



**Universidad
de La Laguna**

***AVANCES EN EL CONOCIMIENTO
INMUNOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES
HUMANAS***

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2021-2022



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

AUTOR: Rubén Pestano Díaz

TUTOR: Enrique Martínez Carretero

DEPARTAMENTO: Parasitología



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	13
¿Cómo se produce este proceso inflamatorio?	13
Medicamentos biológicos y AR	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28



RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria que conlleva a una degeneración de articulaciones, huesos y cartílagos. Esta patología provoca en el enfermo una pérdida de la calidad de vida y de la función física.

La aparición de los fármacos biológicos y sintéticos gracias a avances inmunológicos ha creado nuevos tratamientos capaces de frenar el desarrollo de la AR. Uno de los grupos de fármacos que ya se han aprobado son los inhibidores de JAK/STAT, una vía de señalización intracelular en la que están involucradas un gran número de citocinas, moléculas proinflamatorias clave en el desarrollo de la AR. Los JAK son proteínas que se encuentran unidas a receptores de membrana, que tras recibir una molécula del medio extracelular se fosforilan y activan otras moléculas que están libres en el citoplasma llamadas STAT. A continuación, estas moléculas se van a translocar al núcleo para la expresión de genes que conducen a la diferenciación y proliferación de las células que participan en la patología. Al inhibir esta vía de señalización se evitan los efectos que desencadenan estas citoquinas.

Aún no se ha conseguido un fármaco realmente efectivo, por eso parece interesante las terapias combinadas dejando atrás tratamientos clásicos como los AINEs y el metotrexato. Una de estas alternativas son los anticuerpos monoclonales como los anti-IL-6, que han demostrado ser una buena vía de inhibición de la enfermedad por el bloqueo de una de las citoquinas que generan mayor efecto proinflamatorio.

Palabras clave: artritis reumatoide, inmunología, tratamiento, citocinas, enfermedad, inflamación, inhibidores JAK/STAT, degeneración articular, avances, anticuerpos monoclonales, anti-IL-6.



ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an inflammatory autoimmune disease that leads to degeneration of joints, bones and cartilage. The disease leads to a loss of quality of life and physical function.

The emergence of biological and synthetic drugs thanks to immunological advances has created new treatments capable of slowing down the development of RA. One of the groups of drugs already approved are inhibitors of JAK/STAT, an intracellular signalling pathway involving a large number of cytokines, key pro-inflammatory molecules in the development of RA. JAKs are proteins that are bound to membrane receptors, which, after receiving a molecule from the extracellular environment, phosphorylate and activate other molecules that are free in the cytoplasm called STAT. These molecules are then translocated to the nucleus for the expression of genes that lead to the differentiation and proliferation of the cells involved in the pathology. Inhibiting this signalling pathway prevents the effects triggered by these cytokines.

A truly effective drug has not yet been found, which is why combination therapies are of interest, leaving behind classic treatments such as NSAIDs and methotrexate. One of these alternatives are monoclonal antibodies such as anti-IL-6, which have been shown to be a good way of inhibiting the disease by blocking one of the cytokines that generate the greatest pro-inflammatory effect.

Keywords: rheumatoid arthritis, immunology, treatment, cytokines, disease, inflammation, JAK/STAT inhibitors, joint degeneration, advances, monoclonal antibodies, anti-IL-6.



ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
AR	Artritis reumatoide	RANK-L	Ligando de receptor activador para el factor nuclear $\text{K}\beta$
RF	Factor reumatoide	AG	Antígeno
ACPA	Anticuerpos contra péptidos citrulinados	Treg	Células T reguladoras
PCR	Proteína C reactiva	EPO	Eritropoyetina humana
ESR	Tasa de sedimentación eritrocítica	TOF	Tofacitinib
MTX	Metotrexato	FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
IL	Interleuquina	UPA	Upacitinib
TNF	Factor de necrosis tumoral	SAR	Sarilumab
Células NK	Natural killer	PBO	Placebo
IFN	Interferón	GM-CSF	Factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos

INTRODUCCIÓN

Los avances inmunológicos adquiridos en las últimas décadas para el tratamiento y detección de las enfermedades humanas han llevado a la evolución de los biofármacos y de los fármacos biotecnológicos. (Josef S Smolen et al, 2016)

Estos tratamientos, capaces de actuar sobre distintos mecanismo del sistema inmunitario, hacen que un gran número de enfermedades hayan obtenido nuevas posibilidades terapéuticas más selectivas y menos nocivas para la salud del paciente. Una de ellas es la AR.

Existe una gran variedad de enfermedades relacionadas con una respuesta inmunológica no deseada que se denominan hipersensibilidades, estas se clasifican en cuatro tipos en función del mecanismo de respuesta que se produzca.

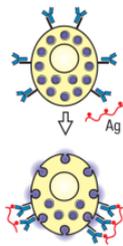
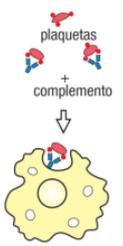
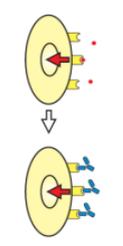
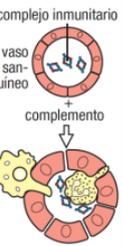
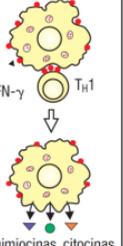
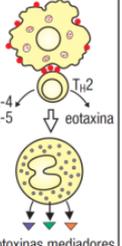
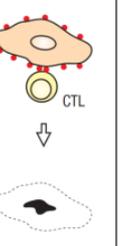
	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reactivo inmunitario	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
Mecanismo efector	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR ⁺ (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
							
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR1α)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto

Figura 1: Tipos de hipersensibilidades. Reacciones de hipersensibilidad mediadas por mecanismos inmunitarios que producen lesión en el tejido. Por un lado, del tipo I al III son mediadas por anticuerpos, mientras que las de tipo IV son mediadas por células T. (Rivas D, 2018)



