



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Bases moleculares y aspectos inmunológicos de la Artritis Reumatoide

Clara Vicens Sancho

**Grau de Biologia**

Any acadèmic 2016-17

DNI de l'alumne: 41574395D

Treball tutelat per Sebastián Albertí Serrano (UIB)

Departament de Biologia

|   |       |    |       |    |
|---|-------|----|-------|----|
| S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació | Autor |    | Tutor |    |
|   | Sí    | No | Sí    | No |
|   | x     |    | x     |    |

Paraules clau del treball:

Artritis Reumatoide, autoimmunidad, *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), Metotrexato (MTX), inflamación



## Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multifactorial crónica con una fisiopatología compleja y aún no completamente comprendida. Encontramos numerosos tipos celulares que contribuyen a un proceso destructivo de las articulaciones, generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional, así como numerosos síntomas articulares y extraarticulares. Aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en el origen y progreso de la enfermedad, sin dejar de lado la predisposición genética. El objetivo de esta revisión es hacer una breve descripción de la AR, incluyendo el origen y los principales síntomas, así como la diagnosis. Posteriormente haremos un recorrido por las vías fisiopatológicas más complejas que dan lugar a la enfermedad, describiremos los fármacos utilizados a lo largo de los años y nos centraremos en el tratamiento utilizado actualmente.

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, heterogeneous disease with complex and yet not fully understood pathophysiology. We found numerous cell-types that contribute to a destructive process of the joints, generating different degrees of deformity and functional disability, as well as numerous extra-articular symptoms. Although the cause of the disorder is unknown, autoimmunity plays a major role in the origin and progress of the disease, without neglecting the genetic predisposition. The objective of this review is to give a brief description of RA, including the origin and main symptoms, as well as the diagnosis. Later, we will make a tour of the most complex pathophysiological pathways that give rise to the disease, describe the drugs used over the years and focus on the treatment currently used.

## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introducción .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1. Etiología .....</b>   | <b>6</b>  |
| 1.1 Genética  |           |
| 1.2 Interacción genética-ambiente   |           |
| <b>2. Síntomas .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>3. Diagnóstico .....</b>   | <b>11</b> |
| 3.1 Marcadores serológicos  |           |
| 3.2 Radiología  |           |
| <b>4. Componentes humorales y celulares implicados .....</b>              | <b>12</b> |
| 4.1 Citoquinas  |           |
| 4.2 Linfocitos-T  |           |
| 4.3 Osteoclastos  |           |
| 4.4 Macrófagos  |           |
| 4.5 Linfocitos-B  |           |
| <b>5. Tratamiento .....</b>   | <b>21</b> |
| 5.1 Sales de oro  |           |
| 5.2 D-penicilamina  |           |
| 5.3 Sulfasalazina (SSZ)   |           |
| 5.4 Glucocorticoides (GC)   |           |
| 5.5 Ciclosporina A (CSA)  |           |
| 5.6 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)       |           |
| 5.6.1 Leflunomida (LEF)   |           |
| 5.6.2 Metotrexato (MTX)   |           |
| 5.7 Terapias biológicas modificadores de la enfermedad (FARME biológicos) |           |
| 5.7.1 Anti-TNF  |           |
| 5.7.2 Anti-IL-1   |           |
| 5.7.3 Anti-B  |           |
| 5.7.4 Anti-T  |           |
| 5.7.5 Anti-IL-17  |           |
| 5.8 Visión de futuro  |           |
| <b>Conclusiones .....</b>   | <b>29</b> |

## Abreviaturas

**ABA:** Abatacept

**ACPA:** Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado

**ADA:** Adalimumab

**AINE:** Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides

**ANA:** Anticuerpos Antinucleares

**AR:** Artritis Reumatoide

**APC:** Células Presentadoras de Antígenos

**bDMARDs:** biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

**PCR:** Proteína C Reactiva

**CSA:** Ciclosporina A

**DMARDs:** Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

**EAM:** Extra-articular Manifestations

**ESR:** Tasa de Sedimentación de Eritrocitos

**ETN:** Etanercept

**EULAR:** Liga Europea contra Las Enfermedades Reumáticas

**FARME:** Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

**FDA:** US Food and Drug Administration

**FR:** Factor Reumatoide

**GC:** Glucocorticoides

**GWAS:** Genome-Wide Association Study

**HLA:** Antígeno Leucocitario Humano

**IFX:** Infliximab

**IL:** Interleucinas

**LEF:** Leflunomida

**MHC:** Complejo Mayor de Histocompatibilidad

**MTX:** Metotrexato

**RTX:** Rituximab

**ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno

**SNPs:** Polimorfismos de un Solo Nucleótido

**SSZ:** Sulfasalazina

**Th:** células T helper

**TNF:** Factor de Necrosis Tumoral

**Treg:** Linfocitos T reguladores

## Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio que afecta a las articulaciones, principalmente a las extremidades. Se caracteriza por una inflamación en la membrana sinovial de las articulaciones que conlleva a una destrucción del cartílago, incluso del hueso, provocada por una respuesta autoinmunitaria (Abbas *et al.*, 1995). En la mayoría de casos el curso es progresivo y conduce al daño articular irreversible, generando la incapacidad funcional de los pacientes y en consecuencia, un deterioro de la calidad de vida (Molina *et al.*, 2010).

La fisiopatología de la AR involucra numerosos tipos celulares, como linfocitos B activados, linfocitos T, macrófagos y osteoclastos, entre otras células inflamatorias, así como numerosas citoquinas que actúan en cascada, contribuyendo en la destrucción de las articulaciones (Boissier *et al.*, 2012).

A pesar de que la etiología de la enfermedad es incierta, los factores genéticos y/o ambientales parecen desempeñar un papel importante en la activación del sistema inmunológico y sus respuestas inflamatorias. Esta enfermedad se caracteriza por la producción de anticuerpos como el Factor Reumatoide (FR) y anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (ACPA) contra los autoantígenos comunes que se expresan en las articulaciones. (Abbas *et al.*, 1995)

El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, así como evitar la progresión de las lesiones articulares y prevenirlas, en la medida de lo posible. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, el tratamiento para la enfermedad se basa en los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Además de dichos fármacos convencionales, encontramos otros agentes biológicos que en los últimos tiempos han mejorado el transcurso de la AR, demostrando eficacia en cuanto a la inhibición de la pérdida de función, siempre y cuando sean utilizados en combinación con los FARME (Zampeli *et al.*, 2015).

### 1. Etiología

La Sociedad Española de Reumatología estima que la prevalencia de la Artritis Reumatoide en España es del 0,5 %, similar a la de otros países europeos, y es más frecuente en mujeres, con una proporción 3:1 (Grassi *et al.*, 1998). Esta prevalencia aumenta con la edad, de manera que el 80% del total de pacientes inician la enfermedad entre los 35 y los 50 años de edad (Delgado-Vega *et al.*, 2006). En la actualidad, se conoce que la AR afecta a 200.000 personas en España, con 6.500 nuevos pacientes anuales en nuestro país (Sánchez-Ramón *et al.*, 2011).

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida. La historia natural está mal definida, su curso es fluctuante y el pronóstico es prácticamente impredecible (Grassi *et al.*, 1998; Feldmann *et al.*, 1996). No obstante, hay evidencia de una predisposición genética a la enfermedad, junto a algunos desencadenantes ambientales, como las infecciones y la lesión tisular local.

En este sentido, determinados poliformismos génicos podrían alterar los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y la infección o necrosis de los tejidos facilitarían la aparición y activación de los linfocitos autorreactivos, provocando así la lesión tisular (Abbas *et al.*, 1995).

### 1.1 Genética

Se ha observado un fuerte componente génico en estudios de enfermedades autoinmunes. La secuenciación a gran escala y otros análisis están aportando mucha información sobre los genes que pueden estar interviniendo en el desarrollo de trastornos autoinmunes e inflamatorios crónicos. La mayoría de estas enfermedades son rasgos poligénicos complejos, en los que los individuos afectados heredan múltiples polimorfismos génicos que, con ayuda de factores ambientales, contribuyen a la predisposición a la enfermedad.

Algunos de estos polimorfismos se asocian a varias enfermedades autoinmunes, la cual cosa indica que los genes afectan a los mecanismos generales del sistema inmunitario, concretamente a la autotolerancia. De todos los genes que se asocian a la autoinmunidad, las asociaciones más fuertes se encuentran en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Es la única región del genoma que ha demostrado estar asociada con la Artritis Reumatoide (AR) de manera consistente, contribuyendo con aproximadamente el 30% de la susceptibilidad genética a la enfermedad (Delgado-Vega *et al.*, 2006). Luego encontramos otros *loci* responsables de enfermedades concretas, pudiendo afectar a algún órgano o a linfocitos autorreactivos específicos. No obstante, la relación entre varios genes entre sí junto con factores ambientales, sigue siendo motivo de desconocimiento.

Las bases genéticas de la AR se han asentado considerablemente gracias a los hallazgos de la última década respecto a la tecnología del genotipado y otros estudios punteros como la asociación del genoma completo, en inglés *Genome-wide association study* o GWAS (Goulielmos *et al.*, 2016).

Existen diferentes enfoques, utilizando el conocimiento detallado de la variación genética humana, para adaptar los tratamientos a los pacientes. El objetivo principal sería adaptar los tratamientos farmacológicos en función de las variaciones genéticas que pueden afectar el metabolismo de dicho fármaco. Otro objetivo sería elegir un fármaco en función de la posible respuesta del paciente, lo que entenderíamos por medicina personalizada. Sin embargo, cabe señalar que este enfoque de "medicina personalizada" no permite todavía que el tratamiento se adapte a las necesidades de cada individuo, sino que permite agrupar a los pacientes dependiendo de su respuesta a un fármaco en particular antes de iniciar el tratamiento.

