

REVISIÓN

Biología y biotecnología farmacéutica: una perspectiva integral en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide

Biotechnology and pharmaceutical biotechnology:

a comprehensive perspective in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Ametller, Leiza^{1*}; Carromba, Martina¹; Genovesio, Paula¹; Louge, Delfina¹; Sobré, Olivia¹; Sterin Prynck, Aída Edith¹

¹Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Sterin Prynck, Aída Edith. Potosí 4234, C1199ACL. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta las articulaciones debido al ataque erróneo del sistema inmunológico. Factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales influyen en su desarrollo, por lo cual es crucial su comprensión para mejorar los tratamientos. **Materiales y métodos:** Se revisó literatura en PubMed, Scielo y Google Scholar entre 2010 y 2023 usando palabras clave como “*rheumatoid arthritis*”, “*early diagnosis*” y otras, considerando publicaciones en inglés y español. **Resultados:** El diagnóstico incluye autoanticuerpos, marcadores inflamatorios e imágenes radiográficas, ecográficas y de resonancia magnética. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides controlan los síntomas, mientras que los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) han transformado la terapia. La inteligencia artificial (IA), mediante análisis de datos ómicos y clínicos, optimiza el manejo de la AR. **Discusión:** Las nuevas terapias y biomarcadores han mejorado el manejo clínico de la AR. El objetivo es desarrollar tratamientos curativos y preventivos que transformen la AR en una enfermedad manejable.

Palabras clave: arthritis, rheumatoid, physiopathology, prevalence, early diagnosis, early medical intervention, antirheumatic agents, drug monitoring, artificial intelligence.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that affects the joints due to an erroneous attack by the immune system. RA development is influenced by genetic, hormonal, immunological and environmental factors, whose understanding is crucial to improve treatments. **Materials and Methods:** Reports published in PubMed, Scielo and Google Scholar between 2010-2023 were reviewed, using keywords such as “*rheumatoid arthritis*” and “*early diagnosis*”, and others, considering publications in English and Spanish. **Results:** RA is diagnosed through autoantibodies, inflammatory markers and radiographic, ultrasound and magnetic resonance images. Symptoms are controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, while therapy has been transformed by disease-modifying antirheumatic drugs. RA management can be optimized using artificial intelligence, through analysis of omic and clinical data. **Discussion:** The clinical management of RA has been improved by new therapies and biomarkers. The goal is to develop curative and preventative treatments that transform RA into a manageable disease.

Key words: arthritis, rheumatoid, physiopathology, prevalence, early diagnosis, early medical intervention, antirheumatic agents, drug monitoring, artificial intelligence.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que provoca discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, muerte prematura y costos socioeconómicos. Aunque la causa y el pronóstico son desconocidos, los avances en la comprensión de su origen han llevado al desarrollo de nuevas terapias con mejores resultados. La estrategia de tratamiento actual consiste en iniciar una terapia agresiva poco después del diagnóstico y ajustarla según la evaluación de la actividad de la enfermedad, con el objetivo de lograr la remisión clínica¹.

La prevalencia mundial de la AR oscila entre el 0,5 y 1,0% entre la población adulta, y su incidencia anual estimada es de 19 casos por cada 100.000 habitantes en Argentina. La AR puede presentarse en cualquier época de la vida, con picos de incidencia entre los 30 y 60 años, particularmente en el sexo femenino².

Al igual que muchas enfermedades autoinmunes, la causa de la AR involucra diversos factores genéticos y ambientales. Variantes de los genes HLA-DRB1 y HLA-DR4 se asocian a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. No obstante, se ha identificado un fenómeno conocido como el "epítipo compartido", donde ciertos alelos de estos genes están asociados también con otras enfermedades autoinmunes. Asimismo, la interacción compleja con factores ambientales, el hábito tabáquico o las infecciones virales/bacterianas contribuyen al desarrollo de la AR, especialmente en individuos genéticamente predispuestos³.

Es importante destacar que la investigación en este campo está en constante evolución, y que se realizan esfuerzos continuos para comprender mejor los mecanismos subya-

centes de la enfermedad³.

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa de los avances en el enfoque y manejo integral de la artritis reumatoidea que incluyeron aportes biotecnológicos.