La artritis reumatoide es una enfermedad de origen autoinmune que en España posee una prevalencia del 0.5%, mayor en mujeres y en áreas urbanas, posee una incidencia de 8.3 casos por cada 100000 adultos mayores de 16 años, variando en función del área geográfica. Suele debutar entre los 30 y los 50 años. (María Jesús García de Yébenes et al, 2018)

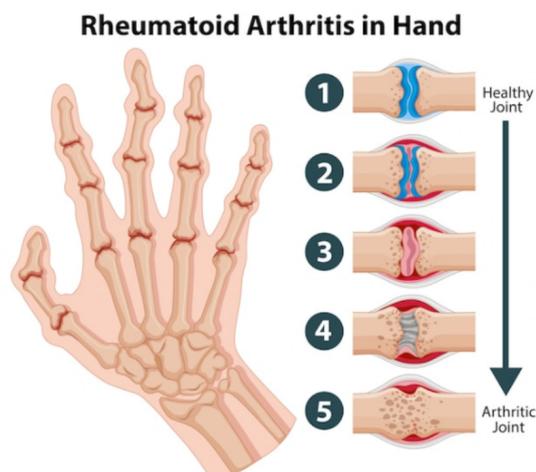


Figura 2: Inflamación en articulaciones metacarpianas producida por el ataque del sistema inmunológico a las células sanas del revestimiento articular. (brgfx/freepik)

Es la enfermedad inflamatoria de las articulaciones más frecuente. Causa dolor e inflamación tanto en las articulaciones pequeñas como en las grandes, esto, acompañado de rigidez matutina, aparición de fatiga y debilidad hacen que esta enfermedad sea incapacitante para aquellos que la sufren. (María Jesús García de Yébenes et al, 2018)

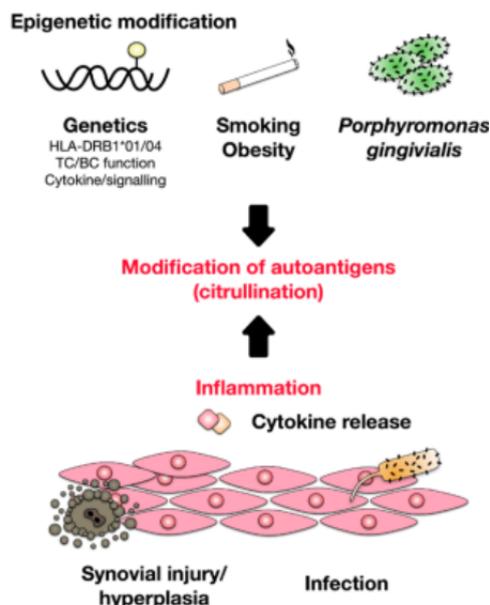


Figura 3: Factores que inducen la aparición de la enfermedad: Genéticos, obesidad, hábito de fumar y la enfermedad periodontal. Aparición de citoquinas y lesión en tejido sinovial. (Yen Ju Lin et al, 2020)

El diagnóstico se basa en: exploración física, analítica general (elevación de proteína C reactiva en fase aguda, valores específicos de factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas citrulinadas), la radiografía simple (observación de la afectación y progresión del desgaste ósea y cartilaginosa), la ecografía y la resonancia magnética. (Yen Ju Lin et al, 2020)

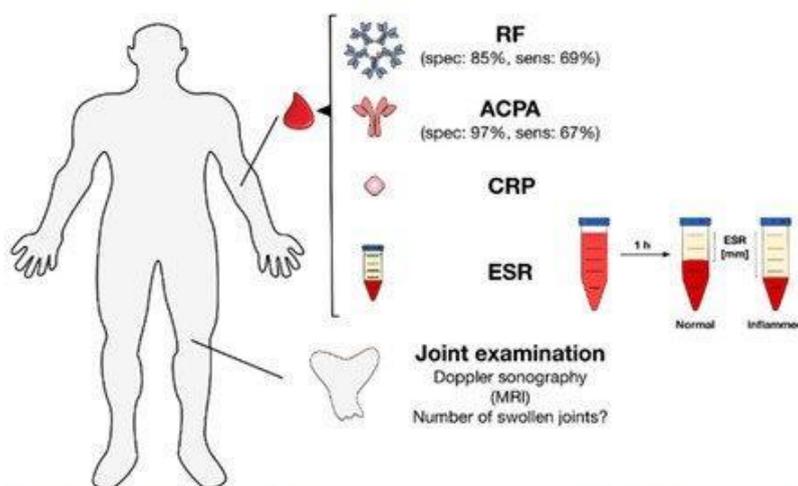


Figura 4: Principales parámetros para la detección de la AR. Que incluye detección de parámetros directos: factor reumatoide y ACPA y la detección de parámetros indirectos: la proteína C reactiva y la tasa de sedimentación eritrocítica, en la cual una rápida sedimentación indica que existe un proceso inflamatorio. (Yen Ju Lin et al, 2020)

Con respecto al tratamiento existen medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las no farmacológicas son la práctica regular de ejercicio físico, el descanso, la fisioterapia (útil para reducir rigidez y aumentar flexibilidad articular) y ayudas técnicas (órtesis para facilitar movimientos habituales). Las medidas farmacológicas incluyen AINEs y glucocorticoides como medidas para mitigar el dolor, sumadas a las siguientes terapias: (Clínic Barcelona, 2021)

