

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Trabajo de Fin de Grado

Nuria López Ríos

Tutores: María Estefanía Armas González

Ricardo Reyes Rodríguez

Área de conocimiento: Biología Celular

Índice

Índice de abreviaturas	2
Resumen / Abstract	4
1. Introducción	4
2. Objetivos	4
3. Materiales y métodos	4
4. Epidemiología	4
5. Etiología	5
5.1 Factores genéticos	5
5.2 Factores epigenéticos	7
5.3 Factores ambientales	7
6. Patogénesis	9
6.1 Estado preclínico o pre-AR	10
6.2 AR clínica	11
7. Clasificación y diagnóstico	12
8. Tratamiento y enfoque terapéutico	14
8.1. FAME clásicos	14
8.2 FAME biológicos	15
8.3 Nuevas terapias biológicas.	18
9. Conclusiones	21
10. Bibliografía	22

Índice de abreviaturas

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AC	Anticuerpos
ACPA	Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados
AR	Artritis Reumatoide
BAFF	Factor Activador de Células B
BCR	Receptor Células B
Blys	Estimulador de Linfocitos B
CD	Cúmulo de Diferenciación
CD40L	Ligando CD40
CPA	Células Presentadoras de Antígeno
CTLA-4	Antígeno 4 asociado al Linfocito T Citotóxico
C5a	Fracción 5a del Complemento
CXCL	Ligando con Motivo CXC
EP	Enfermedad Periodontal
EPISER	Estudio de Prevalencia de las Enfermedades Reumáticas en Población Adulta en España.
EULAR	Sociedad Europea contra el Reumatismo
FAME	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
Fc	Fracción constante de las inmunoglobulinas
FKN	Fractalquina
FLS	Sinoviocitos tipo fibroblasto
FR	Factor Reumatoide
GM - CSF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos
GM - CSFR	Receptor del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
LT	Leucotrienos
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MHC-II	Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase II
MMP	Metaloproteasas de la Matriz Extracelular
MTX	Metotrexato

PAD	Pepditil Arginina Deaminasa
PCR	Proteína C Reactiva
PG	Prostaglandinas
PMN	Células Polimorfonucleares
RANK	Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa B
RANKL	Ligando de Receptor Activador para el Factor Nuclear Kappa B
TCR	Receptor de Células T
TH	Célula T auxiliar
TFH	Célula folicular T auxiliar
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
Treg	Célula T reguladora
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de naturaleza autoinmune. Afecta principalmente a la membrana sinovial de múltiples articulaciones produciendo sintomatología inespecífica de carácter general, y en ocasiones, manifestaciones extra-articulares. El objetivo de este trabajo ha sido la revisión del estado actual de las terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide, basadas en el uso de anticuerpos monoclonales, así como de las terapias biológicas de nueva generación. Para ello, se utilizaron diferentes artículos originales y de revisión, así como textos científicos sobre el tema. El objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide es conseguir la remisión, por lo que se hace uso de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Destacan los FAME clásicos, de primera elección en el control de la artritis reumatoide, y los FAME biológicos, que actúan sobre moléculas específicas que promueven la reacción inflamatoria. A pesar de que estos fármacos tienen efecto en un amplio espectro de la población, no consiguen la remisión en todos los pacientes debido a la compleja fisiopatología de la enfermedad, lo que ha llevado al estudio y desarrollo de otras terapias biológicas dirigidas a nuevas dianas terapéuticas desde donde abordar el tratamiento de la enfermedad.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease of autoimmune origin. This disease mainly affects the synovial membranes of many joints where general nonspecific symptoms are evident, and occasionally, extra-articular manifestations. The objective of this review focuses on the study of various existing biological therapies available for the treatment of rheumatoid arthritis based on the use of monoclonal antibodies, as well as, new generation of biological therapies. For this, different original and review scientific articles and specialized books on this topic were selected. The goal of treatment in rheumatoid arthritis is to achieve remission, for which the disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used. Classic FAME highlights, as first choice in the control of rheumatoid arthritis, and biological FAME, which act on the specific molecules that trigger the inflammatory response. Despite the fact that these drugs act on a broad spectrum of the population, they do not achieve remission in all patients due to their complex pathophysiology; this fact has taken to the study and development of biological therapies aimed to new therapeutic targets to approach the treatment of the illness.

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, de naturaleza autoinmune y causa desconocida. Esta enfermedad provoca inflamación crónica de la membrana sinovial en múltiples articulaciones, con destrucción del hueso y el cartílago, dolor, discapacidad funcional y disminución de la calidad de vida. Puede, además, manifestar clínica extra-articular como anemia, miocarditis, pleuritis, vasculitis, etc.

Suele debutar entre los 30 y los 50 años, aunque puede aparecer a cualquier edad (1). Durante los 3 primeros años de la enfermedad, el 33-40% de los pacientes puede presentar limitaciones físicas pudiendo reducirse este porcentaje con un diagnóstico temprano y una adecuada rehabilitación. Su distribución es universal, afectando a 5 de cada 1.000 adultos en España (2). En la actualidad, el objetivo del tratamiento se centra en conseguir la remisión de la sintomatología, destacando como primera opción terapéutica el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevas terapias biológicas que actúan bloqueando moléculas específicas implicadas en la patogenia de la enfermedad (3).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo ha sido revisar el estado actual de las terapias biológicas para AR, las cuales se basan en el uso de anticuerpos monoclonales, incluyendo aquellas de nueva generación.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

La información para este trabajo se obtuvo mediante búsqueda bibliográfica y selección de diferentes artículos en revistas científicas especializadas. Para ello, se utilizaron buscadores como PUBMED, Google Academics, SCIELO, etc, usando como palabras clave: artritis reumatoide, patogénesis de la AR, terapias biológicas en AR, factor reumatoide, anticuerpos anti-péptidos citrulinados y FAME, solas o en combinación.

4. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de la AR se sitúa entre el 0,5-1% en población adulta, siendo más común en mujeres que en hombres (3:1) en edades comprendidas entre los 30 y los 50 años (1). Conocer la distribución geográfica de esta enfermedad es complicado debido a la falta de estudios epidemiológicos, pero se estima mayor prevalencia en los países

desarrollados observándose valores altos en el Norte de Europa y América, y bajos en la cuenca mediterránea (Fig. 1). En tribus indias americanas y esquimales encontramos una prevalencia en torno al 3%, mientras que en África y Asia está por debajo del 0,2%.