Los conocimientos sobre la genética humana evolucionan a la velocidad de la tecnología. Hace unos años parecía increíble el hecho de poder secuenciar el genoma humano entero, debido a su gran tamaño. No obstante, a día de hoy, es factible llevar a cabo una secuenciación individual, cosa que supone un “trampolín” para llevar a cabo estudios genéticos de gran envergadura. Dichos avances tecnológicos llevan implícito un crecimiento exponencial de la información en el campo de la genética humana, y entre los principales temas de estudio encontramos enfermedades autoinmunes como la AR (Goulielmos *et al.*, 2016).

Gracias a diseños de estudio GWAS, se descubrieron nuevos *loci* de susceptibilidad para la AR, lo que sugiere que recae una gran responsabilidad en la genética con respecto a la enfermedad. Según Mateen *et al.*, los factores genéticos tienen una contribución del 50-60% en el desarrollo de la enfermedad y muchos de estos *loci* asociados con el riesgo de la AR se encuentran en una de las principales vías biológicas relacionadas con la activación de células T. Tanto la susceptibilidad como la gravedad de la AR está ligada a las diferencias en los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA): al haplotipo HLA-DR4 y, en menor medida al HLA-DR1 y al HLA-DRW1D, presentes en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. En todos estos alelos se observan secuencias de aminoácidos prácticamente idénticas, localizados en las hendiduras de unión a los péptidos de las moléculas del HLA o en su proximidad, lo que sugiere que influyen en la presentación de antígenos o en el reconocimiento de las células T.

Recientemente, se ha centrado un gran interés en dichos *loci*, principalmente porque las moléculas de clase II del MHC están relacionadas con la selección y activación de las células T CD4 + (Abbas *et al.*, 1995). Concretamente los genes de HLA-DR1, presentes en el cromosoma 6, influyen en una serie de procesos inmunológicos, entre ellos la producción de TNF (Zampeli *et al.*, 2015; Delgado-Vega *et al.*, 2006).

### 1.2 Interacción genética-ambiente (G x E)

Se ha sospechado durante mucho tiempo que los factores genéticos y ambientales trabajan juntos para el desarrollo de la enfermedad. La discordancia en el desarrollo de la enfermedad reumatoide entre gemelos idénticos sugiere que los factores no genéticos son también importantes (Feldmann *et al.*, 1996), entre ellos la dieta, la exposición a toxinas o incluso el estatus socio-económico.

Muchos factores ambientales se han asociado con la AR, pero sólo el tabaquismo ha mostrado evidencias significativas de interacción con ciertos genes. Los primeros estudios sobre la interacción G x E mostraban que el riesgo de padecer la enfermedad estaba fuertemente influenciada por el tabaquismo (Goulielmos *et al.*, 2016).

Posteriormente, estudios específicos que examinaron el impacto del tabaquismo en función de la intensidad, la duración o el cese, corroboraron que fumar incrementa también el desarrollo de la enfermedad, basándose en la interacción significativa entre un polimorfismo del gen GSTT1 y el tabaquismo intensivo (Goulielmos *et al.*, 2016). Destacar que los hallazgos más recientes muestran que el tabaquismo se asocia con la presencia de los tres autoanticuerpos asociados a la AR (FR, ACPA y anti-CarP) (Zampeli *et al.*, 2015).

Por otro lado, varios microorganismos, entre los que se encuentran *Porphyromonas gingivalis* (Boissier *et al.*, 2012) han sido implicados en el desarrollo de la AR. Una posible hipótesis es que estos microorganismos desencadenan el desarrollo de la enfermedad en individuos que portan factores de susceptibilidad genética. No obstante, sigue siendo un tema controvertido.

En conclusión, como ya se ha dicho, tanto la etiología como el momento y el lugar en el que se inicia la autoinmunidad relacionada con la AR actualmente no se conoce. Una mejor comprensión de los pasos iniciales en el desarrollo de la enfermedad proporcionaría un conocimiento encaminado a nuevas estrategias para prevenir su aparición (Demourelle *et al.*, 2014).

Hay evidencias de que la autoinmunidad y la inflamación sistémica relacionada con la AR comienzan mucho antes de que se produce la inflamación articular evidente. Los datos sugieren que la autoinmunidad relacionada con la AR podría iniciarse en algún lugar muchos años antes del inicio de los síntomas articulares típicos. No obstante, se necesitan más investigaciones para determinar dónde y cuándo comienza la AR, incluyendo estudios pre-clínicos, que podrían proporcionar información sobre la relación entre la producción de autoanticuerpos relacionados con la enfermedad y la posterior inflamación.

Desafortunadamente, una limitación importante para desarrollar estrategias preventivas eficaces para la AR ha sido el escaso conocimiento de los mecanismos de desarrollo de la enfermedad, concretamente en la identificación de dónde y cuándo comienza la AR. Sin embargo, en los últimos años, ha habido una mayor comprensión de los mecanismos de desarrollo temprano.

Este hallazgo está respaldado por datos de múltiples estudios que evalúan muestras recogidas y almacenadas antes del inicio de los síntomas evidentes de la enfermedad, que mostraban niveles de autoanticuerpos específicos para la AR. Este período de autoinmunidad anterior al desarrollo de la AR se denomina “AR preclínica”, y ha arrojado algo de luz sobre la evolución de la autoinmunidad. Además de dichos anticuerpos, algunos estudios han identificado otras anomalías en marcadores específicos de la inflamación durante el período pre-clínico, como citoquinas circulantes (Demourelle *et al.*, 2014).

## 2. Síntomas

La artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por un daño progresivo e irreversible del tejido sinovial de las articulaciones. La inflamación provocada afecta al tejido sinovial de las articulaciones, provocando diversos síntomas como rigidez matinal, fatiga, dolor, incapacidad funcional e incluso depresión (Vinaccia *et al.*, 2004).

En la enfermedad temprana, es típico el daño en tendones y bursas de cualquier articulación, pero especialmente de las extremidades. Las más comunes son las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas, así como las muñecas y las rodillas. Las manifestaciones articulares incluyen el hinchazón de las articulaciones, sensibilidad a la palpación, rigidez matutina y alteración del movimiento (Grassi *et al.*, 1998). En concreto, la rigidez matutina, que generalmente dura 1h antes de alcanzar la mejoría máxima, es un síntoma típico de la AR. No obstante, al ser un signo subjetivo, es necesario informar al paciente sobre la diferencia entre dolor y rigidez.

Dicha enfermedad, tiene como característica la erosión simétrica de las articulaciones y, aunque todas pueden verse afectadas, hay algunos casos como el de las articulaciones interfalángicas distales, la sacroilíaca y las de la columna lumbar, que no suelen estar involucradas.

Cabe destacar que la manifestación temprana típica de la enfermedad es la inflamación de alguna articulación de la mano, concretamente, la sinovitis que involucra las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y la muñeca. Ésta causa un hinchazón característico con deterioro severo del movimiento, sin evidencias de daño óseo. Las pruebas radiológicas de las articulaciones de las manos en la enfermedad temprana se caracterizan por el hinchazón de los tejidos blandos (Grassi *et al.*, 1998).

A pesar de las manifestaciones articulares mencionadas, la AR es una enfermedad sistémica, a menudo asociada con manifestaciones extraarticulares (EAM, del inglés *Extra-articular manifestations*) (Prete *et al.*, 2011). Dichas manifestaciones, como la fatiga, fiebre, pérdida de peso y malestar, pueden estar asociadas con otros problemas más graves como la presencia de nódulos reumatoides, vasculitis o anomalías hematológicas, que a su vez pueden afectar a nivel del sistema pulmonar, cardiovascular o nervioso (Grassi *et al.*, 1998). Las cifras de frecuencia de las manifestaciones extraarticulares varían mucho en función del grado de actividad de la enfermedad. Los nódulos son el efecto extraarticular más común, presentes hasta en un 30% de pacientes. También cabe destacar la relativa frecuencia de manifestaciones pulmonares, presentes en un 6-10% (Young and Koduri, 2007).

Muchas de estas manifestaciones se relacionan con la AR más activa, por lo que se llevan a cabo tratamientos más agresivos, aunque desafortunadamente, las terapias específicas para paliar los síntomas extraarticulares son insuficientes. En resumen, dichos síntomas están relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad, donde encontramos un deterioro funcional e incluso, la mortalidad.

### 3. Diagnóstico

La diagnosis de la Artritis Reumatoide es relativamente simple cuando se ponen de manifiesto todos los signos que caracterizan la enfermedad. No obstante, puede ser complicado, ya que los síntomas y características clínicas pueden no aparecer a la vez (Vyas *et al.*, 2016). Aunque no existe una prueba específica para confirmar o descartar el diagnóstico de la AR, éste se basa en un serie de anomalías en análisis clínicos simples (Grassi *et al.*, 1998), junto a otras pruebas radiológicas utilizadas para asegurar la diagnosis (Kourilovitch *et al.*, 2014). De esta manera, entendemos el diagnóstico de la RA como una combinación de ambos exámenes.