Materiales y métodos

Se efectuó una revisión de la literatura buscando artículos científicos sobre diagnóstico, tratamiento, productos biofarmacéuticos, bioterapias y/o biomarcadores aprobados o en instancias clínicas, destinados a AR. La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave: I) *arthritis rheumatoid*, II) *physiopathology*, III) *prevalence*, IV) *early diagnosis*, V) *early medical intervention*, VI) *antirheumatic agents*, VII) *drug monitoring*, VIII) *artificial intelligence*. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE, Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs BVS y en Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: i) solo artículos en idioma inglés o español, ii) publicados entre 1 de enero de 2010 y 30 de junio de 2023, iii) que se tratara de una revisión sistemática o de un artículo original de interés que cubriera alguno de los aportes mencionados de la biotecnología, tanto investigaciones de ciencias básicas como estudios de intervención o clínicos.

Después de seleccionar los artículos definitivos, se describieron sus hallazgos más importantes de forma cualitativa. Finalmente, se analizaron 50 artículos científicos, de los que se describen hallazgos correspondientes a 16.

Resultados

Patogénesis

La AR es una enfermedad autoinmune que se asocia con

Tabla I. Variables de clasificación de AR revisadas por ACR/EULAR (2010).

Afectación articular	Score
1 articulación grande	0
2 a 10 articulaciones grandes	1
1 a 3 articulaciones pequeñas	2
4 a 10 articulaciones pequeñas	3
>10 articulaciones, incluida al menos una articulación pequeña	5
Serología	
FR negativo y anti-CCP negativo	0
FR positivo bajo o anti-CCP positivo bajo	2
FR positivo alto o anti-CCP positiva alta	3
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal o VSG anormal	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

► La tabla muestra los criterios de clasificación de la AR según el ACR/EULAR 2010 para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Otorga un puntaje total indicativo de la probabilidad de la enfermedad.

la presencia de autoanticuerpos, particularmente el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (*anti-citrullinated protein antibodies*, ACPA, por sus siglas en inglés) cuyo rol patogénico podría explicarse por la formación de inmunocomplejos que activan el sistema del complemento e inducen la liberación de factores quimiotácticos, como C3a y C5a, que permiten el reclutamiento de células inmunes produciendo una respuesta inflamatoria local en el nivel articular y, posteriormente, sistémica⁵.

Este proceso inflamatorio está mediado por citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- α , TNF- α , por sus siglas en inglés; interleuquina-1 (IL-1); interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-12 (IL-12)) que actúan como inductoras de la destrucción de las articulaciones, promotoras de la formación de *pannus* (capa de tejido fibrovascular o granular anormal) y son las culpables de las manifestaciones extrareumáticas que causan daño multiorgánico generalizado en el cuerpo⁶. La autotolerancia y la prevención de la autoinmunidad tienden a verse comprometidas a medida que avanza la enfermedad debido a una disminución de las células T reguladoras. Dado que las células T CD4+ inducen inflamación neutrofílica mediante la producción de interleuquina-17 (IL-17), interleuquina-21 (IL-21) e interleuquina-22 (IL-22), resulta crucial reconocer que tienen una inmensa importancia en el control de la autoinmunidad⁷. El curso de la enfermedad también está caracterizado por un aumento del receptor nuclear huérfano, relacionado con el receptor del ácido retinoico (ROR-c por sus siglas en inglés), y una disminución de la expresión de FOXP3 debido al factor de crecimiento transformante- β y al transductor de señal y activador de la transcripción (STAT-3), que dependen de la liberación de citoquinas, como IL-16 e IL-21. En cambio, cuando no hay una afección inflamatoria, las células T reguladoras inhi-

ben ROR-c y FOXP3, lo que, en última instancia, conduce a una disminución en la expresión de IL-17 e IL-21⁵.

Criterios de clasificación

El Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR, por sus siglas en inglés) publicaron en 2010 nuevos criterios de clasificación para la AR que mejoran la evaluación de los procesos de corta evolución permitiendo establecer un tratamiento precoz⁸. Estos nuevos criterios se aplican a una población determinada con las siguientes características: Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica, es decir, al menos 1 articulación inflamada y, además, que dicha sinovitis no se pueda explicar por otra enfermedad. Tener una puntuación igual o superior a 6, según el sistema de puntuación presentado en la Tabla I, que tiene en cuenta los siguientes parámetros: la afectación articular (distribución y cuantificación); la serología (FR y/o anti-CCP y de los reactantes de fase aguda); la duración: debe ser igual o superior a 6 semanas.