Figura 1. Prevalencia mundial de la artritis reumatoide. Los números expresan los casos por cada 100 habitantes y han sido obtenidos a partir de la media de estudios comunicados en las regiones geográficas sobre las que aparecen. *Carmona L. 2002.*

En España, el estudio EPISER analizó una muestra representativa de pacientes mediante una encuesta a nivel nacional realizada por reumatólogos en 20 municipios seleccionados mediante muestreo estratificado en etapas. Para ello, se estudiaron 186 sujetos positivos para AR, estableciéndose una prevalencia del 0,5%, y observándose mayor porcentaje en mujeres (0,8%) que en hombres (0,2%) (3).

5. ETIOLOGÍA

Aunque la etiología exacta de la AR continúa siendo desconocida, se piensa que podría desencadenarse como consecuencia de la interacción de diversos factores, fundamentalmente genéticos, epigenéticos y ambientales.

5.1 Factores genéticos

La implicación genética en la AR es compleja debido a la participación de diversos genes. La mayoría de los genes implicados en la predisposición al desarrollo de la AR se localizan en el cromosoma 6, en los loci HLA (antígeno leucocitario humano)-DR, concretamente en los alelos específicos HLA-DRB1, pertenecientes al complejo MHC-II. Estos genes codifican para una secuencia conservada de aminoácidos conocida como

epítopo compartido (EC) o reumatoide (ER), que es fundamental en el proceso de reconocimiento de los antígenos artritogénicos que han sufrido citrulinación (4).

La variabilidad de los múltiples factores genéticos involucrados en la AR puede tener relación con las diferentes manifestaciones clínicas, oscilando entre formas leves y graves de la enfermedad. Otros genes implicados son aquellos que codifican para diversas citocinas inflamatorias que participan en la fisiopatología de la inflamación articular, y algunos genes implicados en la presentación de antígenos, como CD80 y CD86 (5).

5. 2 Factores epigenéticos

Entre los factores epigenéticos involucrados en el desarrollo de la AR destacan cambios en la metilación del ADN, modificación de histonas (acetilación, metilación y sumoilación) y expresión de microARNs. Estos cambios son útiles como biomarcadores de actividad, y en la progresión de la enfermedad (6). Se ha observado el efecto de estos factores sobre los sinoviocitos de tipo fibroblasto (FLS). Estos, sufren alteración fenotípica a causa de la reducción en la metilación del ADN, debida a disminución en la expresión de la enzima ADN metiltransferasa 1, y a la acetilación de histonas por el incremento en los niveles de histonas desacetilasas (HDAC). La sobreexpresión de HDAC altera el patrón de expresión de los FLS, provocando mayor producción de citocinas proinflamatorias que actúan localmente induciendo proliferación celular e inhibiendo la apoptosis. Otra vía de regulación de la expresión génica en los FLS son los microARNs, pequeños ARN no codificantes que actúan controlando la proliferación, diferenciación y muerte celular.

5. 3 Factores ambientales

La evidencia científica sobre el efecto de los factores ambientales en el desarrollo de la AR no es concluyente, sin embargo, se ha observado que existe una relación entre los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

5.3.1 Tabaco

Es el factor ambiental más estudiado asociado a la AR. El consumo de tabaco se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar AR seropositiva (FR (factor reumatoide) y/o ACPA (anticuerpos antipéptidos citrulinados) positivos). Este aumento del riesgo se asocia a la presencia de alelos HLA-DRB1 que contienen el EC/ER. Se ha

establecido que la reacción inflamatoria local y la necrosis celular producida por el tabaco en el pulmón favorece un mecanismo denominado citrulinación, facilitando la activación del sistema inmune (8). La presencia de un proceso inflamatorio articular también favorece la citrulinación induciendo la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD), y provocando la conversión post-traducciona del aminoácido arginina a citrulina, en numerosas proteínas. Este mecanismo genera autoantígenos reconocidos por los alelos HLA, como HLA-DRB1, que contienen el EC/ER. Como resultado, se pierde la tolerancia inmunológica, dando lugar a la formación de ACPA contra estas proteínas citrulinadas (9).

5.3.2 Enfermedad periodontal

La AR y la enfermedad periodontal (EP) son enfermedades inflamatorias crónicas con un perfil inflamatorio común que podrían compartir un vínculo genético. En la mucosa oral de pacientes con EP encontramos diversas bacterias, la más común *Porphyromonas gingivalis*, única bacteria capaz de expresar la enzima PAD. Durante la inflamación periodontal, como en la AR, se produce citrulinación de proteínas. La infección por este microorganismo, por tanto, podría inducir o acelerar la AR facilitando la presentación de autoantígenos y la producción de ACPA, marcadores específicos de la AR (10).

5.3.3 Sexo

Las mujeres son más propensas que los hombres a padecer AR debido al efecto de los estrógenos sobre el sistema inmune. No obstante, el papel de las hormonas en el desarrollo de la enfermedad continúa siendo controvertido. En mujeres, la enfermedad suele ser sintomática a partir de la menopausia, entre los 45-55 años, mientras que en hombres el inicio de la sintomatología es más tardío.

5.3.4 Otros factores

Los factores de estilo de vida modificables como obesidad, consumo de alcohol, trastorno de estrés postraumático en mujeres, o bajo nivel socioeconómico también han sido relacionados con la enfermedad.

6. PATOGÉNESIS

En individuos genéticamente predispuestos a padecer AR, la incidencia de factores ambientales y epigenéticos da lugar a la fase preclínica de la enfermedad en la que se observa un aumento de citocinas proinflamatorias en sangre y presencia de autoanticuerpos. Posteriormente, en la fase temprana, aparece sintomatología no específica de AR, como rigidez matutina con dolor e inflamación articular de forma asimétrica. Finalmente, la fase establecida se caracteriza por la formación del *pannus* (tejido de granulación fibrovascular que recubre la superficie articular) y la destrucción progresiva del cartílago y el hueso (Fig. 2) (9).