#### 3.1 Marcadores serológicos

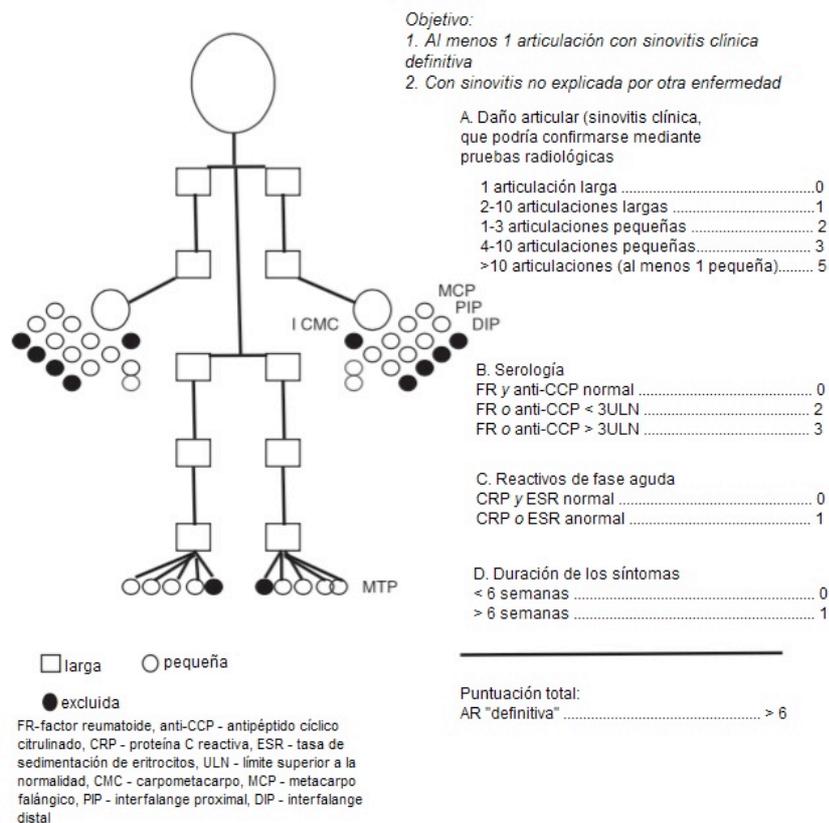
Los marcadores sanguíneos y serológicos tienen ventajas sobre las pruebas radiológicas, ya que pueden ser detectados antes de las primeras manifestaciones físicas. La AR está asociada con la presencia de diferentes autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR), el anticuerpo cíclico citrulinado (ACPA), la proteína C reactiva (PCR), la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) y los anticuerpos antinucleares (ANA). Los estudios de metanálisis revelan una mayor especificidad del ACPA en cuanto a la predicción del desarrollo de la enfermedad, ya que el FR no es exclusivo de ésta (Semerano *et al.*, 2016; Wasserman, 2011; Kumar *et al.*, 2016; Vyas *et al.*, 2016). En el caso de la PCR y la ESR, sus niveles se usan para seguir la actividad de la enfermedad y la respuesta a la medicación, ya que son potenciales marcadores de inflamación (Wasserman, 2011; Kumar *et al.*, 2016).

#### 3.2 Radiología

La Liga Europea contra las enfermedades reumáticas (EULAR, de sus siglas en inglés) recomendó la ecografía, la gammagrafía y la resonancia magnética como pruebas eficaces para el diagnóstico de la enfermedad, poniendo en duda el papel de la radiografía convencional. Su utilidad se ve limitada debido a que las erosiones óseas aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad, imposibilitando el diagnóstico temprano (Kumar *et al.*, 2016; Vyas *et al.*, 2016). Hoy en día, ha cobrado una gran importancia la gammagrafía, ya que permite hacer un análisis exhaustivo de todo el cuerpo, permitiendo evaluar cualquier tipo de inflamación. En cambio, la ecografía, se utiliza en reumatología para la valoración de la posible destrucción de tejidos blandos. Por último, la resonancia magnética se ha convertido en una herramienta crucial para evaluar la respuesta a los medicamentos (Kumar *et al.*, 2016).

Por otro lado, en 2010, la EULAR estableció unos nuevos criterios para el diagnóstico temprano y clasificación de la AR, con el objetivo de prevenir la destrucción ósea y la progresión de la enfermedad (Kourilovitch *et al.*, 2014; Wasserman, 2011; Kumar *et al.*,

2016). Como podemos ver en la *figura 1*, estos criterios incluyen tanto parámetros en referencia a las pruebas radiológicas como a las serológicas, y permiten confirmar la presencia y el grado de la enfermedad.



**Figura 1.** Criterios de clasificación de AR en estadios tempranos (Kourilovitch et al., 2014)

#### 4. Componentes humorales y celulares implicados

El hecho de no tolerar antígenos propios, llamados autógenos, da lugar a respuestas inmunitarias. Dichas reacciones las conocemos como autoinmunidad, y las enfermedades causadas por este fenómeno son las llamadas enfermedades autoinmunes, de las que es un ejemplo la Artritis Reumatoide.

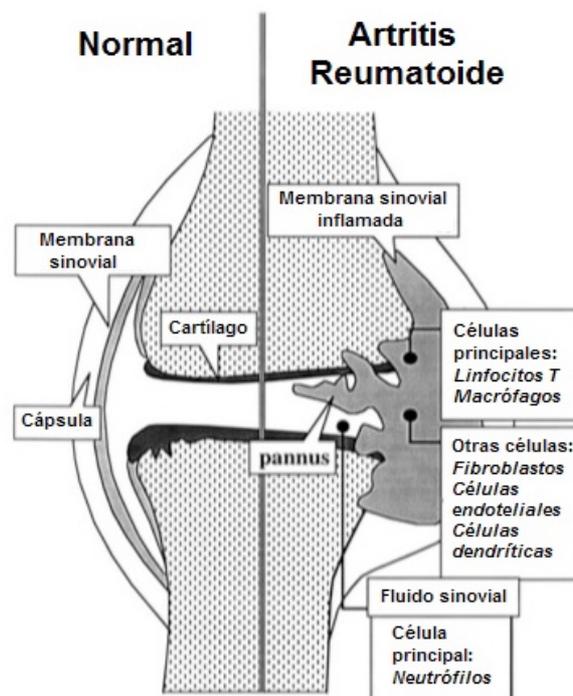
Al identificar genes que puedan asociarse a la autoinmunidad en animales y humanos, ha sido posible averiguar algunos mecanismos de la tolerancia frente a lo propio. Sin embargo, se desconoce qué es exactamente lo que fracasa y da lugar a las enfermedades autoinmunes frecuentes.

##### 4.1 Citoquinas

Las citoquinas son proteínas secretadas por las células de la inmunidad innata y adaptativa (Abbas et al., 1995) involucradas en casi todos los procesos biológicos importantes, incluyendo el crecimiento y activación celular, la inflamación, la inmunidad y la diferenciación (Mateen et al., 2016). Por lo tanto, no es de extrañar que tengan un papel importante en una enfermedad autoinmune como la AR, en la que hay inflamación crónica,

con una eventual destrucción de cartílago y hueso (Feldmann *et al.*, 1996). Se cree que las citoquinas activan las células sinoviales para que produzcan enzimas hidrolíticos que median la destrucción del cartílago, ligamentos y tendones de las articulaciones. Muchas de las citoquinas implicadas probablemente se produzcan a consecuencia de la activación local de células T y macrófagos (Abbas *et al.*, 1995).

La AR exhibe una infiltración masiva de células inmunes inflamatorias innatas, incluyendo macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas en la articulación afectada. Estas células inmunes innatas producen citoquinas pro-inflamatorias, quimiocinas y enzimas degradadoras de la matriz que impulsan la fase inflamatoria de la artritis (Zampeli *et al.*, 2015; Komatsu and Takayanagi, 2012).



**Figura 2.** Representación de una articulación normal (izquierda) y una con Artritis Reumatoide (derecha). (Feldmann *et al.*, 1996)

Según la célula que las produzca, se denominan de una manera u otra. Si provienen de linfocitos se denominan linfocinas, monocinas (monocitos), adipoquinas (adipocitos), miocinas (miocitos) o interleucinas (leucocitos). Su principal función consiste en la regulación de la inflamación, diferenciándose en pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. La inflamación característica de la AR se debe al predominio de citoquinas pro-inflamatorias sobre las anti-inflamatorias (Mateen *et al.*, 2016; Boissier *et al.*, 2012).

Las citoquinas forman una red pleiotrópica y redundante cuyo equilibrio general depende de múltiples interacciones. De esta manera, ninguna de ellas tiene un único efecto, y ninguna de las fases del proceso inflamatorio depende de una sola citoquina (Boissier *et al.*, 2012). No obstante, las citoquinas que destacan en la enfermedad son sin duda las interleucinas.

Las interleucinas (IL) son un conjunto de citoquinas sintetizadas principalmente por los leucocitos. Su principal función es regular los eventos relacionados con las células del

sistema inmunitario, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos o la regulación de otras citoquinas.

En la membrana sinovial que envuelve la superficie articular se produce una infiltración por diferentes células inflamatorias entre las cuales encontramos la interleucina-17 (IL-17), que parece desempeñar un papel iniciador, junto a macrófagos y linfocitos B (Roberts *et al.*, 2015).

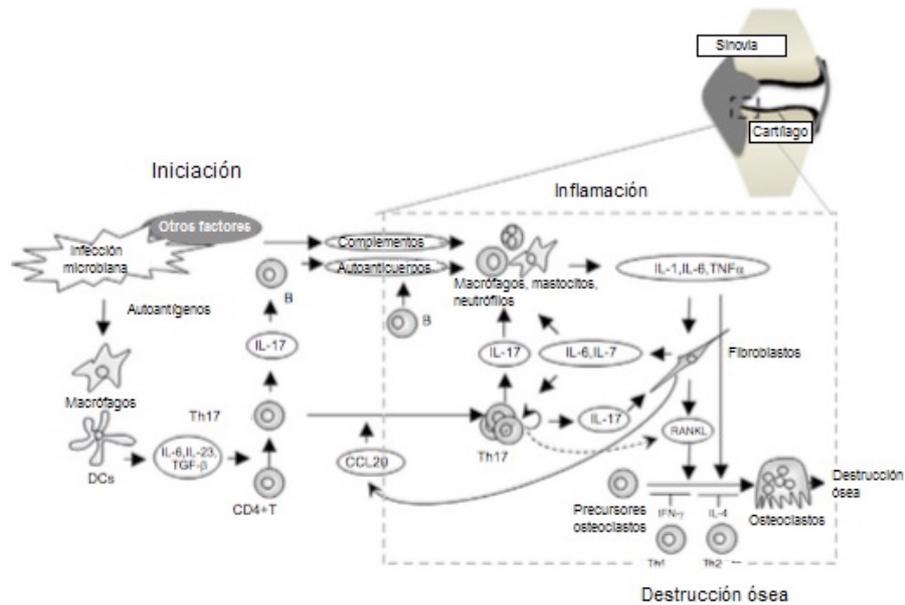
Aunque el mayor daño de esta patología se produce en la membrana sinovial, el líquido sinovial es más fácilmente accesible, y se ha observado la presencia de la IL-1, junto a una mezcla de numerosos componentes, que podrían inhibir o agravar la acción de las citoquinas. No obstante la expresión de citoquinas en la membrana sinovial es probablemente de mayor relevancia para la patogénesis de la AR, ya que este es el sitio principal de la actividad inmune e inflamatoria (Feldmann *et al.*, 1996).