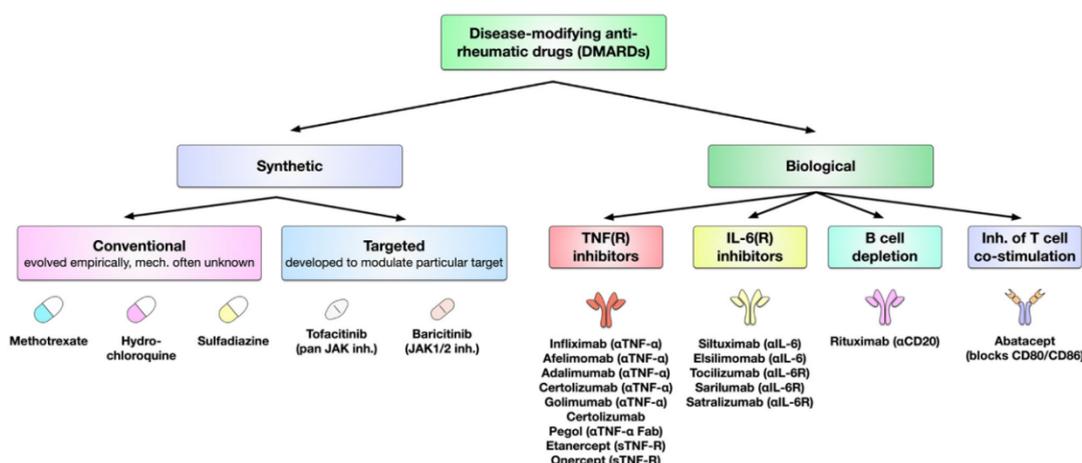


Figura 5: División de fármacos antirreumáticos clasificados en sintéticos, donde incluye el MTX, los inhibidores de JAK y, por otro lado, los biológicos, donde están los anticuerpos monoclonales, dentro de estos, los anti-IL-6. (Yen Ju Lin et al, 2020)

En los últimos años ha habido una verdadera revolución en el tratamiento de la AR comenzando en 1998. A pesar de ello el tratamiento sigue siendo complejo y sigue sin cubrirse todas las necesidades que la enfermedad presenta como ocurre con la frecuencia baja de remisión puntual, los múltiples fallos por ineficacia y toxicidad que obligan en el 50% de los pacientes a cambiar la terapia y una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas. Por todo ello, el tratamiento debe ser individualizado, ya que carece de variables clínicas o biomarcadores que aseguren el éxito terapéutico. (Hernández Cruz B, 2018)



A partir de 2010, gracias a la implementación de la estrategia “treat to target” (T2T) se ha conseguido modificar el curso clínico de la enfermedad, reduciendo la actividad de esta y su mortalidad. Además de ello, se reconoce que la estrategia T2T es coste-efectiva. (Hernández Cruz B, 2018)

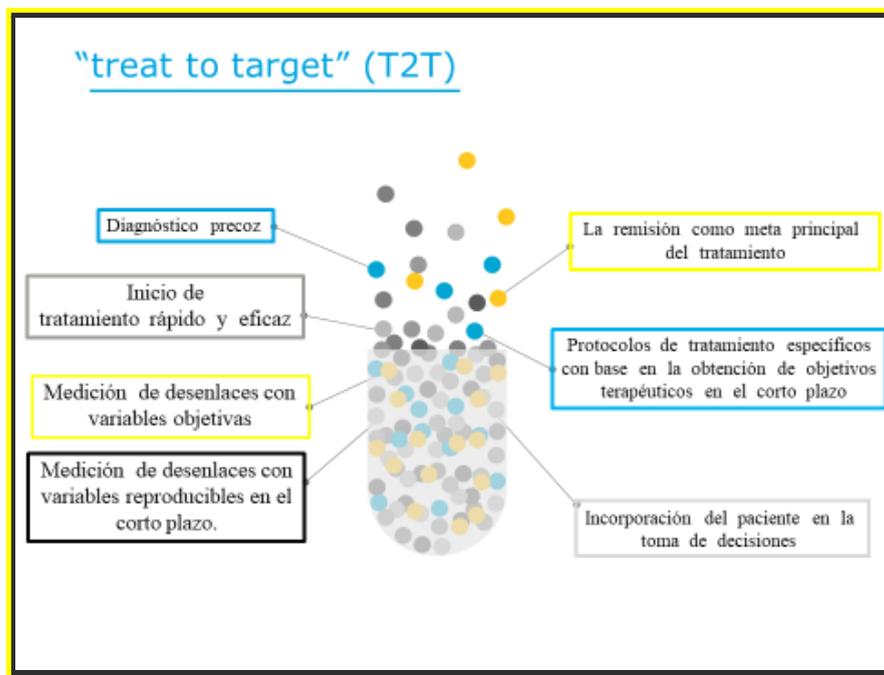


Figura 6: Estrategias implementadas en el plan de acción T2T. (Hernández Cruz B., 2018)

El MTX se considera fármaco de elección, este actúa como antagonista del ácido fólico dentro de los fármacos citotóxicos conocidos como antimetabolitos. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que lleva a la inhibición de la síntesis de ADN. Este consigue disminuir el avance de la AR, pero el estado de inmunosupresión al que está expuesto el paciente es un riesgo considerable. (Bot plus web).

Si bien su efectividad es real, los efectos que provoca a nivel del sistema inmune son superiores a los beneficios que puede tener en un tratamiento crónico, sumándole la cantidad de efectos adversos (aparición de herpes zoster, vasculitis, erupciones cutáneas, prurito, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina, cefalea, astenia, neumonitis) y



contraindicaciones (IR grave, IH grave, patologías ulcerosas, embarazo, lactancia) que este fármaco posee.

La figura 7 muestra los principales tratamientos para este tipo de patologías y su combinación. Como se puede observar se recomienda tratamiento no farmacológico (actividad física), junto al MTX asociándolo a otro fármaco como glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de JAK, etc.

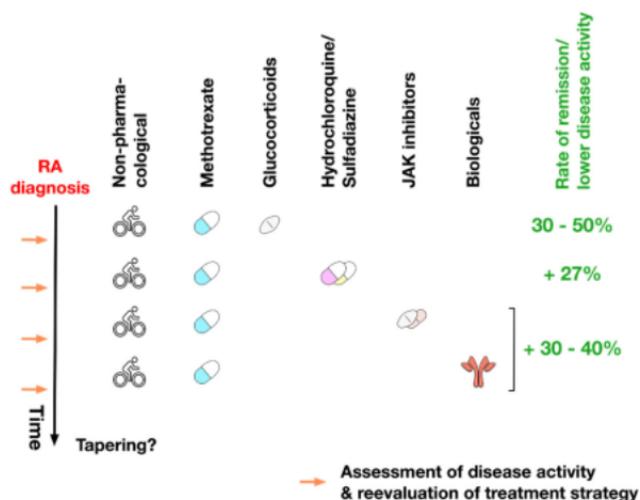


Figura 7: El MTX, aún siendo la opción terapéutica más nociva, sigue siendo el que mayor índice de remisión de la enfermedad posee, y por lo tanto la primera elección junto a los glucocorticoides en terapia combinada. (Yen Ju Lin et al, 2020)



