana en el que, tras el diagnóstico, el uso de las terapias de forma más eficaz y con objetivos pretratamiento establecidos obtiene mejores resultados a largo plazo^{9,10}. En este sentido, con la nueva propuesta de criterios de clasificación¹¹ y remisión en AR¹², esta actitud terapéutica puede iniciarse precozmente. Diferentes estudios demuestran que en los dos primeros años de tratamiento cualquier estrategia bien planteada puede inducir remisión^{13,14}. Lo que es más controvertido es si, a largo plazo, estrategias basadas en fármacos no biológicos frente a la introducción precoz de fármacos biológicos, mantiene esta remisión de forma más prolongada evitando además la progresión del daño radiológico^{15,16} y el aumento de discapacidades¹⁷. En este sentido, resultados procedentes del uso de fármacos biológicos anti-TNF- α en cohortes de pacientes con AR de inicio frente a pacientes con AR establecidas demuestran que el tratamiento más activo y la introducción precoz de terapias biológicas son fundamentales para la consecución de objetivos terapéuticos a largo plazo¹⁸⁻²¹.

La realidad en nuestra práctica clínica es que a pesar del tratamiento biológico, un porcentaje de pacientes persisten con actividad inflamatoria, o presentan evolución radiológica progresiva²². Queda la duda si en estos pacientes podríamos optimizar la terapia. Recientes publicaciones de Aletaha et al.²³ alertan sobre la importancia de la persistencia de articulaciones inflamadas, más que de los valores elevados de proteína C reactiva (PCR) como factor determinante de la progresión radiológica a largo

plazo. Se ha demostrado una relación directa entre los incrementos de DAS28, donde el número de articulaciones inflamadas es uno de los parámetros a tener en cuenta (28 *Joints Disease Activity Score*) y la pérdida de función medida por HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)²⁴.

Si bien los criterios de remisión siguen siendo relativamente arbitrarios, con la introducción de los índices CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) y SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), avanzamos en el intento de encontrar una forma estandarizada de evaluar la remisión clínica en nuestros pacientes²⁵⁻²⁷, lamentablemente siguen sin integrar aspectos tan importantes como la evolución radiológica, las manifestaciones extraarticulares y el desarrollo de comorbilidades de los pacientes.

Hasta ahora el tratamiento de la AR ha sido «arbitrariamente homogéneo», con estrategias que podrían llamarse de *step-up*, desde fármacos económicamente «más rentables» y con mayor tiempo de uso, hasta estrategias terapéuticas más sofisticadas incluyendo combinación de fármacos no biológicos y biológicos²⁸, aún sabiendo que existen importantes diferencias tanto clínicas como en el pronóstico en los pacientes. No debería sorprendernos, por tanto, que la remisión absoluta y mantenida se alcance solo en un 30% de los mismos, con independencia a la terapia usada²⁹. Esto nos da una idea de la heterogeneidad de los pacientes con AR y la importancia de clasificar clínicamente, al menos, aquellos con un mayor riesgo de daño progresivo, mientras avanzamos en el entendimiento de la etiopatogenia de la AR como síndrome, que nos permita una medicina más personalizada.

Históricamente se ha utilizado el factor reumatoide (FR) en el diagnóstico de AR³⁰, pero desde el descubrimiento de los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas y el desarrollo de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) comerciales para la detección de anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-PCC), se ha incrementado el diagnóstico de AR así como el pronóstico de los pacientes. Cada vez se habla más de «pacientes anti-PCC positivos vs. anti-PCC negativos»^{30,31}. La sensibilidad de los anti-PCC y su relación con progresión radiológica y daño extraarticular ha sido demostrada en varios registros³²⁻³⁵. En pacientes con AR la concentración de anticuerpos anti-PCC es más elevada en líquido sinovial que en sangre, sugiriendo que pueden ser producidos en la propia membrana

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalor.hgugm@salud.madrid.org (L. Valor).

sinovial inflamada^{36,37}. Cabría discutir si la producción de anticuerpos contra proteínas citrulinadas es consecuencia de la inflamación crónica y mantenida en sinovial, o uno de los factores que la desencadenan.

Cabe también destacar que si bien la presencia del epítipo compartido PTNP22 (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22-lymphoid*) y otros determinantes genéticos no se relacionan tanto con la evolución de la enfermedad³⁸, si lo hacen con la capacidad que estos pacientes tienen de generar anticuerpos frente a proteínas que son fisiológicamente citrulinadas³⁹.