Diagnóstico

Si bien la positividad de FR y de anticuerpos anti-CCPP es indicativa de la respuesta autoinmune asociada a la AR, es necesario determinar los niveles de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), junto con investigaciones radiográficas complementarias y el análisis del líquido sinovial⁵ (Tabla I).

Cabe destacar que, si bien los niveles elevados de FR pueden ser indicativos de la respuesta autoinmune asocia-

Tabla II. Diferencias entre los distintos tipos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs, por sus siglas en inglés).

csDMARD	tsDMARD	bDMARD Producidos por técnicas biotecnológicas
Metotrexato, hidroxicloroquina y sulfadiazina	Inhibidores de pan-JAK y JAK1/2	Inhibidores de TNF- α , inhibidores del receptor TNFR, inhibidores de IL-6, inhibidores del receptor IL-6R, anticuerpos agotadores de células B e inhibidores de moléculas coestimuladoras
Su mecanismo de acción es menos específico. Son los más antiguos y ampliamente utilizados.	Se desarrollaron específicamente para apuntar a un paso clave en la inducción de respuestas inflamatorias mediada por citoquinas.	Son anticuerpos monoclonales y construcciones de receptores genéticamente modificados, diseñados específicamente para atacar mediadores moleculares clave del proceso inflamatorio.
Productos químicos sintéticos	Productos químicos sintéticos	Proteínas recombinantes (biofármacos)

► En la tabla, se muestra un breve resumen con las características principales de los distintos tipos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs, por sus siglas en inglés). Se ilustran drogas pertenecientes al grupo, mecanismo de acción y naturaleza de las drogas.

Tabla III. Comparación entre distintos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) [*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs, por sus siglas en inglés] biológicos inhibidores del TNF.

Anticuerpos monoclonales y agentes bloqueadores biológicos	Mecanismo de acción	Vida media	Vía de administración y frecuencia	Acción sobre el paciente.
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico humano, derivado de ratón, que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF- α .	8 a 10 días	Endovenosa cada 4 a 8 semanas	En terapia combinada con MTX, se observan mejores beneficios físicos, radiológicos y funcionales en comparación con los que tomaron MTX solo.
Etanercept	Es un agente bloqueador de TNF- α , obtenido mediante la fusión de IgG1 y el receptor de 75 kD de TNF- α . Produce la inhibición competitiva de la unión del TNF- α al TNFR (receptor de TNF- α) de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF- α , volviéndolo biológicamente inactivo.	3,5 a 5,5 días	Subcutánea 2 veces por semana	Se pudo reemplazar la terapia con sulfasalazina sola por etanercept o la combinación de ambos por una mayor eficacia del producto biológico.
Adalimumab	Es un anticuerpo monoclonal humano recombinante. Se une específicamente al TNF- α (factor de necrosis tumoral) inhibiendo su efecto proinflamatorio.	2 semanas aprox.	Subcutánea, en semanas alternas	La terapia con adalimumab-MTX mostró mejores resultados en cuanto a eficacia y reducción de la progresión radiológica de la enfermedad en comparación con MTX solo. Su administración cada dos semanas demostró ser más eficaz y bien tolerada a largo plazo.
Golimumab	Es un anticuerpo monoclonal inmunomodulador humano mediante tecnología de DNA recombinante, capaz de unirse al TNF- α libre o unido a membrana.	12 \pm 3 días en sujetos sanos	Subcutánea cada 4 semanas	Se observó la reducción de la enfermedad con dosis de 100 mg de golimumab en comparación con 50 mg y el grupo de placebo, sin presentar efectos adversos malignos. Se traduce en una mejora del 57-60%.

da a la AR, no constituyen un marcador específico de esta enfermedad, ya que pueden estar presentes en diferentes condiciones, por lo que se utilizan en conjunto con los otros marcadores mencionados. Los anticuerpos anti-CCP son más específicos, por eso, su detección ayuda a confirmar el diagnóstico, además de estar asociados a una mala evolución de la enfermedad.