HIPÓTESIS

La hipótesis que se plantea trata sobre la posibilidad de encontrar una alternativa terapéutica fiable al MTX, con una menor toxicidad y que actúe de manera más específica en el paciente, permitiendo que el sistema inmune no se vea gravemente afectado. Con los fármacos existentes se debería estudiar qué ruta o rutas hay que bloquear para detener la progresión de la AR. Una de las combinaciones posibles es el uso de inhibidores de la vía JAK/STAT y anticuerpos monoclonales anti-IL-6. En principio, esto permitiría actuar sobre un gran número de citocinas proinflamatorias, a través de los inhibidores JAK/STAT y además, bloquear la IL-6, una de las que mayor efecto inflamatorio produce, mediante otra estrategia terapéutica, los anti-IL-6.

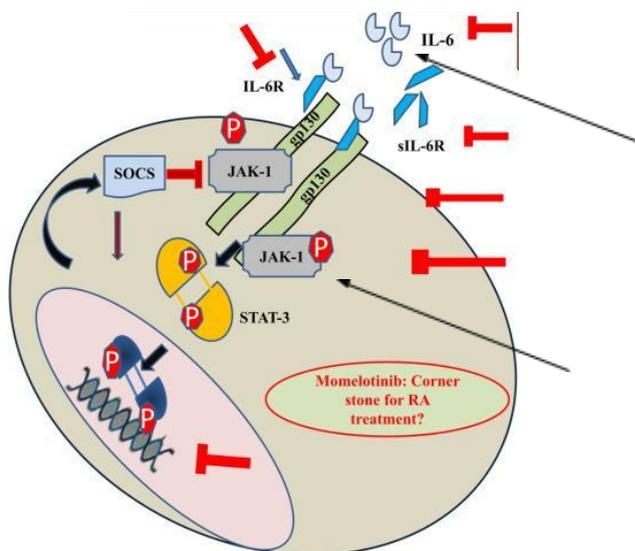


Figura 8: Acciones propuestas como posible terapia, actuando sobre la vía JAK/STAT y sobre la IL-6. (Susmita Srivastava et al, 2022)

OBJETIVOS

- 1) Evaluar las distintas rutas y mecanismos de la Artritis Reumatoide para identificar puntos críticos en el proceso inflamatorio desencadenado por la enfermedad.
- 2) Proponer una posible estrategia farmacológica como alternativa al uso de MTX en base a los nuevos medicamentos que existen en el mercado.



MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha buscado artículos científicos en PubMed (a través del portal del NCBI, National Center for Biotechnology Information) y en ScienceDirect, en las cuales se ha tratado de encontrar artículos relevantes a los procesos inmunitarios que aparecen en la AR a través de revisiones, incluyendo datos epidemiológicos buscados en un artículo publicado por la Sociedad Española de Reumatología e información divulgativa sobre la enfermedad publicada por el Clínic de Barcelona. Se ha utilizado como artículos de referencia los publicados por la revista The Lancet y la revista Cells, estos se han acompañado de documentos recientes para evaluar de manera actual los avances realizados en el tratamiento con inhibidores JAK/STAT y su funcionamiento, al igual que con los anti-IL-6.

Los patrones aplicados respecto al idioma: español o inglés, las publicaciones (artículos), con la posibilidad de acceso libre al texto completo, excluyendo aquellos menos recientes, que no poseían información sobre los últimos estudios realizados. A excepción del artículo de la revista The Lancet, que fue publicado en 2016, todos los demás son del 2018 en adelante.



RESULTADOS

1. ¿Cómo se produce este proceso inflamatorio?