Las citoquinas pro-inflamatorias actúan como moléculas efectoras fundamentales: el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , del inglés *tumor necrosis factor*) y la IL-1 son los principales componentes del proceso inflamatorio y parecen actuar en conjunto. El TNF- $\alpha$  es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios, mientras que la IL-1 media la destrucción del cartílago y el hueso. El TNF estimula en las células endoteliales y los macrófagos la secreción de citoquinas que inducen el reclutamiento de leucocitos y la estimulación de la secreción de IL-1 (Abbas *et al.*, 1995).

Las células en la membrana sinovial inflamada y en el *pannus*, principal sitio de daño irreversible y punto de unión entre la membrana sinovial y el cartílago (Feldmann *et al.*, 1996), elaboran citoquinas como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17 e IL-23, que contribuyen a la inflamación y que pueden afectar directamente al hueso (Roberts *et al.*, 2015).

Concretamente, la IL-17 potencia la actividad de otras citoquinas pro-inflamatorias y estimula la diferenciación de los osteoclastos, induciendo la degradación del cartílago, siendo los mastocitos las células que presentan más receptores para la IL-17 en las membranas sinoviales. La sobreexpresión de IL-17 exacerba la progresión e induce una forma crónica y erosiva de la enfermedad.

No obstante, a pesar del éxito en otros tipos de enfermedades artríticas, las estrategias de bloqueo de IL-17 hasta ahora han sido menos efectivas de lo previsto en la AR, la cual cosa plantea interrogantes sobre la contribución de estas células en desarrollo de la RA en seres humanos.



**Figura 3.** Posible mecanismo de iniciación, inflamación y destrucción ósea en la AR. Las citoquinas que participan son cruciales para su inducción. Se ven involucradas varias células, incluyendo linfocitos y osteoclastos. Las células Th17 contribuyen al desarrollo de la AR mediante la producción de autoanticuerpos. (Komatsu and Takayanagi, 2012).

#### 4.2 Linfocitos-T

Los linfocitos T o células T pertenecen al grupo de los leucocitos y son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular. Los principales tipos de células T son las colaboradoras (*helper*), las citotóxicas o las de memoria.

La activación de los linfocitos T desencadena múltiples efectos como la proliferación de células sinoviales y endoteliales, el reclutamiento de otras células pro-inflamatorias presentes en la circulación sanguínea, como monocitos, macrófagos y células B, la secreción de citocinas y, por último, la producción de autoanticuerpos. Los linfocitos T constituyen el 50% de las células presentes en la membrana sinovial de pacientes con AR, la mayoría de ellos CD4+, y los linfocitos B son menos del 5% del total.

La activación de las células T CD4+ es el punto de partida de una cascada de fenómenos pro-inflamatorios que incluye una gran producción de citoquinas y proliferación celular que, en caso de perpetuarse de forma mantenida, como ocurre en la AR, da lugar a una inflamación crónica muy activa, capaz de destruir los tejidos en los que tiene lugar, principalmente las articulaciones.

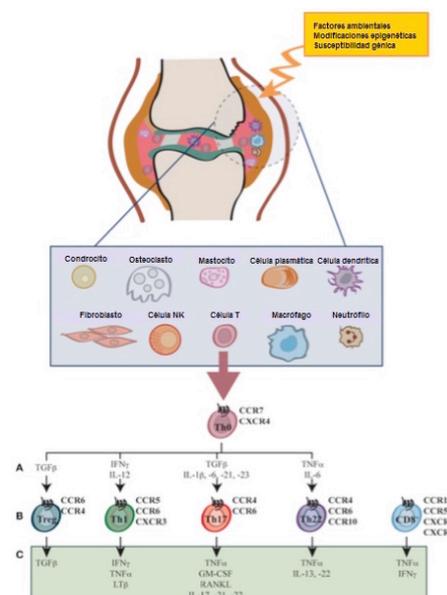
Aunque la etiología exacta sigue siendo desconocida, la implicación de las células T CD4+ en las articulaciones afectadas es evidente. Las células T CD4+ son el principal subtipo de células T que se encuentra cerca de las células dendríticas y los macrófagos que participarán en el proceso de inflamación. En el tejido sinovial, las células T CD4+ se diferencian principalmente en células efectoras Th1, responsables de la producción de citoquinas pro-inflamatorias (Zampeli *et al.*, 2015). Por otro lado, el subtipo Th17 se considera indispensable en cuanto a la inflamación sinovial y posterior erosión ósea, principalmente por la producción de IL-17 e IL-23. Ambos subtipos regulan la inflamación característica de la AR. Sin embargo, la

influencia relativa de cada uno es aún un tema sobre el que se debate. Aunque se ha hecho un tremendo esfuerzo por comprender el papel de las citoquinas pro-inflamatorias en el mecanismo de la enfermedad, todavía no está claro si la AR es una enfermedad mediada por la Th1, la Th17 o ambas (Abbas *et al.*, 1995; Mateen *et al.*, 2016).

Hay una gran confianza depositada en la investigaciones que muestran que las células T CD4+, especialmente las Th17 juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad (Zampeli *et al.*, 2015). Sin embargo, todavía está por aclarar cómo la respuesta inmune sistémica da como resultado los trastornos de las articulaciones locales. Varios estudios en modelos animales arrojan luz sobre la importancia de la interacción entre las células inmunitarias y las células mesenquimales específicas de las articulaciones contribuyen al aumento mediado por Th17 de la fase inflamatoria de la AR, al promover la migración de dichas células a la articulación (Komatsu and Takayanagi, 2012).

Es importante establecer cómo las células T CD4 + patógenas migran a las articulaciones y contribuyen a la inflamación y la destrucción del hueso, especialmente a través de la interacción con células mesenquimales específicas de las articulaciones, como los fibroblastos sinoviales. Sin embargo, hasta ahora, la interacción de las células T CD4 + y las células mesenquimales específicas de la articulación no está del todo clara.

No obstante, hay pruebas sólidas de que el reconocimiento de autoantígenos por células T es crucial para la fisiopatología de la sinovitis de la AR. Dichas células, migran desde el torrente sanguíneo hasta el tejido sinovial mediante sus interacciones con las células endoteliales que recubren las vénulas sinoviales. En esta etapa, se produce una invasión de células sanguíneas (granulocitos, monocitos, macrófagos, pero especialmente células T CD4 + y CD8 +) en el tejido sinovial que conduce a la producción de grandes cantidades de quimiocinas y citoquinas pro-inflamatorias y, en consecuencia, una mayor intensidad de la respuesta inflamatoria (Mellado *et al.*, 2015).



**Figura 4.** Tipos de células involucrados en el desarrollo de la AR. Las células inmunitarias adaptativas e innatas se integran para promover el daño del tejido. La retroalimentación positiva que se produce entre leucocitos, osteoclastos y otros productos impulsan la fase crónica de la enfermedad. (Mellado *et al.*, 2015).

Otros estudios evidencian que las células T CD4 + son necesarias para al menos la fase de iniciación de la AR. No obstante, podrían no ser necesarias para la fase inflamatoria de la enfermedad, especialmente después de que la inmunidad innata es hiperactivada. Sin embargo, se ha demostrado la participación de las células T CD4 + en el desarrollo general de la artritis.

Concretamente, las células Th17 son células inmunitarias cruciales que se requieren para el inicio de la artritis y contribuyen al aumento de la inflamación crónica en las articulaciones mediante la activación, tanto de la inmunidad innata como de las células mesenquimales presentes en las articulaciones (Komatsu and Takayanagi, 2012).

Por otro lado, parece ser que los linfocitos T reguladores (Treg) o supresores juegan también un papel esencial en las enfermedades autoinmunes. Por definición, son una subpoblación especializada de linfocitos T que actúa suprimiendo la activación del sistema inmunitario mediante la inhibición de células T efectoras o CPA, manteniendo así su homeostasis y favoreciendo la tolerancia a lo propio. En general, los Treg se caracterizan por expresar constitutivamente moléculas mencionadas anteriormente, como las CD4, entre otras. Y además, el factor de transcripción FOXP3 parece ser fundamental para su función (Komatsu and Takayanagi, 2012).

En pacientes con AR, las células T reguladoras parecen ser funcionalmente defectuosas. Se ha demostrado que son incapaces de suprimir eficazmente las respuestas inflamatorias. De manera que restaurar su función podría reanudar la tolerancia de estos pacientes, además de controlar la inflamación, convirtiéndose en la clave para curar la enfermedad (Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015).

#### 4.3 Osteoclastos

En la patología de la Artritis Reumatoide, la inflamación crónica suele ir acompañada de destrucción ósea. Dicha destrucción es debida, principalmente, a la excesiva actividad de resorción ósea continua de los osteoclastos, ya que se ha identificado un ratio osteoclastos/osteoblastos elevado en la membrana sinovial. Estos últimos serían los encargados de la formación ósea, y de esta manera, mantener la homeostasis ósea.