Tratamiento

Anteriormente, las opciones terapéuticas estaban limitadas, y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), junto con los glucocorticoides, constituían la columna vertebral del tratamiento. Luego, a finales del siglo XX, aparecieron los fármacos antirreumáticos modificadores de la en-

fermedad (FAME) [*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs, por sus siglas en inglés], que trajeron uno de los cambios más significativos en el panorama terapéutico de la enfermedad⁹.

Los AINE se utilizan en la respuesta de fase aguda, por su acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria¹⁰. Los FAME son agentes farmacológicos que se utilizan para promover la remisión de la AR, ya que suprimen la actividad autoinmune y retrasan y/o previenen la degeneración de las articulaciones. Asimismo, abarcan una gama más amplia en términos de origen y mecanismos de acción, por eso, se clasifican como sintéticos convencionales, biológicos y sintéticos dirigidos (Tabla II)¹¹.

Con la aparición de estos agentes farmacológicos, las op-

ciones de tratamiento para AR han cambiado. Actualmente, las recomendaciones de ACR y EULAR se basan en un abordaje de la enfermedad desde dos perspectivas: el tratamiento sintomático y el manejo modificador de la enfermedad¹¹.

El tratamiento sintomático utiliza principalmente AINE y glucocorticoides. Ambos grupos generan una buena respuesta, aunque los glucocorticoides tienen mayor potencia y eficacia debido al mecanismo de acción¹¹. En cuanto al perfil de seguridad, si bien ambos generan efectos adversos, los AINE suelen presentar una menor incidencia de efectos secundarios en comparación con los glucocorticoides. Debido a que los glucocorticoides generan efectos adversos graves a largo plazo, en caso de elegir esta terapia, se recomienda hacer tratamientos cortos que no sean interrumpidos abruptamente¹¹.

La remisión de la enfermedad se realiza con FAME. Puesto que las citoquinas desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la AR, lo más importante en el aspecto terapéutico es restringir mediadores inflamatorios⁵. En pacientes con AR recién diagnosticada, se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible con un FAME convencional, preferentemente el metotrexato, que es el más estudiado y económico. En caso de que el tratamiento de primera línea no se tolere bien o sea ineficaz, se recomienda sustituir la terapia con FAME sintéticos dirigidos o biológicos¹¹. Estos últimos, suelen ser los más efectivos, pero también más caros y con mayor riesgo de infecciones u otras complicaciones¹². Por esa razón, se reservan para los casos de AR moderada a grave que no responden a los FAME convencionales¹³.

Dentro de los FAME biológicos, los más destacables son los inhibidores de TNF- α , y el Infliximab, el que mostró ma-