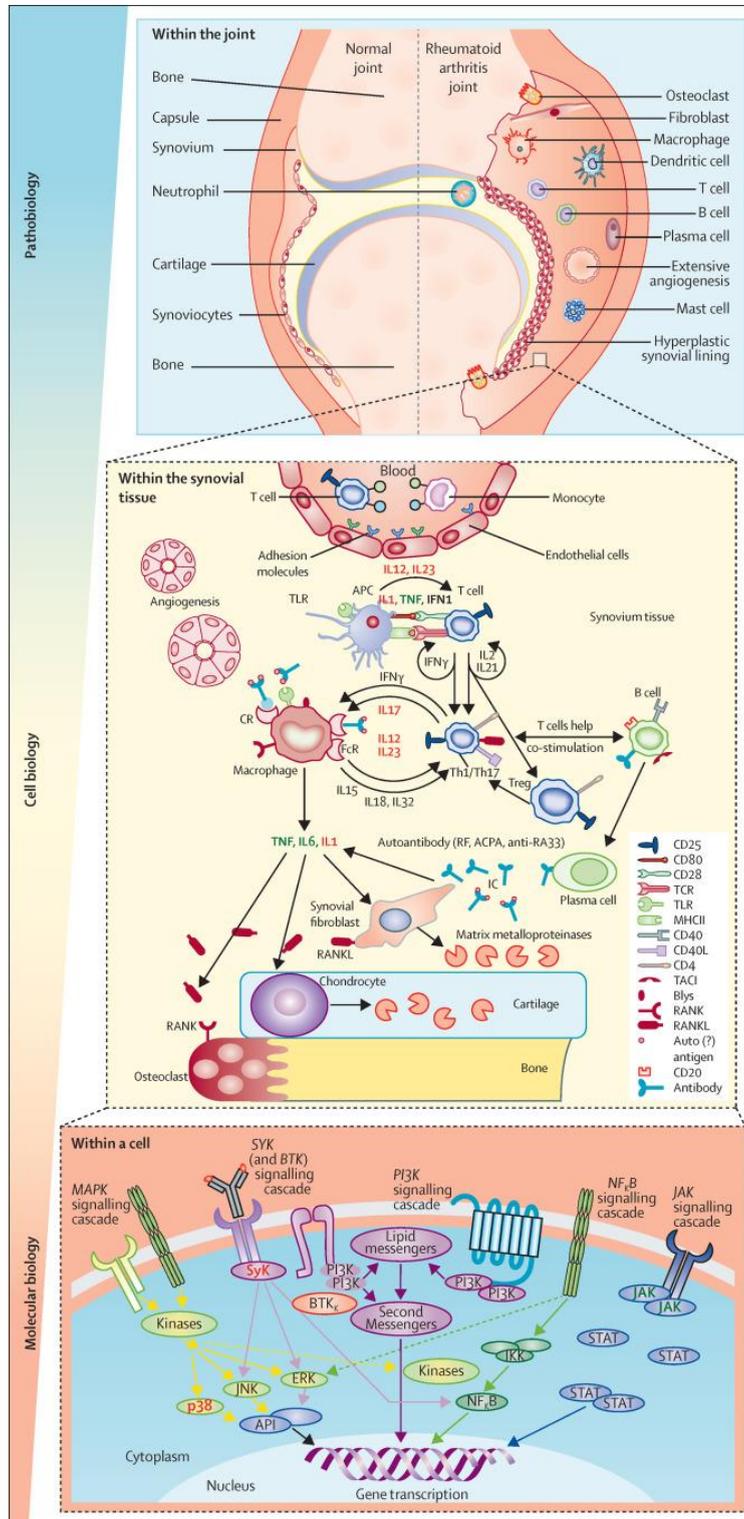


Figura 9: Proceso inflamatorio en la AR a tres niveles. A nivel patológico, en la articulación. A nivel celular, con todas las citoquinas que intervienen en el proceso. Y a nivel molecular, donde se produce la recepción de determinada citocina y a través de distintas vías se llega a la transducción de la señal. (Josef S Smolen et al, 2016)

La principal patología que provoca esta enfermedad deriva de la inflamación que se produce en la membrana sinovial de la articulación. Las células que actúan en el proceso inflamatorio son: macrófagos, células dendríticas, células T y B, células plasmáticas y mastocitos unido a la acción de los osteoclastos y los fibroblastos, encargados del daño articular.

Los macrófagos y células dendríticas son los principales productores de citoquinas proinflamatorias. Esta producción se da como consecuencia de la activación de estas células por medio de determinadas citoquinas y ligandos. Entre estos se encuentran IFN- γ , IL-17 y la presencia de inmunocomplejos.

La presencia de IL-12 e IL-23 crean un entorno idóneo para que los macrófagos presenten determinados antígenos a células T helper, que pueden dar lugar a: células T reguladoras, en cuyo caso se evitaría la respuesta inflamatoria; células Th1, productoras de IFN- γ ; o Th17, productora de IL-17, citoquinas proinflamatorias que además, en el caso del IFN- γ , es capaz de producir óxido nítrico o radicales superoxidantes, sustancias con gran capacidad de destrucción de los tejidos. Estas citoquinas inducen a los macrófagos a sintetizar TNF- α , IL-6 e IL-1, entre otras. Las células B, en cambio, tras la interacción con células T-helper, sintetizan anticuerpos específicos que en presencia del Ag correspondiente producirán inmunocomplejos.

TNF- α , IL-6 e IL-1 producirán diferentes efectos en las células del entorno como ocurre en los fibroblastos, que generarán tejido fibroso afuncional y rígido; los condrocitos que producirán más mediadores de la inflamación y llevarán a la destrucción del cartílago; así como la activación a nivel hepático de proteínas de fase aguda como la PCR, entre otras. La IL-17A junto con RANK-L provocará la maduración de osteoclastos que, al aumentar su concentración, acelerarán la destrucción del hueso.

La tabla 1 indica las principales citoquinas de este proceso inflamatorio, las células que las producen y los efectos inflamatorios que desembocan. (Josef S Smolen et al, 2016).



Citocina	Célula productora	Efectos en AR
TNF-α	Macrófagos sinoviales, células B y NK.	Degradación del cartilago por inducir la diferenciación de células de linaje de monocitos/macrófagos en osteoclastos.
		Producción de IL-1 β e IL-6: atraen leucocitos y promueven inflamación en membrana sinovial.
IL-17A	Células Th17	Promueve producción de IL-6, IL-8 y GM-CSF. Contribuye a erosión ósea, destrucción del cartilago y la neoangiogénesis.
		Desencadena diferenciación de osteoclastos a osteoclastos maduros: erosión.
		Producción de metaloproteinasa.
IFN-γ	Células T, B NK, monocitos/macrófagos, células dendríticas y granulocitos de neutrófilos	Mejora la presentación de Ag haciendo que los macrófagos y monocitos promuevan la diferenciación de osteoclastos.
		Inhibe la diferenciación Treg.
RANK-L	Osteoblastos (condiciones normales), células Th17, macrófagos, células dendríticas y células B y sinoviocitos (En AR)	Activación anormal de osteoclastos produciendo destrucción ósea.

Tabla 1: Tabla de elaboración propia. Información: Yen Ju Lin et al, 2020.

La producción de estas citoquinas vienen mediadas por receptores transmembrana activados por sus ligandos presentes en el entorno. Esta unión da lugar a señales nucleares de transcripción que tras su transducción, producirán otras citoquinas. Los receptores de membrana poseen diversas vías de señalización: la vía MAPK, el SYK y PI3K (Receptores tirosina quinasa), las proteínas transmembrana NF-K β y la vía JAK/STAT. (Josef S Smolen et al, 2016)

2. Vía JAK/STAT

Son un grupo de proteínas intracelulares que pertenecen a la familia Janus, formada por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, todas son tirosinas quinasas que constituyen proteínas no receptoras. Las STAT son proteínas citoplasmáticas inactivas, que una vez seleccionadas para el complejo citocina/receptor, se fosforilan. Este proceso lleva a la formación del p-STAT, molécula que se transloca al núcleo y promueve la transcripción de genes proinflamatorios. (Lee S Simon et al, 2021).