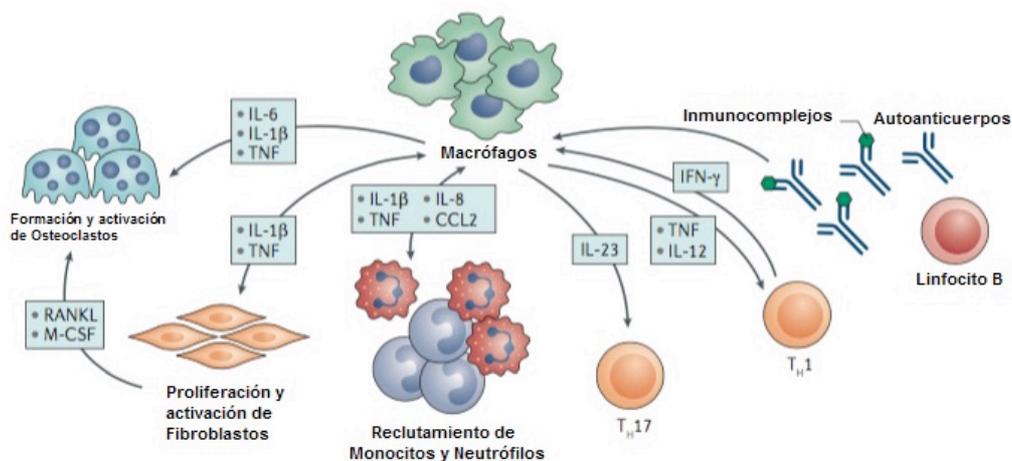
Una posible hipótesis puede ser la superproducción del ligando de receptor activador para el factor nuclear K B (RANKL), importante en el metabolismo óseo. Se encuentra en la superficie de la membrana de los osteoblastos y los linfocitos T (capaces de secretarlo) y se relaciona con una gran variedad de enfermedades degenerativas del tejido óseo, como la AR (Komatsu and Takayanagi, 2012). Los estudios de la interacción entre los osteoclastos y las células T han contribuido a una mejor comprensión del mecanismo de destrucción ósea en la enfermedad.

Por otro lado, los macrófagos –que nombraremos a continuación- también contribuyen a la erosión ósea en la AR a través de su diferenciación en osteoclastos. Por lo tanto, la osteoclastogénesis inhibitoria presenta un objetivo clave para la intervención terapéutica, ya que la presencia de erosiones óseas representa un daño estructural irreversible, asociado con la pérdida de la función articular y la mala calidad de vida.

#### 4.4 Macrófagos

Los macrófagos también son muy importantes en la patogenia de la AR. Se trata de células con una alta plasticidad, capaces de responder a muchos estímulos. El aumento en el número de macrófagos, así como el incremento de su actividad, en la membrana sinovial, es un indicio temprano de la enfermedad, ya que participan en las lesiones inflamatorias. Tanto es así, que el grado de infiltración de macrófagos en la membrana sinovial es directamente proporcional al grado de erosión de la articulación en cuestión.

Algunos trabajos condujeron a que los macrófagos en las membranas sinoviales de pacientes con AR daban lugar a la infiltración de células T a través de la presentación de antígenos. Esta acción puede desencadenar la infiltración de células B y la producción de anticuerpos como el FR (Udalova *et al.*, 2016).



**Figura 5.** El papel de los macrófagos en la AR. Los macrófagos producen citoquinas, que a su vez promueven la inflamación mediante el reclutamiento de células inmunitarias adicionales, la polarización de las células T y la activación de los fibroblastos. Los fibroblastos activados secretan el activador del receptor del factor nuclear  $\kappa$ B ligando (RANKL), induciendo la diferenciación de osteoclastos, que es potenciada por TNF derivado de macrófagos y otras citoquinas. Los complejos inmunes formados por autoanticuerpos y antígenos activan los macrófagos. Además, los macrófagos están influenciados por el contacto célula-célula o por citoquinas producidas por células T, fibroblastos y células inmunes innatas. (Udalova *et al.*, 2016).

Los macrófagos proceden de los monocitos y se forman en la médula ósea gracias a factores de crecimiento y otras citoquinas como la IL-3. Habitualmente están en estado de reposo y pueden ser activados por diversos estímulos durante la respuesta inmune.

Se ha observado como los macrófagos pueden jugar un papel importante en la polarización de las células T CD4+, y ser una importante fuente de diversas interleucinas detectadas tanto en el tejido como en el fluido articular de la AR (Roberts *et al.*, 2015). Dicha abundancia de macrófagos en las articulaciones sugiere que tienen una larga vida media y que además, muestran cierta resistencia a la apoptosis espontánea. Por otro lado, como se ha mencionado anteriormente, los recientes avances en genética han revelado un elevado número de *loci* de susceptibilidad, algunos de los cuales pueden tener cierta relevancia con relación a la función de los macrófagos. Futuros estudios podrían aclarar el papel exacto de estos genes en la AR en general y en los macrófagos en particular (Mateen *et al.*, 2016; Goulielmos *et al.*, 2016).

Aunque el conocimiento sobre la función de los macrófagos en la AR va *in crescendo*, el origen de estas células es más incierto. Algunas evidencias sugieren que los monocitos sanguíneos reclutados pueden jugar un papel crucial en la reposición de la población de macrófagos presentes durante la inflamación (Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015).

La contribución de los monocitos en las poblaciones de macrófagos presentes en las articulaciones, así como el origen de los macrófagos sinoviales no se ha caracterizado completamente. El estudio inmunológico de diversas secciones congeladas de *pannus* de pacientes con AR ha revelado que el fenotipo de los macrófagos presentes en el revestimiento sinovial difiere del fenotipo de los macrófagos presentes en el cartílago (Udalova *et al.*, 2016).

Algunos estudios innovadores a nivel genético han demostrado una organización jerárquica de la regulación transcripcional de macrófagos, que implica varios factores de transcripción específicos de los macrófagos. De manera que la función de dichos macrófagos que encontramos en tejidos afectados por la enfermedad están controlados por factores de transcripción específicos que responden a ciertos estímulos ambientales. Además, a diferencia de otras enfermedades, hay evidencias de que en pacientes con AR encontramos mayores cantidades de TNF e IL-1, característicamente liberados por los macrófagos, que perpetuarían la inflamación (Díaz-González and Amaro, 2007; Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015).

No obstante, la investigación del origen y la homeostasis de los macrófagos sigue siendo un campo activo de investigación y uno de los objetivos es determinar si se trata de células de larga vida media o son continuamente reemplazados por monocitos periféricos recién reclutados (Roberts *et al.*, 2015).

Además, se requiere un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan la adaptación de los macrófagos en tejidos determinados para poder dilucidar las funciones que desempeñan y así poder regularlos (Udalova *et al.*, 2016).

En conclusión, los macrófagos son células inmunitarias importantes, ya que generan citoquinas que contribuyen a la destrucción del cartílago y el hueso (Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015). Las nuevas metodologías pretenden clasificar estas células en subgrupos específicos para así proceder a la intervención terapéutica dirigida.

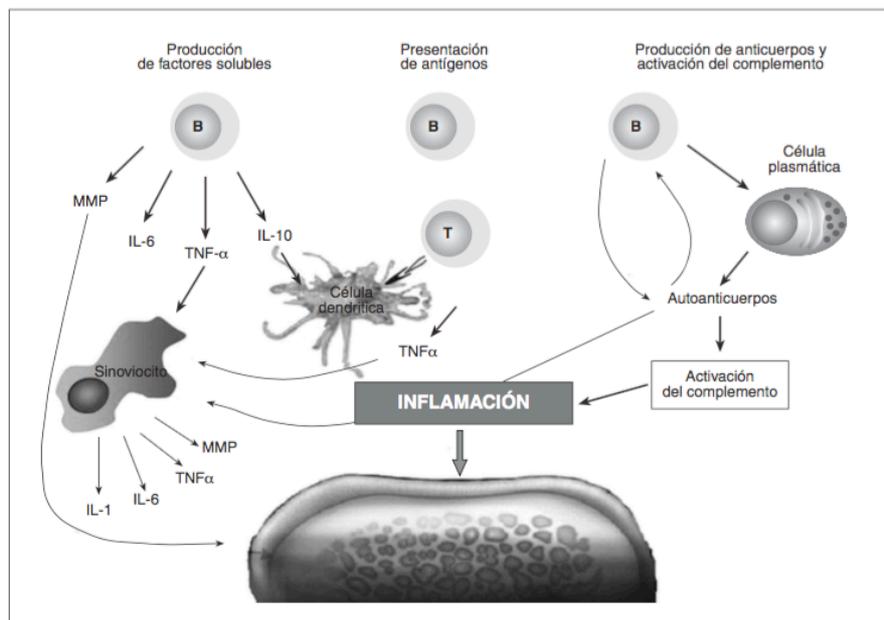
#### 4.5 Linfocitos-B

Los linfocitos son las células encargadas de la respuesta inmunitaria específica o adaptativa. En concreto, los linfocitos B son los que maduran en la médula ósea y son los encargados de la síntesis de anticuerpos ante cierto estímulo antigénico. Los linfocitos B maduros tienen una vida media corta, salvo que sean activados por un antígeno o linfocitos T.

Hasta ahora se consideraba que los linfocitos B tenían un papel secundario en la patogenia de la AR, ciñéndose a la producción de autoanticuerpos. No obstante, diversas evidencias revelan que las células B participan en la regulación de la respuesta inmunitaria mediante mecanismos alternativos no dependientes de la producción de anticuerpos como la presentación de antígenos o la producción de citoquinas pro-inflamatorias (Díaz-González

and Amaro, 2007; Semerano *et al.*, 2016).

En base a los conocimientos actuales, parece evidente que los linfocitos B participan activamente en la sinovitis de la AR mediante más de un mecanismo, incluyendo la activación de los linfocitos T, la producción de autoanticuerpos y la secreción de diversos factores solubles con actividad pro-inflamatoria. Las citoquinas median muchas de las funciones efectoras de las células que las producen y constituyen el principal mecanismo por el que varias poblaciones de células inmunitarias e inflamatorias se comunican entre sí. Dichas citoquinas, no sólo actúan de manera autocrina, sino que también activan otras células inmunes, como los macrófagos (Zampeli *et al.*, 2015).