Anticuerpos frente a proteínas citrulinadas: implicaciones etiopatogénicas en la artritis reumatoide

La citrulinización es un fenómeno postranslacional que consiste en la transformación del aminoácido esencial arginina en el aminoácido no esencial citrulina⁴⁰, en un proceso catalizado por la enzima calcio-dependiente peptidil-arginina-deaminasa (PAD). Ocurre de forma fisiológica en el proceso de queratinización, quimiotaxis, inflamación, trauma, envejecimiento, crecimiento neuronal, desarrollo embrionario y apoptosis⁴¹⁻⁴⁹. Hasta ahora se han descrito 5 isoformas de PAD (PAD-1, 2, 3, 4 y 6) y son las isoformas PAD-2 y PAD-4 las que se han demostrado en la estructura articular y han sido relacionadas con la fisiopatología de la AR⁵⁰. Aún desconocemos el mecanismo por el cual un proceso fisiológico pasa a ser patológico, desencadenando una respuesta inmunitaria contra autoantígenos formados *de novo* en el contexto de la AR. ¿Se trata de la magnitud o del tipo de respuesta inmunológica ante estos antígenos? ¿Es necesario un microambiente específico celular y humoral junto con una predisposición genética asociada a HLA que favorezca este patrón anómalo de respuesta?

Es un hecho conocido que en enfermedades autoinmunitarias la tolerancia central y periférica en los *checkpoints* (médula ósea y órganos linfoides secundarios) frente a autoantígenos está alterada, lo que conduce irremediablemente a que células B autorreactivas, que no deberían circular en sangre periférica, sean capaces de completar su proceso normal de desarrollo y maduración con la consecuente producción de posibles autoanticuerpos. Samuels et al.⁵¹ postulan que esta alteración podría desarrollarse en las fases tempranas del ciclo evolutivo de la célula B, en el momento del ensamblaje de los fragmentos V(D)J del BCR (*B-cell receptor*)⁵²⁻⁵⁴, y valdría para explicar la existencia de un periodo de latencia prolongado, incluso de varios años (entre 1,5 y 9 años), entre la determinación de anticuerpos anti-PCC en pacientes con artritis indiferenciada hasta llegar a cumplir los criterios de AR del *American College of Rheumatology* (ACR)⁵⁵.

Lo que hoy conocemos como anticuerpos anti-PCC se detecta y describe por primera vez en 1964 como un anticuerpo «antifactor perinuclear» por Nienhuis y Mandema⁵⁶, luego por Young et al. como anticuerpos antiqueratina utilizando como sustrato esófago de rata⁵⁷. Aunque en estudios sucesivos se demuestra una alta especificidad de estos anticuerpos en pacientes con AR, la estandarización para su detección es extremadamente compleja y no es hasta 1995 cuando se logra filiar estos dos anticuerpos como elementos de un mismo grupo, ambos dirigidos contra la filagrina, una proteína constitutiva de las células epiteliales⁵⁸.

Estos anticuerpos se han detectado en otro tipo de entidades clínicas como psoriasis, artritis idiopática juvenil (AIJ), esclerosis múltiple, AR, enfermedad de Alzheimer, y varios tipos de cáncer, todas ellas vinculadas a la presencia de las enzimas PAD y sus sustratos citrulinados con sensibilidad y especificidad distinta de las alcanzadas en AR⁵⁹⁻⁶³.

Los ensayos comerciales utilizados en los laboratorios de rutina detectan la presencia de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) mediante la técnica de ELISA. Específicamente en pacientes con AR,

se ha demostrado que los anticuerpos anti-PCC se producen en respuesta a la estimulación antigénica desencadenada por proteínas como la filagrina, el fibrinógeno o el residuo de la vimentina^{64,65}, todos ellos presentes tanto en el líquido como en el tejido sinovial y que son susceptibles de ser citrulinados^{66,67}. A posteriori, otros estimulantes antigénicos en el modelo murino y humano han pasado a engrosar esta lista, como son la α -enolasa y el colágeno tipo II (C1) citrulinado^{68,69}. Sin embargo, y pese a los numerosos estudios que se han llevado a cabo, no disponemos aún de un espectro bien definido de determinantes antigénicos que induzcan este tipo de respuesta inmunitaria en el contexto de la fisiopatología de la AR. La evidencia científica parece indicar que las proteínas-sustrato susceptibles de ser citrulinadas en la AR constituyen epítomos auto-antigénicos capaces de inducir eficazmente anticuerpos de los tipos antiperinuclear antiqueratina, antivimentina/Sa y antifibrinógeno citrulinado, y se producen de forma temprana en la progresión de la AR, además de ser más específicos que el factor reumatoide (FR)⁷⁰.