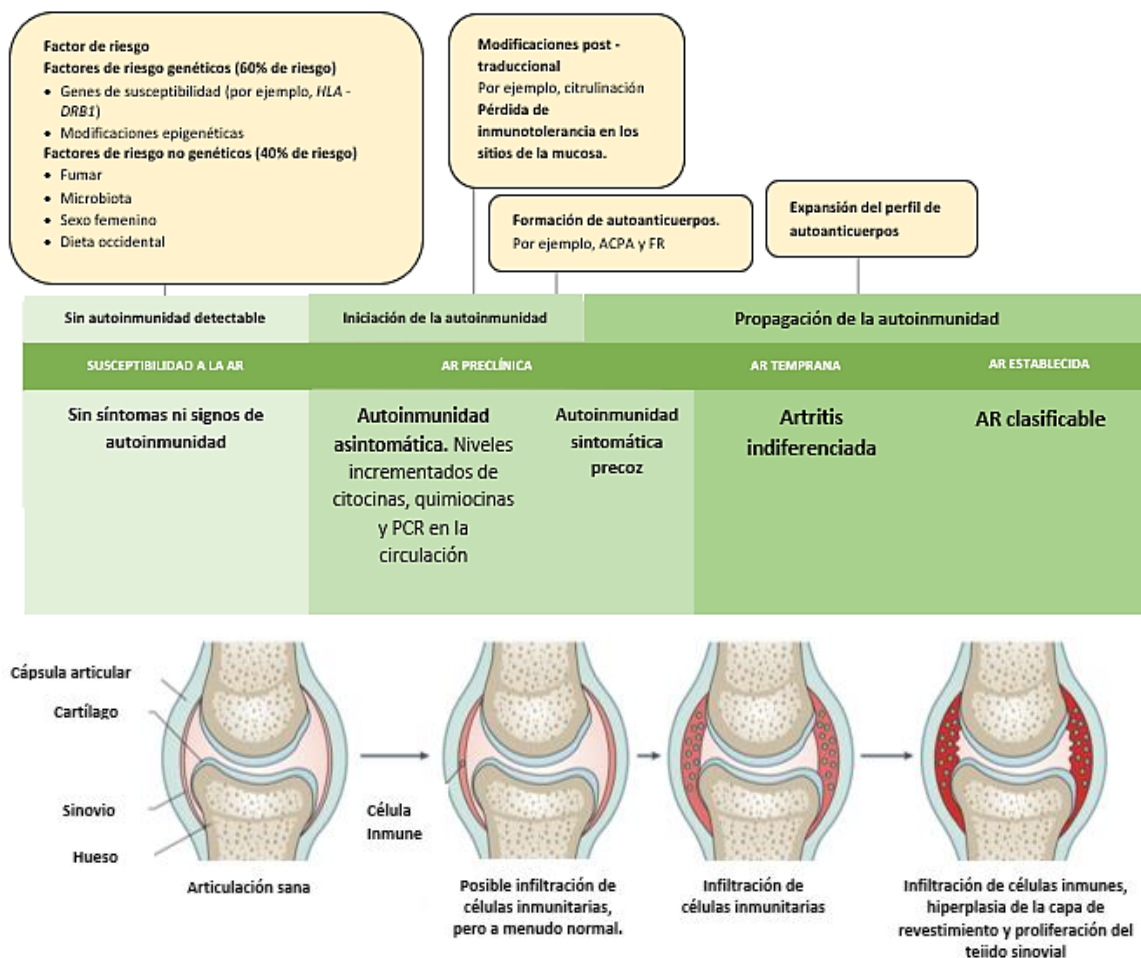


Figura 2. Desarrollo y progresión de la AR. Tanto los factores genéticos como los no genéticos contribuyen en el desarrollo de la artritis reumatoide (AR). La progresión de la enfermedad implica la iniciación y propagación de la autoinmunidad contra proteínas modificadas (autoantígenos), lo cual ocurre años antes del inicio de la sinovitis subclínica (inflamación del sinovio) y de la aparición de los síntomas clínicos. ACPA: anticuerpos anti - proteínas citrulinadas; PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide. *Modificado de Smolen J, et al. 2018.*

6.1 Estado preclínico o pre-AR

Esta etapa es consecuencia de la predisposición genética individual y la exposición a factores ambientales y epigenéticos que provocan la pérdida de la tolerancia inmunológica hacia la membrana sinovial donde se producirá el proceso inflamatorio y la respuesta sinovial destructiva.

Un factor ambiental, como el tabaco, provoca inflamación durante años, constituyendo el evento más precoz de la AR. Esta inflamación induce la PAD que provoca citrulinación de proteínas estructurales. Estas proteínas son reconocidas por células presentadoras de antígenos (CPA), que migran desde las articulaciones a órganos linfoides secundarios. En esta localización, se produce la presentación de antígenos a linfocitos T que, a su vez, activan a linfocitos B y migran nuevamente a la membrana sinovial. La activación de los linfocitos B estimula la producción de autoanticuerpos, incluso antes de la expresión clínica de la enfermedad, destacando el FR, una IgM dirigida contra la fracción c de las IgGs, y los ACPA. La presencia de estos autoanticuerpos puede contribuir al inicio o perdurabilidad de la AR, pero por sí solos no desencadenan la enfermedad (Fig. 3). Durante este estadio, la exploración física y las biopsias sinoviales no muestran signos de inflamación ni alteraciones estructurales en las articulaciones. Sin embargo, los pacientes son FR y ACPA positivos y la concentración en sangre de factores proinflamatorios es superior a la normal. Progresivamente se van adquiriendo rasgos autoinmunes hasta que un agente aún desconocido (segunda agresión o “*second hit*”) provoca la aparición de síntomas clínicos de la enfermedad (11).