**Figura 6.** Desarrollo de la célula B. Se representa el estado de maduración de las células B, su localización anatómica y la expresión de marcadores de superficie (Díaz-González and Amaro, 2007).

Las citoquinas desempeñan dos funciones principales en las respuestas de anticuerpos: proporcionan mecanismos de amplificación aumentando la proliferación y la diferenciación de las células B y determinan los tipos de anticuerpos producidos (Abbas *et al.*, 1995)

Otros estudios realizados en la última década también subrayan el papel patogénico de los linfocitos B en la AR, corroborando que además de la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide (RF) y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA) (Semerano *et al.*, 2016) las células B actúan como células presentadoras de antígenos eficaces para las células T y estimulan su diferenciación y producción de citoquinas. La presencia de dichos autoanticuerpos puede interpretarse como una manifestación de la pérdida de tolerancia y de la presencia estas células B autorreactivas patógenas (Zampeli *et al.*, 2015).

Además, afectan a otras células inmunes y no inmunes segregando citoquinas pro-inflamatorias, tales como IL-1, TNF e IL-17 (Roberts *et al.*, 2015; Semerano *et al.*, 2016), que podrían tener un papel relevante en los mecanismos efectoras finales que causan el daño estructural de las articulaciones en la AR (Díaz-González and Amaro, 2007).

Por otro lado, las células B pueden activar los osteoclastos a través de la expresión de RANKL y la producción, diferenciación y activación de ACPA. Tanto las proteínas de membrana de superficie como las quinasas intracelulares constituyen los objetivos de las células B para la enfermedad (Semerano *et al.*, 2016).

Las células B actúan como potentes células presentadoras de antígeno (APC) y son capaces de estimular las células T para permitir el desarrollo óptimo de la memoria en la población de células T CD4+. Su presencia es necesaria para la activación de linfocitos T y también son capaces de potenciar la diferenciación de las células T en el fenotipo T-helper (Th), concretamente en las Th17 pro-inflamatorias (Zampeli *et al.*, 2015).

No obstante, la importancia relativa de las funciones mencionadas de las células B en la inflamación sinovial de la AR hoy en día se desconoce y es muy probable que su esclarecimiento permita una terapia “anti-B” más específica y eficaz (Díaz-González and Amaro, 2007).

## 5. Tratamiento

Los principales objetivos de la terapia administrada a los pacientes con AR son el alivio del dolor, la disminución de la inflamación, el mantenimiento de la función y la protección de las estructuras específicas (Mateen *et al.*, 2016). Las últimas dos décadas han marcado un cambio drástico en el tratamiento de la AR (Brown *et al.*, 2016; Smolen *et al.*, 2016) con considerables mejoras en el número y la calidad de los tratamientos disponibles, dictados en gran medida por una mayor comprensión de la patogénesis de la enfermedad. Destacar también los esfuerzos de la industria farmacéutica para identificar nuevos objetivos y aumentar la eficacia farmacológica (Zampeli *et al.*, 2015).

A continuación se describen los compuestos utilizados a lo largo de los años para intentar limitar o paliar los efectos y/o síntomas de la AR.

### 5.1 Sales de oro

El estándar de los ensayos más antiguos es sin duda el oro. A pesar de años de investigación no está del todo claro cómo el oro ejerce su efecto antirreumático. No obstante, es una realidad que las sales de este elemento interfieren en la función de los linfocitos y los monocitos, así como en la reducción de anticuerpos como el factor reumatoide (FR). Sin embargo, los estudios que mostraban la eficacia a corto y largo plazo no están a la altura de los realizados hoy en día (Zampeli *et al.*, 2015).

Su principal limitación es su toxicidad, ya que se observan efectos adversos en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con oro. Algunas reacciones comunes son las reacciones cutáneas como la dermatitis o la deposición de oro en la córnea. Dichas contraindicaciones conducen a la detención del fármaco como principal tratamiento.

## 5.2 D-penicilamina

La D-penicilamina es un producto de degradación de la penicilina y un quelante de cobre, que conduce a la disociación de varios complejos inmunes. Este compuesto empezó a utilizarse a partir de la década de los 60, al descubrir que controlaba la inflamación producida en la AR, posiblemente suprimiendo la función de las células T. En ningún momento demostró tener la eficacia de las sales de oro, y tiene muchos efectos secundarios -supresión de la médula ósea, anorexia, vómitos y diarrea, entre otros-. Es por este motivo que no se receta actualmente, y además no se observan ventajas cuando se usa en combinación con otros fármacos (Zampeli *et al.*, 2015).

## 5.3 Sulfasalazina (SSZ)

La Sulfasalazina es el fármaco más antiguo que continúa utilizándose hoy en día en el tratamiento de la AR. Además, fue el primero en sintetizarse específicamente para dicha enfermedad. El método de actuación de la SSZ no se conoce del todo, no obstante, se observan efectos sobre las poblaciones de células T y B, así como la disminución de los niveles de IL-1 y TNF- $\alpha$ .

Aunque varios ensayos iniciales mostraron buenos resultados, la ineficacia del fármaco es la principal razón para la interrupción del tratamiento, aunque se observen menos efectos adversos que con el oro o la penicilamina, y los ajustes de las dosis sean más sencillos (Zampeli *et al.*, 2015).

## 5.4 Glucocorticoides (GC)

La verdadera esperanza para la cura de la AR llegó en la década de los 50 con los glucocorticoides (GC). Las dosis de GC durante un periodo de tiempo relativamente largo fueron rechazadas a principios de los 60, siendo nuevamente aceptados en los 80 en forma de dosis más bajas. No obstante, su uso sigue siendo motivo de controversia (Zampeli *et al.*, 2015).

Es evidente que los GC tienen efectos anti-inflamatorios, la cual cosa proporciona cierto alivio sintomático. Por otro lado, también tiene un papel inmunomodulador notable, destacando la inhibición de la transcripción de citoquinas. También se especula que la terapia con GC a dosis bajas puede atrasar la progresión de la erosión ósea (Mateen *et al.*, 2016). Además, las recomendaciones del *Annual European Congress of Rheumatology* (EULAR) subrayan la importancia de la administración de GC en las primeras horas de la mañana, ya que esto podría influir en su eficacia, ya que los síntomas y niveles de citoquinas pro-inflamatorias muestran un ritmo circadiano (Zampeli *et al.*, 2015).

A causa de la flexibilidad de su uso y su bajo coste, los GC continuarán seguramente desempeñando un papel importante en el tratamiento de la AR.

### 5.5 Ciclosporina A (CSA)

El uso de la Ciclosporina A en la AR comenzó en la década de los 80 debido a su papel crítico en la activación de las células T, así como en la transcripción de IL pro-inflamatorias y otros genes tempranos de activación de dichos linfocitos. El historial de su uso es parecido al de los GC, en los que se demostró la eficacia temprana a dosis altas pero se vio perjudicado por los problemas de toxicidad asociados. De la misma manera, la CSA ha demostrado ser menos tóxica y eficaz en dosis bajas (Zampeli *et al.*, 2015).

Su futuro como monoterapia es incierto, y en combinación, no está claro que pase los exámenes de toxicidad, incluso en dosis bajas.

### 5.6 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)

El tratamiento de la AR se basa en inmunosupresores específicos, denominados Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), en inglés *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs). Éstos actúan haciendo más lento -o incluso deteniendo- la evolución de la enfermedad. Aparentemente, dichos fármacos modifican el sistema inmunológico y son utilizados principalmente para tratar la AR (Zampeli *et al.*, 2015). Además, tienen la capacidad de disminuir el nivel elevado de factor reumatoide (Mateen *et al.*, 2016). Normalmente, se comienza con un tratamiento precoz y agresivo con FARME con el objetivo de retrasar la evolución de la enfermedad y prevenir un mayor daño de las zonas afectadas, ya que la mayoría han demostrado convincentemente que alteran el curso de la destrucción de las articulaciones (Semerano *et al.*, 2016).

Los agentes distintos a dichos FARME que pueden utilizarse para tratar la AR incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides. Estos pueden utilizarse como terapia transitoria hasta que los DMARDs proporcionen el alivio esperado. No obstante, los AINE no se consideran modificadores de la enfermedad, de manera que no deben utilizarse como monoterapia. Éstos se limitan a ejercer un papel antiinflamatorio.

Los fármacos pertenecientes a la categoría DMARD más destacados son el Metotrexato (MTX) y, en menor medida, la Leflunomida (LEF) y la SSZ, mencionada anteriormente. No obstante, los utilizados actualmente, debido a su eficacia, son los dos primeros (Semerano *et al.*, 2016).

### 5.6.1 Leflunomida (LEF)

La Leflunomida fue aprobada a finales de los años 90 por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento de la AR, al estar relacionada con la inhibición de la proliferación de células T activadas. Las evidencias son escasas pero sugieren que muestra una eficacia comparable con la SSZ y la presentan como una alternativa costosa al MTX y a la SSZ, debido a un mejor perfil frente a la toxicidad. Tanto es así, que la LEF debe considerarse como principal tratamiento en caso de que el MTX presente contraindicaciones (Zampeli *et al.*, 2015).

Algunos FARME como MTX pueden ser hepatotóxicos, produciendo un aumento del riesgo de la aparición de reacciones adversas graves. Por lo tanto, en esos casos, debe considerarse la opción de iniciar el tratamiento con LEF (Molina *et al.*, 2010).