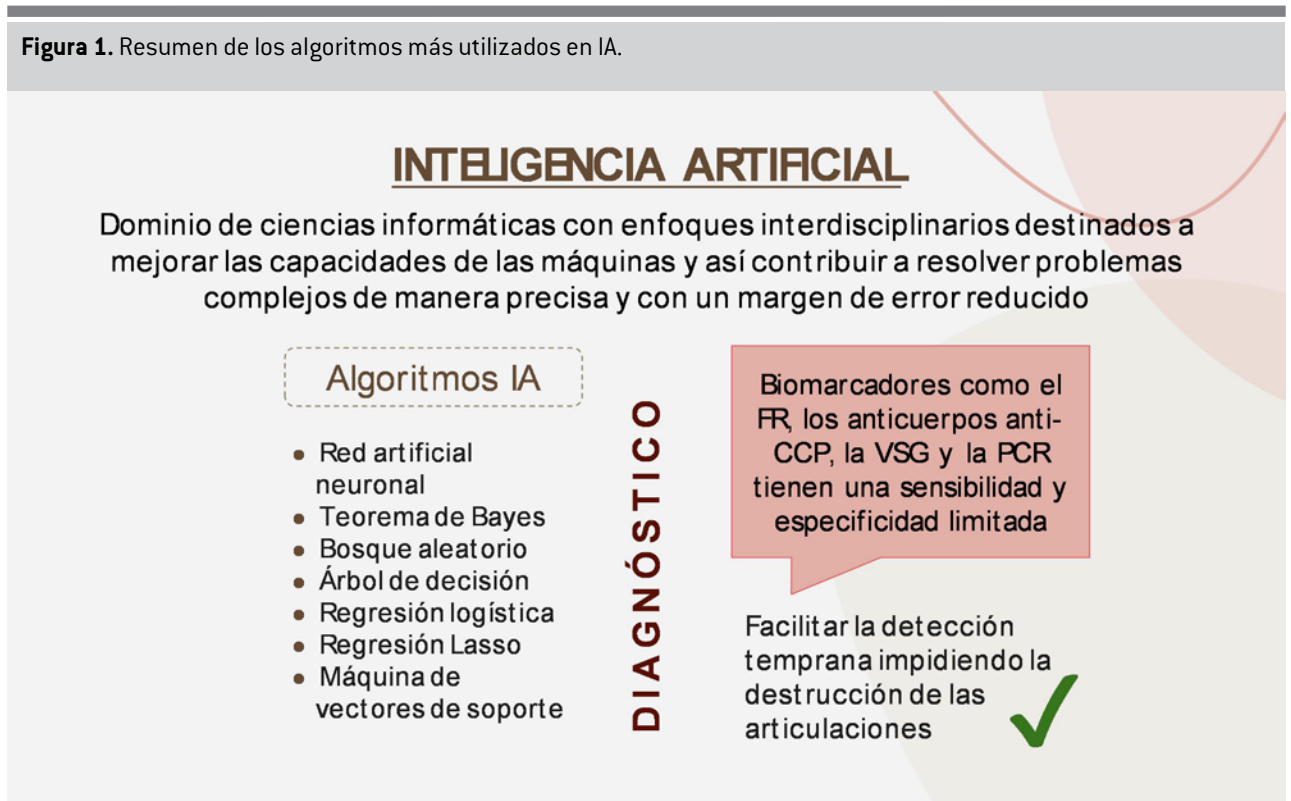
yor afinidad [Tabla III]⁵. Sin embargo, como se mencionó previamente, hay otras interleuquinas involucradas en la fisiopatología que pueden ser un posible blanco terapéutico, por ejemplo, anakinra, antagonista competitivo de IL-1, que desempeña un papel fundamental en el aumento del bloqueo de los receptores de IL-1 y en el modelado de la progresión de la enfermedad⁵.

El tratamiento de AR se encuentra en constante cambio gracias al estudio continuo de la fisiopatología de la enfermedad. En la actualidad, se siguen desarrollando posibles agentes farmacológicos, principalmente, FAME biológicos y FAME sintéticamente dirigidos (*targeted synthetic DMARD*, *tsDMARD*, por sus siglas en inglés) a nuevos objetivos moleculares. La identificación de biomarcadores de respuesta al tratamiento es clave para optimizar la respuesta terapéutica y superar el enfoque de prueba y error.

Una forma innovadora, pero todavía en estudio, de optimizar estas terapias es la monitorización terapéutica de drogas (MTD) (*therapeutic drug monitoring*, TMD, por sus siglas en inglés). Esta herramienta consiste en medir la concentración sanguínea de un biofármaco en un tiempo determinado y evaluar el cumplimiento de un rango terapéutico definido; de esta manera, sirve para relacionar la dosis administrada con el efecto terapéutico esperado¹⁴.

La relación entre la concentración sanguínea de biofármacos y el resultado del tratamiento se ha descrito en estudios observacionales prospectivos y análisis retrospectivos de ensayos clínicos controlados, aleatorizados. La duración del estudio es generalmente de hasta 1 año, y los resultados del tratamiento varían ampliamente. Se observó que, en el orden poblacional, las concentraciones sanguíneas más

Figura 1. Resumen de los algoritmos más utilizados en IA.



altas de biofármacos se correlacionaron con un mejor resultado del tratamiento y/o una menor actividad de la enfermedad. La evidencia es más sólida para los antagonistas o inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) en AR (con adalimumab/infliximab/etanercept) y en espondiloartritis axial (axSpA) (con adalimumab/etanercept/golimumab)¹⁵.

Aunque la TDM se ha mostrado prometedora como estrategia potencial para optimizar o personalizar el tratamiento, aún persisten varios desafíos y controversias en el monitoreo de productos biofarmacéuticos debido a la falta de ensayos clínicos aleatorios que aborden su eficacia; además, los rangos terapéuticos de concentración sanguínea y las concentraciones mínimas efectivas que son esenciales para guiar la TDM en la práctica diaria siguen en gran medida sin definir¹⁵.