La detección de anticuerpos anti-PCC ha demostrado tener una especificidad y una sensibilidad elevadas, gran valor predictivo, ser coste-efectiva y constituir una herramienta clave para el diagnóstico e implementación del tratamiento de la AR de inicio temprano. Aunque las determinaciones de rutina se centran en la detección de anticuerpos anti-PCC tipo IgG, el estudio de isotipos IgG, IgM e IgA en AR y AIJ arroja resultados interesantes en términos de progresión y gravedad de la enfermedad y, pese al pequeño tamaño muestral, se ha comunicado que la presencia de estos tres isotipos estaría asociada a un peor pronóstico^{39,71}.

Estudios recientes establecen asociaciones entre la respuesta inmunitaria ante antígenos citrulinados y la predisposición genética tomando en cuenta el patrón HLA de los pacientes con AR, el epítipo compartido HLA tipo II (HLA-DRB1 *0401/*0404) y mutaciones en el gen PTPN22. Esta asociación supone un mayor riesgo relativo de presentar AR⁷². Sin embargo, en otros estudios no se ha logrado establecer una asociación entre los epítomos compartidos y la presencia de anticuerpos anti-PCC. Pacientes con hábito tabáquico y una predisposición genética del tipo HLA-DRB1 presentan, en el lavado bronquial, proteínas citrulinadas en células bronquio-alveolares, lo que ha llevado a postular al tabaquismo como uno de los factores medioambientales desencadenantes que se deben tener en cuenta en la fisiopatología multifactorial de la AR⁷³. Otro factor que eventualmente se debe considerar como desencadenante de la formación anómala de anticuerpos anti-PCC es el patógeno bacteriano *Porphyromonas gingivalis*, agente etiológico causante de la gingivitis bacteriana y vinculado epidemiológicamente a la AR, que es capaz de generar antígenos citrulinados en correlación con el desarrollo de la AR⁷⁴.

Varias teorías sobre la posibilidad de presentación antigénica a través de elementos del sistema inmunitaria, junto a un fallo en la inmunoregulación en pacientes susceptibles genéticamente, se debaten como causa multifactorial del desarrollo de un síndrome tipo AR⁷⁴. Contemplando la multifactorialidad de la patogenia de la AR, tal vez deberíamos intentar identificar de forma más precisa la formación de anticuerpos anti-PCC como un evento importante dentro de un síndrome que pueda ayudarnos en el futuro a definir perfiles de pacientes que se beneficien de líneas terapéuticas específicas.

Anticuerpos anti-PCC como factor de mal pronóstico en la artritis reumatoide

La búsqueda de biomarcadores asociados a la respuesta a terapias no biológicas y biológicas ha sido, hasta ahora, frustrante. Si bien se han descrito factores clínicos asociados a la remisión en AR (sexo masculino, los extremos en la edad de inicio de la enfermedad, jóvenes o ancianos, no ser fumador, bajo grado de disfunción inicial

medido por HAQ, reactantes de fase aguda negativos o ausencia de FR y anticuerpos anti-PCC), ninguno de ellos nos asegura el éxito de nuestras actuaciones terapéuticas⁷⁵.

Sabemos que la presencia de IgA FR se detecta al inicio de la AR y se asocia a un peor pronóstico, así como peor respuesta a terapia biológica^{55,76}. La presencia tanto de FR como de anticuerpos anti-PCC años antes del desarrollo de la clínica inflamatoria⁵⁵, hace plantearnos que la sinovitis que objetivamos en nuestros pacientes es solo la consecuencia de la activación de una respuesta inmunitaria innata-adaptativa errónea. Por tanto, la actividad en la médula ósea y los órganos linfoides secundarios en relación con presentación antigénica y el desarrollo de una respuesta humoral, cuando menos, ha de tener cierta importancia.

Otros factores relacionados con la remisión dependen más de la actuación médica, tal como el tratamiento precoz con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos, obteniendo buena o moderada respuesta en los tres a seis primeros meses¹⁰, así como la introducción precoz de un fármaco biológico en caso de no cumplir este objetivo¹⁶.