### 5.6.2 Metotrexato (MTX)

Las sales de oro, mencionadas anteriormente, cedieron el primer puesto del podio en cuanto a tratamiento de la AR al Metotrexato en los años 80. En 1988, el MTX fue aprobado por la FDA debido a su eficacia demostrada en cuanto a la progresión de la enfermedad, aunque inicialmente, el MTX se desarrolló como un agente quimioterapéutico para el cáncer (Shinde *et al.*, 2014). Una década más tarde, el MTX ya se había convertido en el primer fármaco elegido por la mayoría de reumatólogos para tratar la AR, aunque algunos estudios sugerían que otros fármacos como la SSZ eran igual de eficaces (Zampeli *et al.*, 2015).

El MTX es un antimetabolito que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y se ha demostrado que disminuye la acumulación de leucocitos presentes en la inflamación. El mecanismo concreto que lleva a cabo en la AR no está del todo claro. No obstante, se sabe que actúa como antiproliferativo frente a las células responsables de la inflamación de la articulación.

Respecto a los linfocitos T, el tratamiento con dosis bajas de MTX reduce los niveles de ATP y GTP y aumenta la síntesis de UTP, provocando una disminución de la proliferación y un aumento de la apoptosis de células proliferativas. Este efecto se asocia con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres, de manera que se recomienda aumentar la ingesta de antioxidantes. Por otro lado, en algunas biopsias tomadas de la membrana sinovial se observa una menor expresión de moléculas de adhesión que podría traducirse en un menor tráfico de células inflamatorias a la articulación, así como una disminución de IL-1 y TNF (Brown *et al.*, 2016).

Pueden darse episodios de toxicidad. No obstante, los efectos adversos son menores y pueden detenerse ajustando la dosis, sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La

hepatotoxicidad grave es inusual, aunque puede provocar sangrado en las mucosas y malestar abdominal (Shinde *et al.*, 2014). Se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico puede ayudar a prevenir dichos efectos sin atenuar la eficacia del fármaco (Zampeli *et al.*, 2015; Brown *et al.*, 2016)

La vía preferida de MTX parece ser la oral (Shinde *et al.*, 2014), pero también puede darse de manera subcutánea en caso de una respuesta insuficiente a la dosis oral más alta tolerable. Otros estudios revelan que la administración subcutánea mejora su biodisponibilidad y ayuda a evitar la toxicidad gastrointestinal. La administración suele ser una dosis semanal de 15-20 mg -pudiendo llegar a 25 mg- (Brown *et al.*, 2016), pudiendo pasar a quincenal en caso de remisión de la enfermedad. Sin embargo, siempre deben tenerse en cuenta las características del paciente, el nivel de actividad de la enfermedad y el estado renal (Zampeli *et al.*, 2015). Tras la administración de dosis bajas, el MTX alcanza típicamente las concentraciones plasmáticas máximas después de 1-2 h, y en 24 h ha desaparecido casi por completo de la circulación (Brown *et al.*, 2016).

La terapia con DMARDs debe iniciarse tan pronto como se diagnostique la enfermedad y concretamente, el MTX debe ser la primera estrategia en pacientes con RA activa. No obstante, alrededor del 20-40% de los pacientes muestran respuestas incompletas con MTX como monoterapia. Si existen contraindicaciones o intolerancia temprana, la LEF o los GC deben considerarse parte de la estrategia inicial, solos o en combinación, aunque la monoterapia con GC no se recomienda y sólo se usa cuando existen contraindicaciones con todos los DMARD (Zampeli *et al.*, 2015; Molina *et al.*, 2010).

### 5.7 Terapias biológicas modificadoras de la enfermedad (FARME biológicos)

Entre los desafíos que se abordarán en un futuro próximo está la posibilidad de obtener mejores resultados en el control de la AR mediante la terapia de combinación. Además de los de los DMARDs convencionales, entran en juego los *Biologic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs* (bDMARDs) (Feldmann *et al.*, 1996), los cuales han mejorado enormemente el manejo de la enfermedad, demostrando eficacia respecto al alivio de los síntomas y la inhibición de la erosión ósea (Zampeli *et al.*, 2015; Shinde *et al.*, 2014). Existen varias clases de bDMARDs disponibles para el tratamiento de la AR. Estos agentes biológicos van dirigidos a alterar vías específicas de la respuesta inflamatoria asociada a la enfermedad. Concretamente, nos referimos a la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) o varias interleucinas (IL) involucradas, entre otros mecanismos.

La incorporación de terapias con agentes biológicos ha hecho posible detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el MTX sigue siendo la principal terapia de inicio y la clave para el tratamiento de la AR. De manera que los bDMARDs deben administrarse en combinación con el agente principal (Brown *et al.*, 2016), en caso de responder adecuadamente a él (Smolen *et al.*, 2016).

A diferencia de los DMARDs -de síntesis química-, los bDMARDs son productos elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares, aminoácidos, hidratos de carbono, y otras sustancias de bajo peso molecular que actúan específicamente contra vías específicas importantes en el proceso de patogénesis de la enfermedad (Molina *et al.*, 2010).

Los inhibidores de TNF (anti-TNF) fueron los primeros bDMARDs aprobados, pero a día de hoy destacan otros que actúan como inhibidores de la activación de células T (Abatacept), destructores de células B (Rituximab) e inhibidores de interleucinas como la IL-1 e IL-17 (Anakinra, Secukinumab, Brodalumab) (Semerano *et al.*, 2016).

#### 5.7.1 Anti-TNF

Los fármacos anti-TNF son tratamientos eficaces que, *a grosso modo*, controlan la actividad de la enfermedad y previenen el daño articular. Actualmente se sigue investigando con el objetivo de proporcionar estrategias más eficaces para averiguar las vías dependientes de TNF.

El TNF- $\alpha$  está sobreexpresado en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, de manera que numerosos ensayos se han centrado en demostrar que el bloqueo de TNF es altamente eficaz en el tratamiento de la AR, lo que conllevó al desarrollo de varios inhibidores de TNF (Zampeli *et al.*, 2015). Los inhibidores actúan uniéndose al TNF- $\alpha$  y bloqueando su actividad sobre los receptores de la superficie celular.

Se están usando hasta 5 agentes anti-TNF en la AR: Etanercept (ETN), Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), Certolizumab-pegol y Golimumab. Además, se prevé en los próximos años comercializar otras moléculas biosimilares a IFX. No obstante, existe una preocupación alrededor de estos fármacos en cuanto a riesgo de infección o inducción a otras enfermedades autoinmunes (Semerano *et al.*, 2016). Todos ellos, muestran sus mejores resultados en combinación con MTX, aunque ETN ha mostrado su eficacia en monoterapia y en combinación. Cabe destacar que, además, IFX y ETN se ven implicados en la reducción de anticuerpos antinucleares (ANA) cuando se da la administración en combinación con MTX.

Entre los posibles efectos adversos de los inhibidores de TNF encontramos las infecciones, recomendando la vacunación frente algunas patologías antes del inicio del tratamiento. También se están analizando datos que conllevan a un mayor riesgo de cáncer.

#### 5.7.2 Anti-IL-1

Como hemos explicado anteriormente, la IL-1 es una citoquina que participa en el proceso de inflamación y que contribuye a la degradación del cartílago, entre otras cosas.

De los antagonistas del receptor IL-1, sólo el Anakinra tiene la aprobación para utilizarse como tratamiento, y únicamente en pacientes que no responden adecuadamente a los DMARDs. Dicho fármaco puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros DMARDs, pero no con anti-TNF, ya que los síntomas adversos se verían incrementados.

A diferencia de los anti-TNF, el Anakinra no se utiliza normalmente en pacientes adultos, pero sí en AR juvenil y otras enfermedades autoinmunes (Zampeli *et al.*, 2015).

### 5.7.3 Anti-B

El papel de las células B en el proceso inflamatorio de la AR es complejo, ya que abarca varias vías. Entre ellas encontramos la producción de citoquinas inflamatorias como el TNF y la IL-1, que acabamos de explicar, y la presentación de antígenos. Además, se da la producción de anticuerpos como el FC y/o ACPA, que promueven todo el proceso autoinmune.

La eliminación o disminución de las células B podría conducir a una reducción de autoanticuerpos y a una inhibición de la actividad de las células T -posiblemente gracias a una deficiente presentación de antígenos- (Zampeli *et al.*, 2015). En este caso, Rituximab (RTX), parece tener más efectividad que los agentes anti-TNF. Ha sido -en parte- precisamente gracias a la eficacia de RTX, que se ha visto reforzado el papel patológico de los linfocitos B en la AR (Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015).

RTX, anticuerpo monoclonal destructor de células B, ha demostrado ser eficaz como monoterapia, pero menos en combinación con MTX. En Europa fue aprobado en pacientes con AR grave, pero sólo después de haber fracasado con agentes anti-TNF+MTX.

### 5.7.4 Anti-T

La administración de Abatacept (ABA) altera la activación de células B y en consecuencia, los niveles de autoanticuerpos. No obstante, su función principal es la reducción de la activación de células T, osteoclastos, citoquinas y macrófagos. Concretamente, el ABA inhibe la inflamación al prevenir la interacción entre las células presentadoras de antígenos y las células T. Se demostró que los pacientes con AR tratados con ABA tenían significativamente menos células CD4+. Esto se traduce en una reducción de la actividad general de la enfermedad, así como una disminución de los marcadores inflamatorios y la erosión ósea (Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015).

Particularmente, ABA es más eficaz en los pacientes que presentan anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (ACPA), aunque la razón no se conoce del todo (Zampeli *et al.*, 2015).

La eficacia de ABA se ha demostrado administrado en combinación con MTX y en pacientes que presentaban una respuesta inadecuada a tratamientos anti-TNF. Éste puede administrarse en combinación con DMARDs pero debe evitarse la combinación con agentes biológicos, especialmente anti-TNF, ya que los efectos adversos pueden ser graves.