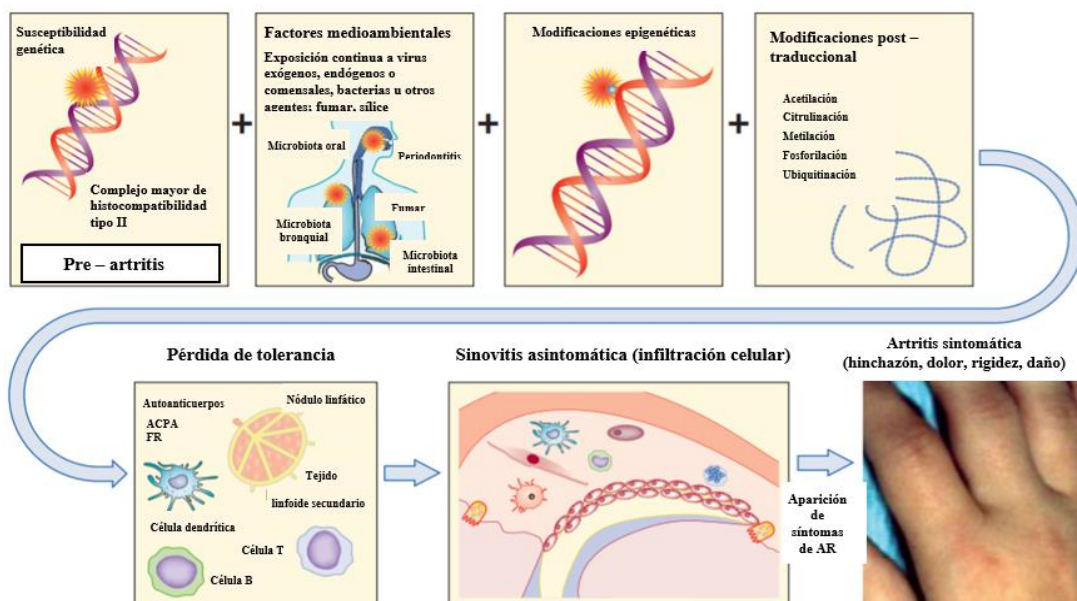


Figura 3. Desarrollo y progresión de la AR. Tanto los factores genéticos como los no genéticos contribuyen en el desarrollo de la AR. La progresión de la enfermedad implica la iniciación y propagación de la autoinmunidad contra proteínas modificadas (autoantígenos), lo cual ocurre años antes del inicio de la sinovitis subclínica (inflamación del sinovio) y de los síntomas clínicos. ACPA: anticuerpos anti - proteínas citrulinadas; FR: factor reumatoide. *Modificado de Smolen et al. 2016*

6.2 AR clínica

Previamente a la aparición de la AR establecida se da la “AR temprana” (Fig. 2), caracterizada por inflamación de la membrana sinovial (sinovitis) con infiltración de células T CD4⁺ y macrófagos, alta expresión de metaloproteasas (MMPs) y autoanticuerpos. Esta situación permanece estable durante un tiempo, de manera que un diagnóstico precoz permitiría un tratamiento más rápido y eficaz impidiendo la progresión hacia estadios más severos. Los linfocitos T CD4⁺ interactúan con las células B, de hecho, se ha observado en biopsias de membrana sinovial de pacientes con AR la presencia de centros germinales ectópicos que podrían favorecer dicha interacción (12), lo que generaría la activación de más linfocitos T CD4⁺ que proliferan y liberan citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) en la membrana sinovial promoviendo la infiltración de leucocitos, la neovascularización y la lesión del hueso y el cartílago (13). Por otro lado, dicha interacción induce la diferenciación de las células B y la producción de autoanticuerpos que forman inmunocomplejos que se acumulan en la articulación y activan los factores del complemento. Tanto los inmunocomplejos como los factores del complemento activan los macrófagos, que liberan IL-1 y TNF- α , intensificando la reacción inflamatoria y la respuesta autoinmune (14).

La liberación de citocinas por las células del sistema inmune provoca la activación de los FLS a través de la vía de señalización JAK-STAT y con ello, la hiperproliferación de los mismos dando lugar a un tejido de granulación o *pannus*, que invade el cartílago y los tendones, por medio de la producción y liberación local de metaloproteasas como las colagenasas (MMP-1 y MMP-13) y la estromelisinina (MMP-3) (10).

La IL-6, favorece además la diferenciación de los osteoclastos, favoreciendo así la erosión del hueso (Fig. 4) (15).

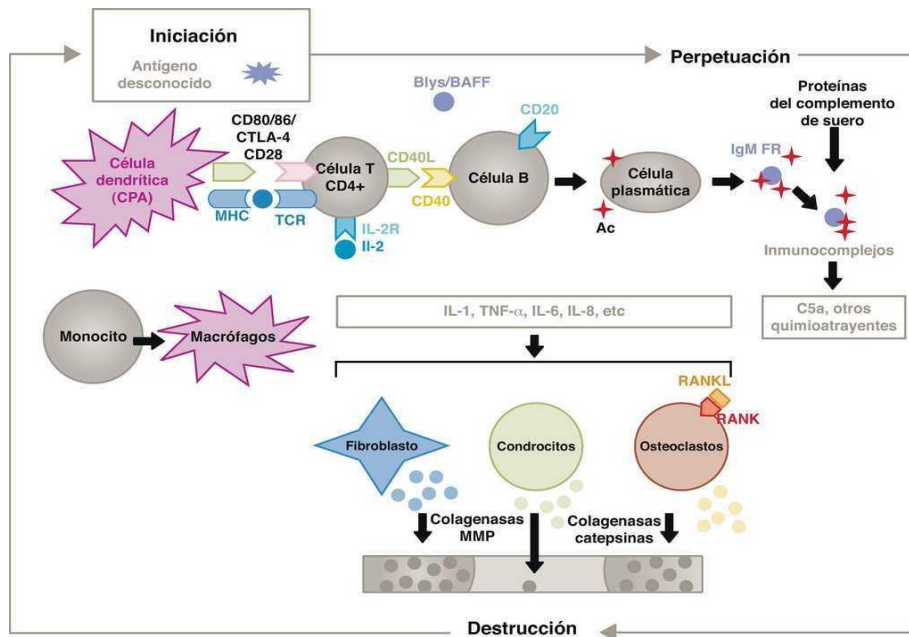


Figura 4. Fisiopatología de la AR. Durante la patogenia de la AR participan diversas células del sistema inmune (innato y adaptativo). La interacción entre estas células genera la liberación de autoanticuerpos y citocinas proinflamatorias que actúan a nivel local provocando la destrucción articular.

AC: anticuerpo; BAFF: factor activador de células B; Blys: estimulador de linfocitos B; CD: cúmulo de diferenciación; CPA: célula presentadora de antígeno; CTLA-4: antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico; C5a: fracción 5a del complemento; FR: factor reumatoide; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; LT: leucotrienos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; MMP: metaloproteinasas de la matriz; PG: prostaglandinas; PMN: células polimorfonucleares; RANK: receptor activador del factor nuclear Kappa B; RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear Kappa B; TCR: receptor de células T; TNF: factor de necrosis tumoral. *Castañeda S, et al. 2011.*

7. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la AR se basa en la clínica del paciente, los signos detectados en el examen físico y las pruebas de laboratorio (16). El Colegio Americano de Reumatología (ACR), estableció en 1987 una serie de criterios para su diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para la clasificación de la AR (The American College of Rheumatology 1987).

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide	
●	Rigidez matutina: al menos 1 hora durante 6 semanas mínimo.
●	Tumefacción: de 3 o más articulaciones simultáneamente durante al menos 6 semanas. De carpo o articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
●	Tumefacción articular simétrica. Implicación simultánea de las mismas

articulaciones en ambos lados del cuerpo.

- **Cambios radiológicos típicos:** deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas en manos.
- **Nódulos reumatoides.**
- **Presencia de FR en suero:** demostración de cantidades anormales del FR sérico por cualquier método para el cual el resultado ha sido positivo en < 5% de sujetos de control normales.