Avances en el uso de la inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) es un dominio de ciencias informáticas con enfoques interdisciplinarios, destinados a mejorar las capacidades de las máquinas y así contribuir a resolver problemas complejos de manera precisa y con un margen de error reducido. Para ello, combina procesos mediante el reconocimiento de patrones de datos a través de algoritmos, en estructuras de capas como redes neuronales, desarrollando herramientas tanto para la detección temprana de la AR como para monitorear la respuesta al tratamiento¹⁶ (Figura 1).

Dado que los biomarcadores actualmente utilizados tienen una sensibilidad y especificidad limitada, el análisis mediante el uso de estos algoritmos (Figura 1) facilitaría la detección temprana impidiendo la destrucción de las articu-

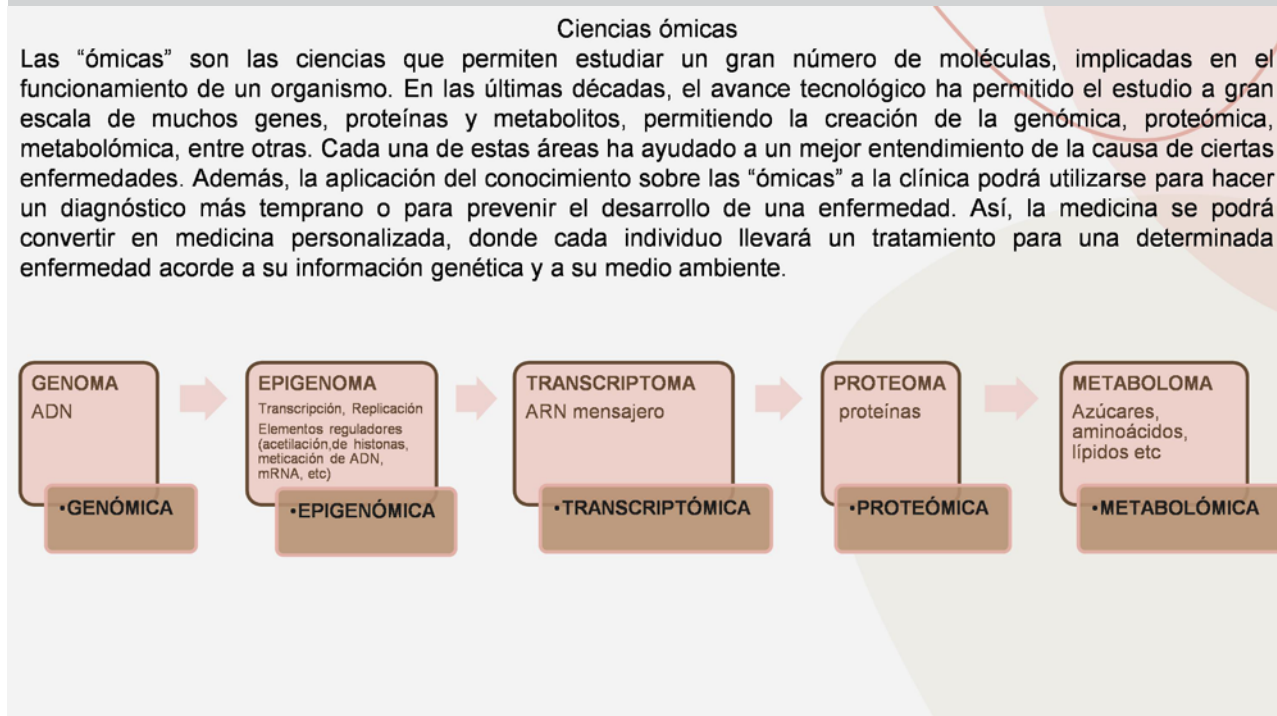
laciones y, por ende, obteniendo mejores resultados¹⁶.

Para el monitoreo de la respuesta al tratamiento, se puede utilizar la medicina personalizada, que se basa en el perfil biológico de cada paciente y permite reducir los errores de tratamiento al utilizar variables simples (sexo y edad) y datos complejos (proteómica, transcriptómica y farmacogenómica)¹⁶ (Figura 2).