### 5.7.5 Anti-IL-17

Varios anticuerpos anti-receptor de IL-17 o anti-IL están actualmente en desarrollo para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias autoinmunes. Fármacos como Secukinumab o Brodalumab han resultado efectivos en enfermedades como la Psoriasis. No obstante, los resultados no son significativos en la AR. Aunque dicha interleucina está implicada en la patogénesis de la enfermedad, puede no ser la principal causa de la cascada pro-inflamatoria. No obstante, podría actuar en sinergia con otras citoquinas pro-inflamatorias. El bloqueo de la IL-17 puede tener poco impacto en la inflamación si otras IL persisten (Byng-Maddick and Ehrenstein, 2015).

## 5.8 Visión de futuro

El conocimiento de los antecedentes genéticos puede ser clave para el desarrollo de agentes terapéuticos para la AR. Debido a que las citoquinas juegan un papel fundamental en la enfermedad, es esencial desarrollar las terapias dirigidas a ellas. Sería muy beneficioso que estas terapias anti-citoquinas apuntaran a múltiples vías implicadas en la patogenia, en lugar de dirigirse a una sola vía inflamatoria (Mateen et al., 2016).

Por otro lado, en la última década, los avances en farmacogenética y farmacogenómica han desvelado la base genética de la enfermedad, basándose en diferencias interindividuales en las respuestas a los fármacos (Goulielmos *et al.*, 2016). Considerando que los genes codifican proteínas dirigidas a fármacos o enzimas que regulan el metabolismo de los mismos, el uso de predicciones farmacogenómicas en combinación con el desarrollo y mejora de las pruebas genéticas, permitiría la estratificación de pacientes en subgrupos genéticos permitiendo la prescripción de fármacos solo para aquellos sujetos que se prevé que tengan la respuesta deseada, sin toxicidad indeseada o efectos secundarios.

Concretamente, estas vertientes de estudio se han utilizado para identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que puedan estar asociados a la respuesta que el enfermo tiene frente a los DMARDs y bDMARDs. Estos marcadores genéticos podrían ser útiles en el futuro para prever la reacción del paciente frente a un determinado fármaco. Dichos estudios han descubierto genes que están implicados en varias vías de señalización que regulan los principales procesos inflamatorios y podrían llegar a averiguar, por ejemplo, por qué los tratamientos anti-TNF han demostrado un gran éxito en solo un 50-60% de los pacientes con AR u otros interrogantes acerca de la enfermedad (Goulielmos *et al.*, 2016). No obstante, actualmente, las pruebas farmacogenómicas se limitan a un número relativamente pequeño de enfermedades, siendo punteras en el campo del cáncer.

Teniendo en cuenta los avances de la última década, se espera que la genómica permita una atención más personalizada, con una mejor estratificación de los pacientes y una selección del tratamiento basada en los antecedentes genéticos de cada individuo. No obstante, la farmacogenómica debe incluir muchas otras variables para llevar a cabo predicciones útiles. Aunque se ve en la genética un enorme potencial para poder llegar a la comprensión total de la biología de la AR, a la gestión óptima del paciente y la personalización del tratamiento.

## Conclusiones

La causa exacta de la AR todavía no está clara. Hemos visto que numerosas células y la sobreproducción de ciertas citoquinas pro-inflamatorias regulan la fisiopatología de la enfermedad. A pesar de la aparición de numerosos tratamientos dirigidos que han mejorado el pronóstico de la AR, sigue habiendo una respuesta parcial, constituyendo un reto para la investigación. Se han encontrado varias estrategias, sin duda, exitosas, como la focalización en el papel de las citoquinas o el bloqueo de ciertas vías de señalización específicas para la enfermedad. Idealmente, el objetivo final sería llegar a conseguir inducir una tolerancia inmunitaria mediante la “reprogramación” del sistema inmunitario. Además, todos los hallazgos obtenidos a partir de dicha investigación serían indudablemente aplicables a otras enfermedades autoinmunes.

Cabe destacar la importancia de caracterizar la enfermedad en todos sus estadios. A causa de la limitación que existe en cuanto a información, se ve entorpecida la intervención temprana, siendo el factor más importante para el inicio del tratamiento y la consecuente remisión de la enfermedad. Está comprobado que la proporción de pacientes que responden al tratamiento consiguiendo la remisión, cuanto menos parcial, de los síntomas y la erosión ósea, es mayor en etapas tempranas de la enfermedad. Por lo tanto, dicha caracterización a nivel molecular es un campo diana para futuras investigaciones.

Como he mencionado anteriormente, es evidente que el campo de la genética puede servir de plataforma para llegar a comprender la biología de la AR, concretamente con la personalización del tratamiento. No obstante, hay que ser realistas, es un proceso tedioso que implica mucho tiempo y esfuerzo en muchos aspectos. Cabe la esperanza de que el rápido avance en este campo en otras enfermedades como el cáncer, allane el camino para las enfermedades autoinmunes.

## Agradecimientos

En el presente querría expresar mi reconocimiento a todas las personas que han colaborado directa o indirectamente a la realización de este Trabajo de Final de Grado:

En primer lugar, expresar mi gratitud al Dr. Sebastián Albertí por haber tutelado este trabajo, dándome la oportunidad de ampliar mis conocimientos y abrirme el camino de la Inmunología.

Por otra parte, a mi pareja, la auténtica responsable de esta locura, por aguantar mi mal humor y mis nervios cuando el tiempo se agotaba. Y por último, agradecer a mis padres el apoyo incondicional y la confianza depositada en mí durante estos años, permitiendo que llegara hasta aquí.

## Bibliografía

**Abbas, A. K., Pober, J. S., Lichtman, A. H.,** 1995. *Inmunología celular y molecular*. McGraw-Hill Interamericana de España.

**Boissier, M. C., Semerano, L., Challal, S., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G.,** 2012. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. *Journal of autoimmunity*, **39**(3), 222-228.

**Brown, P. M., Pratt, A. G., Isaacs, J. D.,** 2016. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**(12), 731-742.

**Byng-Maddick, R., Ehrenstein, M. R.,** 2015. The impact of biological therapy on regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, **54**(5), 768-775.

**Delgado-Vega, A. M., Martín, J., Granados, J., Anaya, J. M.,** 2006. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿Qué esperar de América Latina?. *Biomédica*, **26**(4), 562-84.

**Demoruelle, M. K., Deane, K. D., Holers, V. M.,** 2014. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis?. *Current opinion in rheumatology*, **26**(1), 64.

**Díaz-González, J. F., Amaro, I. F.,** 2007. La célula B en la patogenia de la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, **3**(4), 176-182.

**Feldmann, M., Brennan, F. M., Maini, R. N.,** 1996. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology*, **14**(1), 397-440.

**Goulielmos, G. N., Zervou, M. I., Myrthianou, E., Burska, A., Niewold, T. B., Ponchel, F.,** 2016. Genetic data: The new challenge of personalized medicine, insights for rheumatoid arthritis patients. *Gene*, **583**(2), 90-101.

**Grassi, W., De Angelis, R., Lamanna, G., Cervini, C.,**1998. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*, **27**, S18-S24.

**Komatsu, N., Takayanagi, H.,** 2012. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Frontiers in immunology*, **3**, 77.

**Komatsu, N., Takayanagi, H.,** 2012. Autoimmune Arthritis: The Interface Between the Immune System and Joints. *Advances in immunology*, **115**, 45.

**Kourilovitch, M., Galarza-Maldonado, C., Ortiz-Prado, E.,** 2014. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, **48**, 26-30.

**Kumar, L. D., Karthik, R., Gayathri, N., Sivasudha, T.,** 2016. Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **79**, 52-61.

**Mateen, S., Zafar, A., Moin, S., Khan, A. Q., Zubair, S.,** 2016. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, **455**, 161-171.

**Mellado, M., Martínez-Muñoz, L., Cascio, G., Lucas, P., Pablos, J. L., Rodríguez-Frade, J. M.** (2015). T cell migration in rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*, **6**, 384.

**Molina, J. T., Sala, R. S., Valverde, V. R., Mola, E. M., de la Fuente, J. L. M., Álvaro, I. G., ..., Criado, A. B.,** 2010. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, **6**(1), 23-36.

**Prete, M., Racanelli, V., Digiglio, L., Vacca, A., Dammacco, F., Perosa, F.,** 2011. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmunity reviews*, **11**(2), 123-131.

**Roberts, C. A., Dickinson, A. K., Taams, L. S.,** 2015. The interplay between monocytes/macrophages and CD4+ T cell subsets in rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*, **6**.

**Sánchez-Ramón, S., López-Longo, F. J., Carreno, L.,** 2011. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*, **6**, 20-24.

**Semerano, L., Minichiello, E., Bessis, N., Boissier, M. C,** 2016. Novel immunotherapeutic avenues for rheumatoid arthritis. *Trends in molecular medicine*, **22**(3), 214-229.

**Shinde, C. G., Venkatesh, M. P., Kumar, T. P., Shivakumar, H. G.,** 2014. Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, **28**(4), 351-358.

**Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., Bykerk, V., Dougados, M., Emery, P., ..., Scholte-Voshaar, M.,** 2016. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, **75**(1), 3-15.

**Udalova, I. A., Mantovani, A., Feldmann, M.,** 2016. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**(8), 472-485.

**Vyas, S., Bhalla, A. S., Ranjan, P., Kumar, S., Kumar, U., Gupta, A. K.,** 2016. Rheumatoid Arthritis Revisited—Advanced Imaging Review. *Polish journal of radiology*, **81**, 629.

**Vinaccia, S., Cadena, J., Juárez, F., Contreras, F., Anaya, J.,** 2004. Relaciones entre variables sociodemográficas, incapacidad funcional, dolor y desesperanza aprendida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, **4**(1), 91-103.

**Wasserman, A. M.,** 2011. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*, **84**(11).

**Young, A., Koduri, G.**, 2007. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, **21**(5), 907-927.

**Zampeli, E., Vlachoyiannopoulos, P. G., Tzioufas, A. G.**, 2015. Treatment of rheumatoid arthritis: unraveling the conundrum. *Journal of autoimmunity*, **65**, 1-18.