Aun así, obtener remisión en nuestros pacientes, mas allá de los conceptos anteriormente expuestos, sigue siendo puro azar, no superando las respuestas ACR 70 en más de un 20% de los pacientes²⁹. Tampoco sabemos si esta remisión clínica articular siempre se acompaña de una remisión extraarticular, radiológica, o mucho menos inmunológica.

A pesar de todo, si bien la AR es una enfermedad multifactorial y aún estamos lejos de entender el ciclo etiopatogénico de cada uno de nuestros pacientes, poder optimizar el pronóstico de los pacientes, sobre todo de los que están en riesgo de evolucionar peor, está en nuestras manos.

La presencia de anticuerpos anti-PCC elevados, así como PCR, HAQ o enfermedad erosiva al inicio de la enfermedad, se ha identificado como criterio de mal pronóstico⁷⁷⁻⁷⁹, existiendo recomendaciones al respecto para no retrasar el tratamiento en estos pacientes, así como no insistir en combinación de fármacos no biológicos⁸⁰. Recientemente, se ha validado una matriz de daño radiológico en la AR en la que la combinación de diferentes factores, entre ellos los denominados «de mal pronóstico» se asocian al desarrollo de un daño radiológico rápidamente progresivo^{81,82}.

El concepto del *step-down* en estos pacientes con factores de mal pronóstico podría utilizarse en la práctica clínica teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas de la SER, comenzando directamente con un fármaco biológico para inducir remisión precozmente²⁷, planteándose posteriormente reducción de la dosis⁸³ o incluso la suspensión del tratamiento. Resultados del estudio BeSt y del estudio Premier demuestran que un *tight control* combinando terapias con biológicos, así como una inducción precoz de remisión con biológicos en la AR de inicio, podría llevar a la suspensión del fármaco y el mantenimiento de la remisión desde un 12% hasta un 30% de los paciente con AR^{18,20,21}.

En este sentido, recientes estudios en cohortes de pacientes con factores de mal pronóstico sin uso previo de metotrexato (MTX) demuestran que los resultados en base a DAS 28, ACR 50, ACR 70 y HAQ al iniciar con terapia biológica son superiores a los obtenidos con MTX en monoterapia. En este mismo estudio, en aquellos pacientes que en una fase abierta pasan a terapia biológica estos resultados mejoran, aunque nunca llegan a ser comparables con los de la rama en los que el tratamiento biológico fue la opción inicial⁸⁴.

Cabría plantearse que si bien los niveles de anticuerpos anti-PCC de tipo IgG se modifican tras el uso de terapias anti-TNF^{85,86}, sus concentraciones no guardan una relación directa con la mejoría o recaída clínica de todos los pacientes. Aunque es controvertido, se ha señalado que aquellos pacientes tratados con anticuerpos monoclonales frente a la molécula de TNF- α (adalimumab) que reducen significativamente los títulos de anticuerpos anti-PCC IgG son los

que responden clínicamente, alcanzando respuestas al menos ACR 20 a las 24 semanas⁸⁷.

Volviendo a resaltar la actividad humoral a priori, «patognomónica» en los pacientes con AR, es interesante valorar que diferentes registros indican la negatividad para FR y anti-PCC como un factor relacionado con mejor evolución clínica y mejor respuesta a terapias anti-TNF^{88,89}. Por todos es también conocida la mayor supervivencia de los fármacos anti-TNF y la mejoría clínica en pacientes con artropatías denominadas «seronegativas»⁹⁰. Por otro lado, el papel de linfocito T⁹¹ como coestimulador de linfocito B (CTL4lg) ha resultado ser una diana terapéutica eficaz en la AR⁶. Así mismo, terapias dirigidas a controlar el linfocito B⁴ o a la célula plasmática formadora de anticuerpos, como la inhibición del receptor de la IL-6 (IL-6R)⁵, también han demostrado gran eficacia en AR. El impacto que otras dianas terapéuticas, más allá de la inhibición de TNF- α , tienen en esta respuesta humoral que media la producción de anticuerpos antiproteínas citrulinadas en la AR está aún por determinar. Es interesante resaltar que, al contrario que las terapias anti-TNF, las dianas terapéuticas relacionadas con linfocito B (anti-CD20, anti-IL-6R o CTL4lg)^{92,93} no han demostrado ninguna utilidad en estas otras enfermedades «seronegativas», por lo que al menos, en parte, su eficacia en pacientes con AR podría ser atribuida a una regulación de la respuesta humoral alterada.