Se ha demostrado que los algoritmos de aprendizaje automático (AA) (*Machine Learning*, ML, por sus siglas en inglés) pueden predecir la respuesta al metotrexato utilizando datos demográficos, clínicos, antecedentes médicos y resultados de laboratorio. Por un lado, la utilización de datos "ómicos", resultó más beneficiosa para predecir la respuesta a los FAME biológicos -de segunda o tercera línea- que para predecir la respuesta al metotrexato, pero se creó un modelo de bosque aleatorio que, utilizando datos del microbioma intestinal, podría identificar los respondedores de metotrexato. Por otro lado, un algoritmo de máquina de vectores de soporte reconoció a los pacientes que respondieron a infliximab, utilizando datos genómicos. Además, para evaluar la respuesta al tratamiento, mediante datos de imágenes, se desarrolló un sistema de puntuación basado en la gravedad de la sinovitis, tenosinovitis y enteritis en imágenes de ultrasonido en pacientes con AR y espondiloartritis¹⁶.

Para el monitoreo del curso de la enfermedad y el pronóstico, pueden usarse otras herramientas como, por ejemplo, la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones, que es una de las medidas de gravedad más utilizadas en la AR y puede calcularse en función de varios marcadores inflamatorios (VSG o PCR) mediante una red neuronal profunda adaptativa. Asimismo, el índice de actividad de la

Figura 2. Descripción de parte de las ciencias ómicas.



enfermedad clínica, que es otro sistema de puntuación que solo utiliza datos clínicos, también se puede calcular más rápidamente mediante un modelo utilizando redes neuronales para predecir la actividad de la enfermedad¹⁶.

Se sabe que la AR está asociada con una amplia gama de comorbilidades, por eso, cabe destacar que los clasificadores de ML superaron la puntuación clásica de riesgo de enfermedad cardiovascular (incluidos biomarcadores sanguíneos de laboratorio e imágenes de ultrasonido). A su vez, en cuanto a las complicaciones musculoesqueléticas, los factores de riesgo de pérdida ósea (como la pérdida ósea del cuello femoral, índice de masa corporal y niveles séricos de vitamina D) fueron identificados utilizando regresión logística convencional, regresión Lasso y métodos de bosque aleatorio. En última instancia, mediante dispositivos portátiles se puede hacer un seguimiento de los brotes (inflamación aguda) que pueden experimentar los pacientes con AR y que se asocian a la progresión de la enfermedad y peores resultados. Su seguimiento con el desarrollo de un modelo de Bayes, que utiliza información de actividad física, a partir de un reloj para la detección de brotes, mostró una sensibilidad del 95,7% y una especificidad del 96,7%, lo que lo hace potencialmente confiable para su monitoreo¹⁶.

La IA también puede contribuir con el desarrollo de nuevos fármacos mediante modelos de AA [ML] que proponen tratamientos potenciales, a partir de la inspección de perfiles de expresión de pacientes tratados con un fármaco eficaz y la presentación de objetivos que darían como resultado perfiles de expresión similares. Para poder encontrar dichos objetivos, se utilizaron algoritmos de máquina de vectores de soporte y bosque aleatorio desplazando el flujo de investigación a estudios basados en datos conocidos y analizados anteriormente, y no, en suposiciones e hipótesis¹⁶.

Como todo nuevo método, la aplicación de IA aún tiene sus limitaciones y desafíos técnicos, como la variación entre el conjunto de datos de entrada obtenidos de diferentes entornos sanitarios donde cambia el método de adquisición de datos, la codificación y la población de pacientes¹⁶ (Figura 1).

Discusión

La AR es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, como el FR y los anticuerpos anti-CCP. Estos desencadenan una respuesta inmune que involucra la formación de inmunocomplejos, la activación del sistema del complemento y la liberación de factores quimiotácticos, lo que lleva a una respuesta inflamatoria local en las articulaciones y, eventualmente, a una respuesta sistémica. La comprensión de estos mecanismos es crucial para el desarrollo de tratamientos más efectivos y específicos para abordar la enfermedad.

Se destaca la importancia que tienen el diagnóstico precoz y la aplicación de un tratamiento adecuado en las fases iniciales para tratar de conseguir la remisión de la enfermedad o de evitar la progresión de la misma.