Estos criterios fueron los primeros desarrollados para diferenciar la AR de otras enfermedades articulares crónicas (osteoartritis, artritis psoriásica, etc). Debido a su escasa sensibilidad y especificidad, se desarrolló una nueva clasificación en 2010 por la ACR y la Sociedad Europea contra el Reumatismo (EULAR) que permite evaluar diversos parámetros de la enfermedad: número y tipo de articulaciones afectadas, presencia de autoanticuerpos (ACPA y FR), reactantes de fase aguda y duración de la sintomatología, desde su inicio (Tabla 2) (17).

Tabla 2. Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.

Variables	Puntuación
Afectación articular	
● 1 articulación grande afectada	0
● 2 - 10 articulaciones grandes afectadas	1
● 1 - 3 articulaciones pequeñas afectadas	2
● 4 - 10 articulaciones pequeñas afectadas	3
● > 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
● FR y ACPA negativos	0
● FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
● FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
● VSG y PCR normales	0
● VSG y/o PCR elevadas	1

Duración	
• < 6 semanas	0
• ≥ 6 semanas	1

ACPA: anticuerpos anti-péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Los estudios radiológicos, útiles para observar la progresión de la enfermedad, permiten durante las fases iniciales observar del daño articular en el 15-30% de los pacientes, mientras que en la fase establecida permite observar las lesiones en el 90% de los pacientes (18).

8. TRATAMIENTO Y ENFOQUE TERAPÉUTICO

El enfoque terapéutico de la AR ha cambiado drásticamente desde la introducción de tratamientos biológicos a finales de los noventa. Actualmente los principales objetivos terapéuticos son:

- a. Inicio temprano ante la sospecha de enfermedad.
- b. Tratamiento por objetivos, intentando alcanzar la remisión clínica.
- c. Control exhaustivo mediante índices cuantitativos compuestos.

Hasta la aparición de las terapias biológicas, el tratamiento de la AR se basaba en el uso de FAME clásicos, destacando el metotrexato (MTX). En la actualidad, los avances en la inmunopatología de la enfermedad han permitido el diseño de fármacos dirigidos a dianas terapéuticas específicas, denominados FAME biológicos, con mayor eficacia que los anteriores (19).

8.1. FAME clásicos

En este grupo el MTX, un análogo estructural del ácido fólico que inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, es la primera opción terapéutica. Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, se sabe que inhibe parcialmente la respuesta inmune, reduciendo la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo. Es importante su uso concomitante con ácido fólico, que reduce significativamente su toxicidad hepática y gastrointestinal (13).

En caso de requerir un segundo FAME, se recurre a la leflunomida, la sulfasalazina o las sales de oro parenterales. La utilización de FAME de forma combinada es una práctica frecuente, aunque no aceptada por todos los especialistas.

Un aspecto controvertido del tratamiento es el uso de glucocorticoides. Estos previenen la aparición de erosiones óseas, lo que permite su uso a dosis bajas como terapia puente al inicio de la enfermedad y en brotes agudos, donde la inflamación genera mayor dolor articular. Cuando estos fármacos no responden adecuadamente, se recurre a los FAME biológicos (19).

8.2 FAME biológicos

Los FAME biológicos son proteínas. Están aprobados para el tratamiento de la AR los fármacos anti-TNF- α , el rituximab, el abatacept, el tocilizumab y el anakinra. Sus mecanismos de acción se resumen en la figura 5.

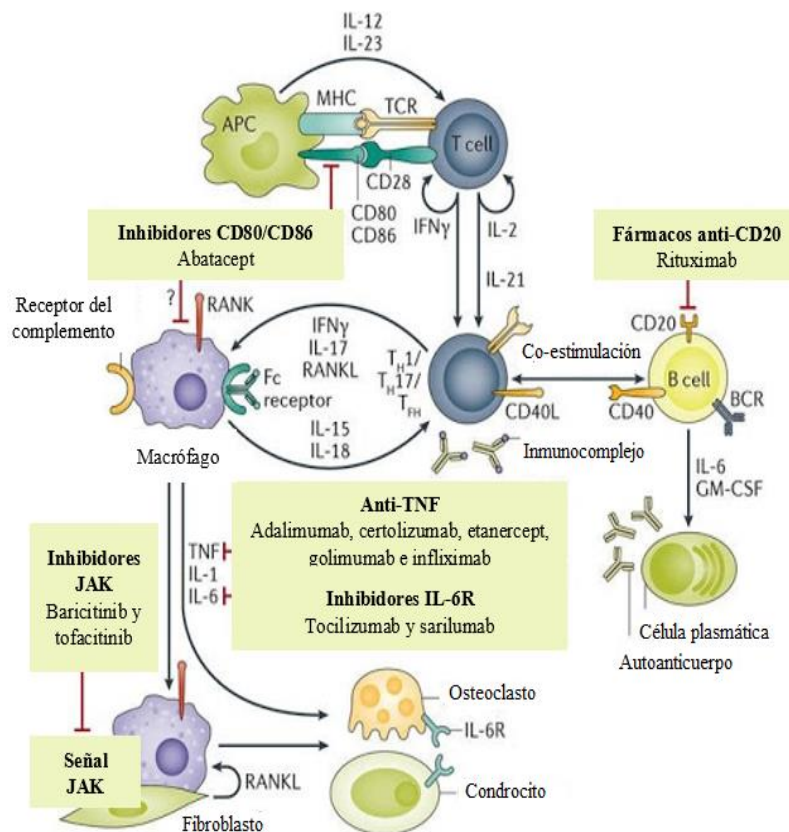


Figura 5. Manejo de la AR con FAME biológicos. Mecanismo de acción de los FAMEs biológicos y FAMEs sintéticos (inhibidores JAK) sobre diversos tipos celulares y moléculas implicadas en el proceso inflamatorio. Mientras los FAMEs biológicos no actúan a nivel intracelular, los inhibidores JAK son pequeñas moléculas administradas por vía oral que atraviesan la membrana plasmática y bloquean las janus quininas (JAKs) citoplasmáticas, inhibiendo la señalización de diversos mediadores inflamatorios. APC:

célula presentadora de antígenos; BCR: receptor de células B; CD: cúmulo de diferenciación; CD40L: ligando CD40; GM - CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; RANK: receptor activador del factor nuclear Kappa B; TCR: receptor de células T; TFH: célula folicular T auxiliar; TH: célula T auxiliar. *Modificado de Smolen JS, et al. 2018.*

- **Anti-TNF- α :** el TNF- α es una citocina producida por células del sistema inmune que causa inflamación, apoptosis y destrucción articular. Los anti-TNF- α son anticuerpos monoclonales que bloquean al TNF- α neutralizando sus efectos. Primera terapia biológica aprobada para el tratamiento de la AR incluye 5 fármacos: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab (Fig. 6).