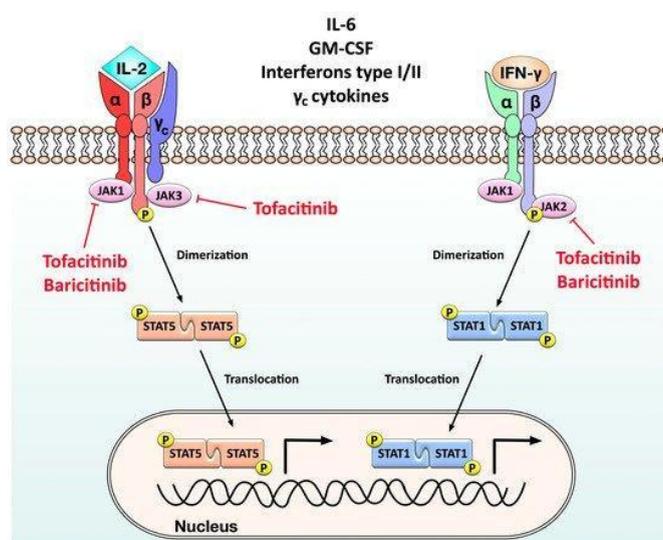


Figura 10: Llegada de la citocina al receptor de membrana, señalización por parte de las JAK al sistema STAT, fosforilación de este y translocación al núcleo. (Yen Ju Lin et al, 2020).

La heterogeneidad de la actividad de estos mediadores les hace partícipes de diversas enfermedades, por ejemplo, la sobreactivación de JAK1, induce neoplasia linfoide, en el caso de JAK2 causa neoplasia mieloproliferativa, la pérdida de actividad de JAK3 se asocia a la inmunodeficiencia combinada grave y la baja concentración de STAT3 se vincula al síndrome de hiper-IgE, que provoca obesidad en caso de que haya una activación crónica. (Yen Ju Lin et al, 2020)

Cada JAK y STAT actúa como mediador celular de distintas citocinas. JAK1 puede ser activada por citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-7 e IL-12, aunque también por citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-10. Por otro lado, JAK2 podrá ser activada por el receptor EPO, IL-6 e IL-11. (Romain Müller, 2019).



En la tabla 2 se muestran diferentes citoquinas y su relación con las diferentes moléculas JAK/STAT : (Yen Ju Lin et al, 2020)

Citocina activadora	Tipo	JAK	STAT
GM-CSF	Proinflamatoria	JAK2	STAT5
IL-4 tipo 1	Antiinflamatoria	JAK1, JAK3	STAT6
IL-4 tipo 2	Antiinflamatoria	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3, STAT6
IL-10	Antiinflamatoria	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3
IL-12	Proinflamatoria	TYK2	STAT4
IL-6	Proinflamatoria	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3
IL-17	Proinflamatoria	JAK2	STAT1, STAT3
IFN-α	Proinflamatoria	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3
IFN-β	Proinflamatoria	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3
TNF-α	Proinflamatoria	Indirecto a través de INF- β .	STAT1
EPO	Hormona eritropoyética	JAK2	STAT3

Tabla 2: Tabla de elaboración propia. Información: Yen Ju Lin et al, 2020.

Existen diferentes medicamentos dirigidos a la inhibición de JAK que actúan uniéndose competitivamente al sitio de unión del trifosfato de adenosina de este y suprimiendo su actividad enzimática. Esto implica el bloqueo de señales provenientes del entorno y a su vez, evita la generación de nuevas citoquinas, especialmente proinflamatorias. (Romain Müller, 2019). Cada inhibidor actúa de forma específica contra cada tipo JAK como indica la siguiente figura:

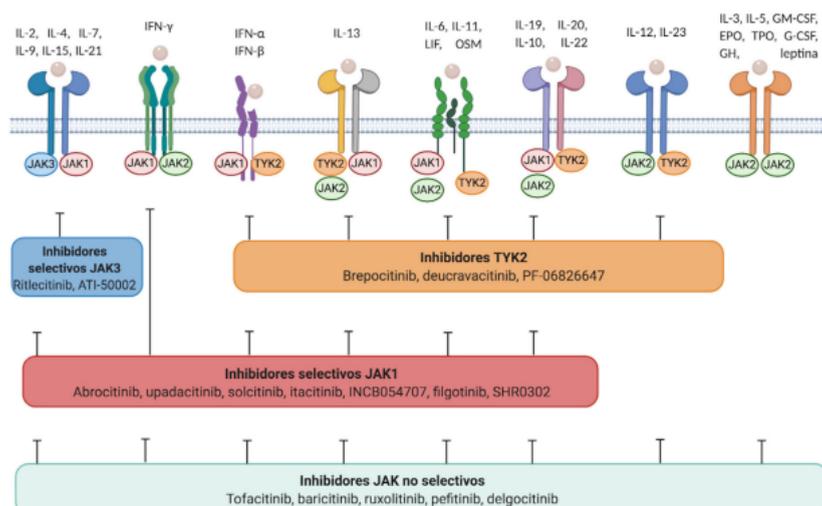


Figura 11: Fármacos inhibidores de JAK/STAT en función del tipo de JAK sobre el que actúe y las citocinas relacionadas con cada tipo de receptor. (C. Garcia-Melendo et al, 2020).

Recientemente se han aprobado dos fármacos de este grupo de inhibidores cuya diferencia radica en los JAK a los que van dirigidos, estos son:

- Tofacitinib, que actúa inhibiendo todos los JAK, fue el primer inhibidor de JAK aprobado tanto por la EMA como por la FDA autorizándose en España en 2017, bajo el nombre comercial de Xeljanz. (EMA, 2021)
- Upadacitinib, que inhibe específicamente a JAK1 y fue aprobado en 2020, bajo el nombre comercial de Rinvoq. (AEMPS, 2020)



En la tabla 3, se muestran las principales características de estos fármacos.