El tratamiento de la AR, que en principio dependía de AINE

y glucocorticoides, ha ido evolucionando con los avances tecnológicos y científicos, hasta incorporar los FAME. El enfoque terapéutico actual aborda tanto el alivio sintomático como la modificación de la enfermedad, para lo cual el metotrexato es una opción de primera línea. Los FAME biológicos, como los inhibidores de TNF- α , son efectivos, aunque comparativamente, más costosos y requieren de un estricto monitoreo del paciente por riesgo de infecciones y otros efectos adversos.

La investigación continua se centra en nuevos agentes y biomarcadores. La TDM es una herramienta innovadora para personalizar el tratamiento, aunque aún persisten varios desafíos y controversias en su implementación. En la actualidad, el tratamiento de la AR busca una aproximación más personalizada y eficaz, a partir del uso de la diversidad de opciones terapéuticas que hay disponibles.

En cuanto a los avances en el uso de la IA, los algoritmos pueden contribuir al diagnóstico de la AR mediante la incorporación de ómicas; imágenes; datos clínicos; sensores; el análisis del fenotipado; la evaluación de la respuesta al tratamiento; el seguimiento del curso de la enfermedad; la determinación del pronóstico y la creación de nuevos fármacos. A pesar de los resultados prometedores logrados por los modelos de IA, estos no están completamente listos para incorporarse a la práctica clínica. Se requieren investigaciones futuras para garantizar el desarrollo de algoritmos confiables y generalizables mientras se busca cuidadosamente cualquier fuente potencial de sesgo o mala conducta.

Los avances en el diagnóstico y tratamiento de la AR aquí descritos se deben en gran parte a la introducción de terapias nuevas y efectivas y a una mejora notable en los resultados clínicos. Existen potenciales terapias biológicas y de biomarcadores clínicos que se sumarán al arsenal terapéutico (temas que se abordarán en otras revisiones). A futuro, esto debería permitir lograr la remisión en un número cada vez mayor de pacientes. Es necesario entender los factores que provocan la pérdida de tolerancia y la inflamación en las articulaciones, buscar maneras de favorecer la resolución inmunológica o equilibrio interno, reparar las articulaciones dañadas y esclarecer los mecanismos detrás de los diferentes trastornos sistémicos que disminuyen la calidad y duración de la vida.

El tratamiento para pacientes con AR debe adaptarse a los perfiles clínicos individuales y, sin duda, los aportes de la biotecnología han permitido en muchos casos mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por esto, es importante estar al tanto de los resultados de nuevas investigaciones que puedan identificar mejores biomarcadores y biofármacos específicos.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristófano por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotechnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 ;365(23):2205–19. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004965>
- FEFARA Federación Farmacéutica; 2023. Día Mundial de la Artritis Reumatoidea. Disponible en: <https://www.fefara.org.ar/12-de-octubre-dia-mundial-de-la-artritis-reumatoidea/>
- Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018 1;97(7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671563/>
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med.* 2023 ;388(6):529–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2103726>
- Patel JP, Konanur Srinivasa NK, Gande A, Anusha M, Dar H, Bajji DB. The Role of Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cureus.* 2023 (1):e33293. <https://doi.org/10.7759/cureus.33293>
- Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2016; 455:161–71. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010>
- Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol.* 2007 (3):281–6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.04.005>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics.* 2021;15:343–52. <https://doi.org/10.2147/btt.s252575>
- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2020;9(4). <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021 Oct 23;10(11). Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10112857>
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73(7):924–39. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- GUIPCAR: guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2001. 230 p.
- Leslie Escobar QF. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Rev médica Clín Las Condes.* 2016;27(5):605–14. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.006>
- Krieckaert C, Hernández-Breijo B, Gehin JE, le Mélédo G, Balsa A, Jani M, et al. Therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal disease: a systematic literature review informing EULAR points to consider. *RMD Open.* 2022 1;8(2):e002216. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002216>
- Momtazmanesh S, Nowroozi A, Rezaei N. Artificial Intelligence in Rheumatoid Arthritis: Current Status and Future Perspectives: A State-of-the-Art Review. *Rheumatol Ther.* 2022;9(5):1249–304. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00475-4>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (mezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.