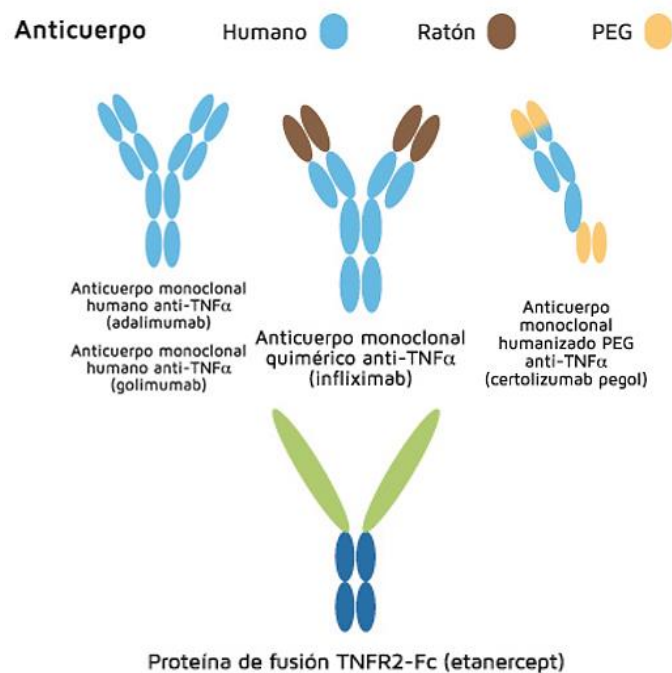


Figura 6. Estructura de anticuerpos anti-TNF- α . Anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando la acción del factor de necrosis tumoral (TNF-alpha). *Modificado de Takeuchi T, 2011.*

- **Rituximab (RTX):** CD20 parece ser un canal de calcio implicado en la diferenciación de linfocitos B (20). Rituximab es anticuerpo quimérico murino que actúa sobre CD20 en la superficie de los linfocitos B bloqueando su diferenciación (Fig. 7). Se utiliza en el tratamiento de la AR activa grave, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a otros FAME y/o anti-TNF- α , junto con MTX. Esta combinación reduce del daño articular observable mediante radiografía, y mejora la función articular y los parámetros clínicos de actividad de la enfermedad.

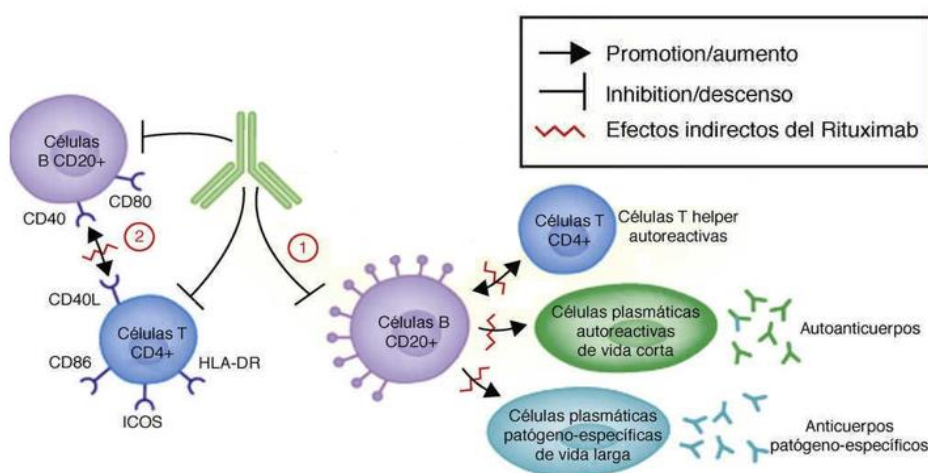


Figura 7. Mecanismo de acción del Rituximab. El Rituximab provoca la depleción de las células B CD20+, lo que de forma indirecta impide la activación de las células T CD4+ y la generación de novo de células plasmáticas (autorreactivas), así como la producción de autoanticuerpos. *Modificado de España A, et al. 2013.*

- Abatacept:** proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) del linfocito T humano y el fragmento Fc modificado de la IgG1 humana. El dominio CTLA-4 se une a los receptores CD80/CD86, evitando su interacción con el receptor CD28 e inhibiendo la coestimulación necesaria para la activación de las células T CD4⁺ (Fig. 8). El abatacept también es una molécula anti-osteoclastogénica que se une a pre-osteoclastos inhibiendo su diferenciación, lo que explica su efecto antierosivo. Se utiliza como tratamiento de primera elección en la AR activa de moderada a grave del adulto tras una respuesta insuficiente a MTX, otros FAME clásicos y a anti-TNF α . Se recomienda su uso con MTX, u otros FAME en caso de intolerancia al MTX (21).

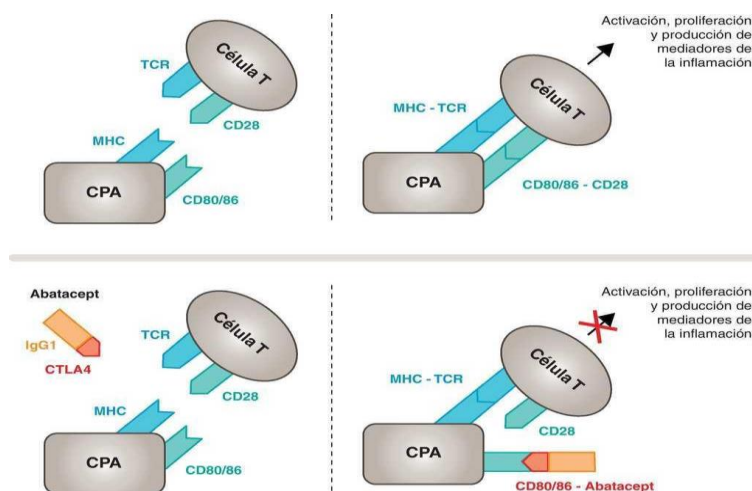


Figura 8. Mecanismo de acción del Abatacept. El dominio extracelular del CTLA-4 presente en el abatacept impide la interacción de CD80/CD86 (CPA) con el CD28 (células T) impidiendo así la

generación de la segunda señal de activación inmune y con ello, la activación del linfocito T. CPA: célula presentadora de antígeno; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; RCT: receptor de células T. *Castañeda S, et al. 2011.*

- **Tocilizumab:** anticuerpo monoclonal que se une a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas e inhibe la señalización mediada por ambos (19). Este fármaco disminuye los niveles de VEGF, un mediador en la angiogénesis inducida por IL-6 y TNF α en sinoviocitos (21).
- **Anakinra:** inhibidor competitivo de la IL-1 α y β que reduce el daño articular (Fig. 9) (5). Su utilización en la actualidad es excepcional, estando restringida al tratamiento de la artritis idiopática juvenil básicamente (19).