Fármaco	TOF	UPA
Tipo de JAK	JAK1, JAK2, JAK3.	JAK1.
Efectos	↓ células NK. ↑ linfocitos B y valores estables de linfocitos T. ↓ proteína C reactiva.	↓ proteína C reactiva. ↑ linfocitos B.
Indicación	AR en monoterapia para intolerantes a MTX. AR moderado/grave.	AR activa moderada grave sin respuesta o intolerantes a algún FAME.
Dosis	5 mg/12 horas vía oral.	15 mg/24 horas vía oral.
Reacciones adversas	Herpes zóster, neumonía, náuseas, insomnio, cefalea, hipercolesterolemia, anemia.	Disminuye su perfil de reacciones adversas. Náuseas, cefalea, herpes zóster, infecciones respiratorias.
Contraindicaciones	Infecciones activas graves, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, alteraciones en la coagulación, embarazo y lactancia.	Disminuyen las contraindicaciones. Insuficientes hepáticos, embarazo y lactancia.
Estudios	ORAL start: tratamiento de TOF frente al MTX (mejor respuesta terapéutica). ORAL solo: frente a PBO (mejor respuesta terapéutica).	SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY. En pacientes con resistencia a MTX. Todos demostraron una mejora terapéutica respecto al MTX.

Tabla 3: Tabla sobre los fármacos inhibidores de JAK: Upacitinib y Tofacitinib. Tabla de elaboración propia. Información: AEMPS, 2021, 2022 / BOT plus web / P. Morán-Álvares et al, 2021.



Comprimidos del grupo de los inhibidores JAK comercializados en España:



Figura 12: Comprimidos recubiertos por película cuyo principio activo es el TOF. (AEMPS, 2022)



Figura 13: Comprimidos de liberación prolongada cuyo principio activo es el UPA. (AEMPS, 2021).



3. Medicamentos biológicos y AR

Los medicamentos biológicos son aquellos cuyos principios activos se obtienen a partir de material biológico, pudiendo ser tejidos humanos o animales, fluidos o microorganismos. Cuando se obtienen a partir de sistemas vivos en los que previamente se ha implantado material genético mediante tecnología de ADN recombinante se les considera fármacos biotecnológicos. Dentro de los medicamentos biológicos se incluyen interferones e interleucinas, virus oncolíticos, vacunas, células CAR-T, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas de acción intracelular. Los medicamentos que utilizan anticuerpos monoclonales están diseñados contra una determinada molécula diana para bloquearla, bloquear a su receptor de superficie celular o generar la lisis de alguna unidad celular funcional. (P. Morán-Álvares et al, 2021).

En este momento se han autorizado una gran cantidad de medicamentos biológicos y muchos están en ensayos clínicos o pendientes de su autorización.

Se dispone de diferentes anticuerpos monoclonales útiles para el tratamiento de AR: los anti-TNF, los que tienen como diana el bloqueo de las células B y fármacos que actúan mediante el bloqueo de IL-6. Ejemplos de principios activos de estos grupos:

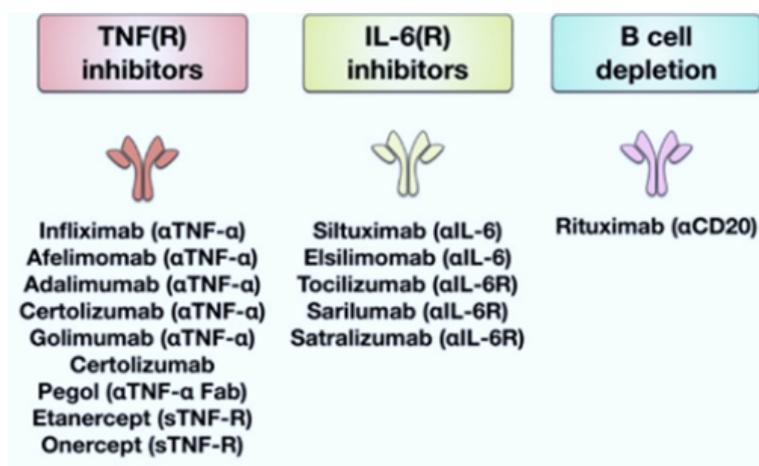


Figura 14: parte de la figura 5, con una amplia representación de los principales fármacos biológicos aprobados o en estudio para el tratamiento de distintas patologías. (Yen Ju Lin et al, 2020)



Una de las moléculas que se intenta bloquear es la IL-6. La IL-6 es una citocina proinflamatoria que se produce de manera transitoria debido al daño tisular y a las infecciones. El aumento de los niveles de IL-6, acompañado de distintos factores de crecimiento liberados fundamentalmente por los fibroblastos de tipo sinovial y los macrófagos, son factores indispensables para la progresión de la enfermedad. Los niveles altos de IL-6 en los pacientes producen una sobreproducción de FR y ACPA. En periodos activos y de inflamación prolongada, la presencia de IL-6 reduce la producción de fibronectina, albúmina y transferrina, que estimula a los hepatocitos a liberar proteínas de fase aguda como el amiloide A sérico, el fibrinógeno y la antitripsina, que son biomarcadores inflamatorios. (Yen Ju Lin et al, 2020).

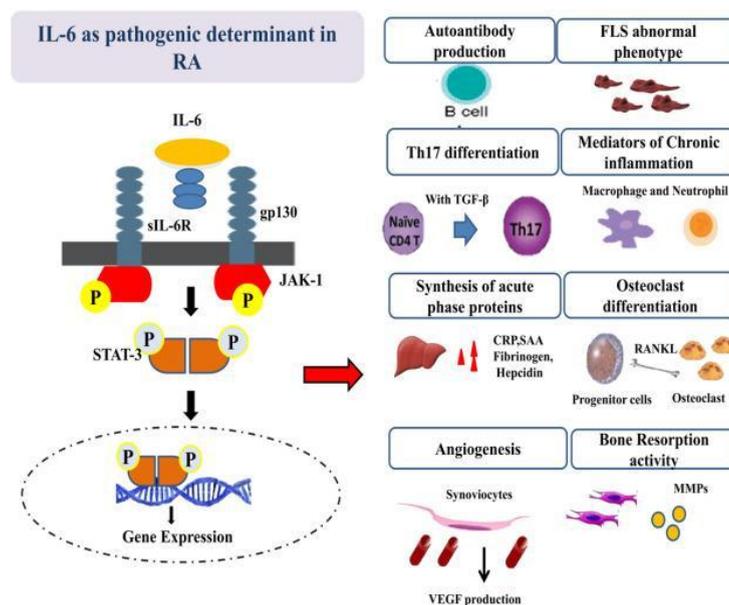


Figura 15: IL-6 como determinante patógeno de la enfermedad. La activación del complejo del receptor inicia la actividad JAK/STAT3. STAT3 activada conduce a la expresión de genes que resultan en la diferenciación y proliferación celular. La producción de anticuerpos como las células B, la diferenciación de células Th17 y de las células progenitoras a los osteoclastos, el aumento de la concentración de mediadores crónicos de inflamación (macrófagos y neutrófilos), un aumento de la síntesis de proteínas que actúan como biomarcadores del proceso inflamatorio, entre otras acciones. (Susmita Srivastava et al, 2022).