Conclusiones

Es posible que futuros estudios demuestren que la inducción precoz de remisión en AR nos pueda ayudar al posterior espaciamiento e incluso la suspensión de las terapias biológicas manteniendo la remisión y haciéndolas más coste efectivas de lo que ahora son. Mientras que, aun no siendo preciso el uso de biológicos en todos los pacientes deberíamos administrarlos precozmente al menos en aquellos pacientes con riesgo de evolucionar peor.

La realidad es que aún estamos lejos de ofrecer estrategias terapéuticas ajustadas a perfiles de pacientes, si bien las terapias se van adaptando cada vez más a las condiciones clínicas y comorbilidades de estos. Aun sin entender el mecanismo fisiopatológico existente entre la capacidad de generar anticuerpos frente a proteínas *a priori* propias y el desarrollo de enfermedad más agresiva, la literatura apoya este factor como determinante en la mala evolución de nuestros pacientes. Como reto está poder entender cómo las diferentes terapias modulan esta respuesta humoral errónea, lo que podría desembocar en un mejor conocimiento de factores asociados a una peor evolución en nuestros pacientes, mejorando la utilización del arsenal terapéutico del que hoy disponemos.

Bibliografía

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
2. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:328-34.
3. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas A, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:732-9.
4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400.
5. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, 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*. 2008;371:987-97.

6. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1826–30.
7. Ramiro S, Van Tubergen AM, Landewé RB. RAPID and FAST4WARD trials: certolizumab pegol for rheumatoid arthritis [review]. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:713–20.
8. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272–83.
9. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7.
10. Resman-Targoff BH, Cicero MP. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals [review]. *Am J Manag Care.* 2010;16(9 Suppl):S249–58.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011;63:573–86.
12. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86.
13. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2 Suppl):S126–35.
14. Schipper LG, Kievit W, Den Broeder AA, Van der Laar MA, Adang EM, Franssen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1320–30.
15. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, Albertsson K, Wallin H, Bratt J, et al. In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:186–91.
16. Landewé RB. The benefits of early treatment in rheumatoid arthritis: confounding by indication, and the issue of timing [review]. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1–5.
17. Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, et al. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59:553–60.
18. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:373–82.
19. Van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after long-term therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol.* 2010;37:2237–46.
20. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, Van der Kooij SM, Han KH, Ronda HK, Kerstens PJ, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039–46.
21. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
22. Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:881–6.
23. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1975–80.
24. Van der Heijde D, Landewé R, Van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1267–70.
25. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:244–57.
26. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis [review]. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100–8.
27. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis [review]. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3 Suppl 59):S18–27.
28. GUIPCAR 2011 [Marzo 2011]. Disponible en: www.ser.es
29. Singh JA. Cyanoacrylate microbial sealants for skin preparation prior to surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;4:CD007848. DOI: 10.1002/14651858.
30. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekeczek Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol.* 2010;37:1582–8.
31. Van Venrooij WJ, Van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:391–8.
32. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1090–5.
33. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914–21.
34. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, De la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:419–24.
35. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:767–75.
36. Snir O, Widhe M, Hermansson M, Von Spee C, Lindberg J, Hensen S, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:44–52.
37. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, Van Venrooij WJ, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3485–94.
38. Morgan AW, Thomson W, Martin SG. Yorkshire Early Arthritis Register Consortium, Carter AM; UK Rheumatoid Arthritis Genetics Consortium. Reevaluation of the interaction between HLA-DRB1 shared epitope alleles, PTPN22, and smoking in determining susceptibility to autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2565–76.
39. Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EAM, Ioan-Facsinay A, Drijfhout JW, Van Tol MJ. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3799–808.
40. Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH, Van de Putte LBA, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998;101:273–81.
41. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:870–4.
42. Senshu T, Akiyama K, Ishigami A, Nomura Studies on specificity of peptidylarginine deiminase reactions using an immunochemical probe that recognizes an enzymatically deaminated partial sequence of mouse keratin K1. *J Dermatol Sci.* 1999;21:113–26.
43. Moscarello MA, Wood DD, Ackerley C, Boulias C. Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature. *J Clin Invest.* 1994;94:146–54.
44. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol.* 1996;40:18–24.
45. Wright PW, Bolling LC, Calvert ME, Sarmiento OF, Berkeley EV, Shea MC, et al. ePAD, an oocyte and early embryo-abundant peptidylarginine deiminase-like protein that localizes to egg cytoplasmic sheets. *Dev Biol.* 2003;256:73–88.
46. Asaga H, Yamada M, Senshu T. Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;243:641–6.
47. Mizoguchi M, Manabe M, Kawamura Y, Kondo Y, Ishidoh K, Kominami E, et al. Deimination of 70-kD nuclear protein during epidermal apoptotic events in vitro. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:1303–9.
48. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, Lee YH, Perlin JR, Leonelli L, et al. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylimination. *Science.* 2004;306:279–83.
49. Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW, Erdjument-Bromage H, Hagiwara T, Yamada M, et al. Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell.* 2004;118:545–53.
50. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34:395–402.
51. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Human B cell tolerance and its failure in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1062:116–26.
52. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science.* 2003;301:1374–7.
53. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 2005;201:1659–67.
54. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med.* 1991;173:487–9.
55. Rantapää-Dahlqvist S, De Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741–9.

56. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* 1964;23:302–5.
57. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1979;2:97–9.
58. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The anti-perinuclear factor and the so-called anti-keratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1995;95:2672–9.
59. Senshu T, Serre G. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific anti-flaggrin autoantibodies are deaminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol.* 2001;166:4177–84.
60. López-Longo FJ, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Estecha A, Balsera M, Plaza R, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide versus anti-Sa antibodies in diagnosis of rheumatoid arthritis in an outpatient clinic for connective tissue disease and spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:1476–81.
61. Anzilotti C, Pratesi F, Tommasi C, Migliorini P. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9:158–60.
62. Gyorgy B, Toth E, Tarcsa E, Falus A, Buzas EI. Citrullination: a posttranslational modification in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38:1662–77.
63. Ishigami A, Maruyama N. Importance of research on peptidylarginine deiminase and citrullinated proteins in age-related disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; Suppl 1:S53–8.
64. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, Van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R142–50.
65. Rodríguez-Mahou M, López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, Estecha A, García-Segovia A. Association of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-Sa/citrullinated vimentin autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:657–61.
66. Nogueira L, Sebbag M, Vincent C, Arnaud M, Fournie B, Cantagrel A, et al. Performance of two ELISAs for anti-flaggrin autoantibodies, using either affinity purified or deaminated recombinant human flaggrin, in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:882–7.
67. Vincent C, Nogueira L, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Arnaud M, Letourneur O, et al. Detection of antibodies to deaminated recombinant rat flaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2051–8.
68. Snir O, Widhe M, Hermansson M, Von Spee C, Lindberg J, Henson S, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2010;62:44–52.
69. Kinloch A, Tatzler V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated α -enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1421–9.
70. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, Kalden JR, Holmdahl R. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2005;35:1643–52.
71. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. Prevalence and significance of isotypes of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1049–51.
72. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R303–8.
73. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, Van der Helm-van Mil AH, Jol-van der Zijde CM, Van Tol MJ, Drijfhout JW, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2913–8.
74. De Pablo P, Chappelle ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:218–24.
75. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1128–23.
76. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Moratti R, Montecucco C. Predictive value of antibodies to citrullinated peptides and rheumatoid factors in anti-TNF-alpha treated patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109:287–95.
77. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc γ receptor. *Arthritis Rheum.* 2011;63:53–62.
78. Maciejewska Rodrigues H, Jüngel A, Gay RE, Gay S. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Mol Immunol.* 2009;47:12–8.
79. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:987–94.
80. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Roodman CD, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1333–7.
81. Vsaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis [revisión]. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1114–21.
82. Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffaeiner B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27:193–200, doi: 10.1017/S0266462311000195. Epub 2011 Jul 8.
83. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1949–56.
84. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, Palazzo E, Dieudé P, Grootenboer-Mignot S, et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009;76:248–53.
85. Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:35–9.
86. Cuchacovich M, Catalan D, Wainstein E, Gatica H, Soto L, Aravena O, et al. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:1067–73.
87. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol.* 2007;34:1670–3.
88. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:69–74.
89. Heiberg MS, Nordvåg BY, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2506–12.
90. Isaacs JD. Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future [review]. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1461–8.
91. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1108–10.
92. Baeten D, Kruithof E, Breban M, Tak PP. Spondylarthritis in the absence of B lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2008;58:730–3.
93. Henes JC, Horger M, Guenaydin I, Kanz L, Koetter I. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2217–8.