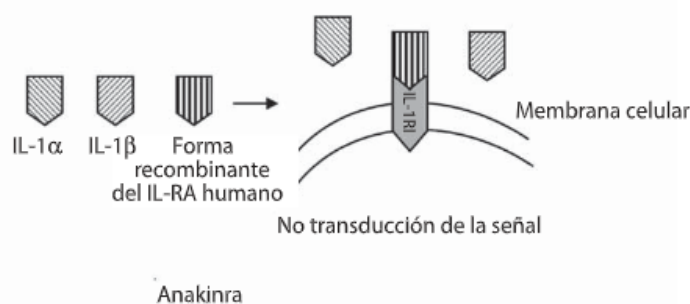


Figura 9. Mecanismo de acción del Anakinra. La forma recombinante de IL-1RA humano bloquea la actividad biológica de la IL-1 producida naturalmente, inhibiendo competitivamente la unión de la IL-1 al receptor de la interleucina-1. *Modificada de Rego-Pérez, et al. 2009.*

8.3 Nuevas terapias biológicas.

Se encuentran en diferentes fases de desarrollo y quedan resumidas en la figura 10.

- **Anti GM-CSF:** GM-CSF es una citocina cuya producción está regulada principalmente por TNF- α . Su expresión está aumentada en la membrana y líquido sinovial de pacientes con AR promoviendo así la inflamación sinovial. Dentro de los anti-GM-CSF encontramos los siguientes fármacos:
 - **Mavrimumab:** anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor α del GM-CSF (22), inhibiendo la activación y diferenciación de neutrófilos y macrófagos. Ha demostrado una eficacia y seguridad elevada en ensayos clínicos de fase II (23).
 - **Otilimab:** IgG monoclonal de alta afinidad totalmente humana dirigida contra el GM-CSF. En la actualidad se encuentra en ensayos clínicos de fase III.

- **Namilumab, lenzilumab y gimsilumab:** IgGs monoclonales totalmente humanas dirigidas contra el GM-CSF. En ensayos clínicos de fase I demostraron ser seguros y eficaces, sin embargo, de momento no se han publicado resultados de estudios de fase II.
- **Anti IL-6R:** anticuerpos monoclonales frente al receptor de la IL-6 (IL-6R). Dentro de los anti IL-6R encontramos los siguientes fármacos:
 - **Sarilumab:** Se une al IL-6R soluble y de membrana bloqueando la señalización por IL-6 (24). Se utiliza en la AR refractaria. Se diferencia del Tocilizumab por su mayor vida media y mayor afinidad por el IL-6R (25).
 - **Clazakizumab:** Ha superado los ensayos clínicos de fase IIb con buena tolerancia y seguridad, no obstante, no hay ensayos en curso para la AR.
 - **Olokizumab:** Ha completado los ensayos clínicos de fase III, sin resultados publicados.
 - **Sirukumab:** Ha superado los ensayos clínicos de fase III demostrando mejoras significativas en la función articular e inhibiendo la progresión del daño articular.
- **IL-2:** citocina producida por células T CD4⁺ y células dendríticas activadas. A dosis altas, promueve la liberación de células T efectoras mientras que, a dosis bajas, promueve la activación de células T reguladoras. Por ello, administrada a dosis bajas presenta un amplio potencial terapéutico en diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Está en ensayos de fase Ib/IIa para evaluación de su seguridad y eficacia en pacientes con AR.
- **IL-10:** citosina producida por leucocitos, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α e IFN- γ , la presentación de antígenos y la proliferación celular. Dentro de este grupo encontramos:
 - **Dekavil:** inmunocitoquina antiinflamatoria completamente humana compuesta por el anti-dominio A de fibronectina fusionado con IL-10. Este fármaco es capaz de actuar sobre los focos de neovascularización en cáncer y artritis. Ha sido utilizado en ensayos clínicos de fase II en combinación con MTX observándose buena tolerancia al mismo (22).
- **Anti-fractalquina (anti-FKN):** la fractalquina (FKN) es una quimiocina de la familia CX3CL que promueve la adhesión celular, la quimiotaxis, la angiogénesis y la osteoclastogénesis; además, aumenta la producción de mediadores inflamatorios, jugando un papel importante en la patogénesis de la AR. Los anticuerpos anti-FKN bloquean estas acciones para conseguir la remisión de la enfermedad. Recientemente,

han sido utilizados en ensayos clínicos de fase II demostrando una seguridad y eficacia prometedora con una respuesta dosis dependiente (23).

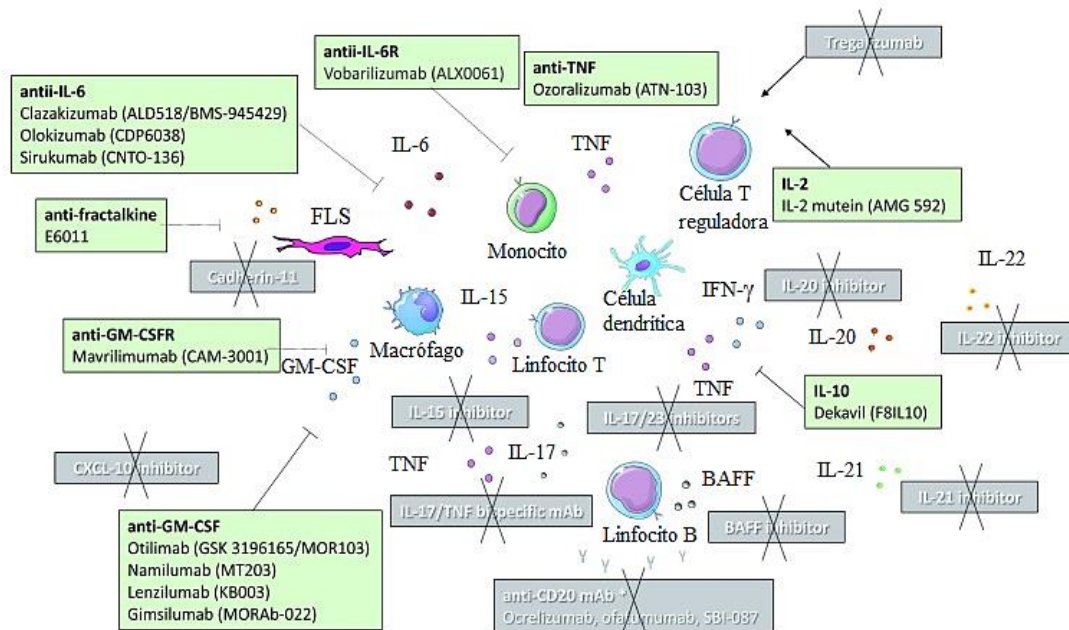


Figura 10. Terapias biológicas potenciales para el tratamiento de la artritis reumatoide que se encuentran actualmente en diferentes etapas de desarrollo clínico. En la imagen se observa las diferentes dianas terapéuticas donde actúan las nuevas terapias biológicas además de, aquellas dianas que por diversas razones han sido descartadas para el desarrollo de nuevas terapias. BAFF, factor de activación de células B; CXCL, ligando con motivo CXC; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; GM-CSFR, receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; mAb, anticuerpo monoclonal; TNF, factor de necrosis tumoral; Treg, célula T reguladora. *Modificado de Senolt L. 2019.*

9. Conclusiones

Las conclusiones del presente trabajo han sido las siguientes:

- La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por la formación de autoanticuerpos (FR y ACPA). Afecta principalmente a las articulaciones, aunque puede cursar con manifestaciones extra-articulares.
- Algunos pacientes con AR no presentan autoanticuerpos, lo que indica que los mecanismos patogénicos al igual que las manifestaciones clínicas varían entre individuos.
- En 1987 se establecieron los criterios de diagnóstico para la AR, que fueron actualizados en 2010 permitiendo un diagnóstico más preciso de la enfermedad, así como el reconocimiento y análisis de la enfermedad en su fase temprana.
- Los avances en la investigación de la AR han permitido dilucidar los factores implicados en la etiopatogenia y el papel de determinadas citocinas y células inmunitarias en su fisiopatología, siendo clave esto último para el desarrollo de los FAME.
- Los FAME clásicos fueron los primeros fármacos desarrollados y, entre ellos, destaca como fármaco de elección el metotrexato debido a su elevada eficacia.
- Los FAME biológicos, de desarrollo más reciente, están basados fundamentalmente en el uso de anticuerpos monoclonales o de proteínas de fusión con anticuerpos monoclonales. Presentan mayor eficacia que los FAME clásicos ya que están dirigidos contra dianas específicas de la enfermedad.
- Actualmente, se encuentran en estudio fármacos biológicos de nueva generación frente a nuevas dianas terapéuticas, sin embargo, se requiere mayor investigación para determinar qué agentes o estrategias terapéuticas se adaptarán mejor a cada paciente.

10. Bibliografía

1. **Prada Hernández D, Santana Hernández I, Molinero Rodríguez C, Gómez Morejón J, Milera Rodríguez J, et al.** Caracterización clínico-epidemiológica y tratamiento precoz en la artritis reumatoide temprana. *RCuR*. 2012; **14** (21): 140-156.
2. **González Otero Z, Egüez Mesa J, Fusté Jiménez C, Reyes Medina E, Borges López J, et al.** Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide: características tomográficas y evolución. *Rev. Finlay*. 2015; **5**(4): 264-274.
3. **Carmona, L.** Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002; **29** (3): 86-90
4. **Villaverde Garcia V, Balsa Criado A.** Factores pronósticos de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002; **29** (1): 10-15
5. **Rego - Pérez I, Fernández - Moreno M, Carreira - García V, Blanco F.** Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009; **5** (6): 268- 279
6. **Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, et al.** Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease. *Immunol Cell Biol*. 2020; **98** (3): 171-186.
7. **Izquierdo E, Pablos JL.** Fibroblastos sinoviales. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013; **14** (4): 121-128
8. **Ruiz - Esquide V, Sanmartí R.** Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2012; **8** (6): 342-350
9. **Ramos-García V, Otero-Rey E, Blanco-Carrión A.** Relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 9(2016); **28** (1): 23-27
10. **Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., Burmester G. R., Emery P. et al.** Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; **4**: 1-23
11. **McInnes, IB, Schett, G.** The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011; **365** (23), 2205–2219.
12. **Constantino AB, del Valle Costa C, Onetti L, Mussano E, Cadille II, et al.** Células T helper foliculares en sangre periférica en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2017; **13** (6): 338-343

13. **Hernández - Baldizón S.** ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide?. *Reumatol Clin.* 2012; **8** (1): 42-45
14. **Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Santos C.** Mecanismo de acción abatacept: concordancia con su perfil clínico. *Reumatol Clin.* 2012; **8** (2): 78-83
15. **Castro-Sánchez P, Roda-Navarro P.** 2017. *Physiology and Pathology of Autoimmune Diseases: Role of CD4+ T cells in Rheumatoid Arthritis*, p. 149- 171. En: Rezaei N. (ed.), *Physiology and Pathology of Autoimmune Diseases*. IntechOpen
16. **Barberá A, Dominguez M.** Características e inmunopatogénesis de la artritis reumatoide. Estado actual en el tratamiento. *Biotecnología Aplicada.* 2004; **21**: 189-201
17. **Gómez A.** Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; **6** (S3): S33-S37
18. **Álvarez Lario B.** El libro de la artritis reumatoide. Madrid: Ediciones Díaz de Santos. 2003
19. **Castañeda S, Martínez Calatrava MJ, Herrero-Beaumont, G.** Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. *Revista Clínica Española.* 2011; **212** (5): 244–254.
20. **Carreño Pérez L, López Longo FJ.** Rituximab en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2004; **31** (4): 205-209
21. **Salgado E, Maneiro JR.** New therapies for rheumatoid arthritis. *Med Clin.* 2014; **143** (10): 461-466.
22. **Senolt, L.** Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies. *F1000Research.* 2019; **8** (F1000 Faculty Rev): 1549
23. **Di Franco M, Gerardi M, Conti F, Lucchino B.** Mavrilimumab: an evidence based review of its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Core Evid.* 2014; **9**: 41-48
24. **LiverTox:** Información clínica y de investigación sobre lesiones hepáticas inducidas por fármacos [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales; 2012-. Sarilumab. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547964/>
25. **Hernandez Cruz B.** Eficacia de sarilumab en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2018; **14** (2): 22-34
26. **Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB.** Rheumatoid Arthritis. *The Lancet.* 2016; **388**: 2023-2038.

27. **Takeuchi T.** Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy. *Keio J Med.* 2011;**60**(3):75-81
28. **España A, Ornila E, Panizo C.** Rituximab en dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; **104** (5): 380-392