Uno de los tratamientos que ha demostrado tener beneficio terapéutico en este grupo es el Sarilumab. El SAR ha sido sometido estos últimos años a infinidad de nuevos estudios por la relación de la IL-6 en la infección respiratoria por SARS-CoV-2,



colocándolo como uno de los fármacos disponibles para el tratamiento, sujeto a condiciones especiales, en marzo de 2020. (AEMPS, 2020). Otro de los anti-IL-6 ya autorizados en España es el Tocilizumab, .

En la tabla 4, se exponen ambos fármacos y sus principales características terapéuticas:

Fármaco	Sarilumab	Tocilizumab
Tipo de anticuerpo	Monoclonal humano IgG1.	IgG1 recombinante humanizado.
Tipo de inhibición	Antagonista de IL-6: unión específica a receptores IL-6Ra, solubles y de membrana.	Antagonista de IL-6: reducción marcada de reactantes de la fase aguda.
Indicación	AR moderado/grave en los que no ha sido efectivo el MTX.	AR activa moderada/grave sin tratamiento previo.
Dosis	200 mg/15 días vía subcutánea.	8 mg/kg al mes vía intravenosa. 162 mg semanalmente vía subcutánea.
Reacciones adversas	Neutropenia, ↑ transferasas, eritema en lugar de inyección, infecciones respiratorias y urinarias.	Neutropenia, eritema en lugar de inyección, infecciones respiratorias e hipercolesterolemia.
Contraindicaciones	Infección activa grave.	Hipersensibilidad e infecciones graves y activas.
Estudios	Estudio MONARCH: único que ha trabajado con SAR en monoterapia, comparado con PBO y con otro FAMEb. (Buenos resultados en remisión de la enfermedad) Estudio TARGET: junto a MTX.	Estudio ADACTA: único en monoterapia en pacientes con fallo previo a MTX. Estudios AMBITION, OPTION, LITHE, todos en combinación con MTX aunque intenta utilizar dosis muy bajas de este. Combinación con beneficio clínico demostrado.

Tabla 4: Tabla sobre dos de los fármacos anti-IL-6: Sarilumab y Tocilizumab. Tabla de elaboración propia. AEMPS, 2017, 2020 / BOT plus web / P. Morán-Álvares et al, 2021.



Como aparece en la tabla 4 se han realizado diferentes ensayos clínicos empleando Sarilumab. Tres de ellos aparecen más desarrollados en la siguiente figura. En estos estudios se ha demostrado que el SAR presenta suficiente seguridad y eficacia como para considerarlo una alternativa terapéutica al MTX.

Estudio	MOBILITY ³²	TARGET ³⁵	MONARCH ³⁷
Fase	II/III	III	III
Diseño	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo	Multicéntrico, aleatorizado, doble simulación, paralelo
Población	AR activa moderada-grave Respuesta inadecuada a MTX	Respuesta inadecuada o intolerantes anti-TNF	Intolerantes o respuesta inadecuada a MTX
Terapia concomitante	En combinación con MTX	En combinación con FAMEc	Monoterapia
Número de pacientes	1.197	546	369
Dosificación	SAR: 150 mg/c2s + MTX (n = 400) SAR: 200 mg/c2s + MTX (n = 399) Placebo c2s + MTX (n = 398)	SAR: 150 mg/c2s + FAMEc (n = 181) SAR: 200 mg/c2s + FAMEc (n = 184) Placebo c2s + FAMEc (n = 181)	SAR: 200 mg/c2s (n = 184) ADA: 40 mg/c2s (n = 185) TCZ i.v./4 sem + FAMEc (n = 102)
Aleatorización	1:1:1	1:1:1	1:1
Duración del estudio	62 semanas Tamizaje: 4 Tratamiento: 52 Seguimiento: 6	34 semanas Tamizaje: 4 Tratamiento: 24 Seguimiento: 6	48 semanas Tratamiento: 24 Ensayo abierto: 24
Período inclusión pacientes	2011 a 2013	2012 a 2015	2015 a 2016
Publicación	2015	2016	2016
Comparador	Placebo	Placebo	ADA
Objetivos principales	Eficacia y seguridad, perfil farmacocinético	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad
Variable principal	Tasa de respuesta ACR20 (semana 24) HAQ-DI (semana 16)	Tasa de respuesta ACR20 (semana 24) HAQ-DI (semana 12)	Variación DAS28-VSG desde medición basal a la semana 24

Figura 16: Tabla de tres estudios realizados con el Sarilumab previos a la autorización de este principio activo, en el que se estudia en combinación con el MTX, con otro FAME y en monoterapia. Destacar que la respuesta ACR20 que se usa como variable principal representa un 20% de mejoría en el puntaje de sensibilidad e inflamación de la articulación, más una mejoría del 20% en tres de cinco de las siguientes medidas: evaluación global física y del paciente, dolor, estado funcional y un reactante de fase aguda. Siendo ACR las siglas de American College of Rheumatology. (Hernández Cruz B, 2018)



En España, los principios activos anteriormente expuestos en la tabla están autorizados por la AEMPS. El Sarilumab se comercializa bajo el nombre comercial de Kevzara mientras que el Tofacitinib lo hace con el de Actemra o Roactemra, en función de la dosis disponible en sus jeringas precargadas.



Figura 17: Solución inyectable en pluma cuyo principio activo es el SAR. (AEMPS, 2017)

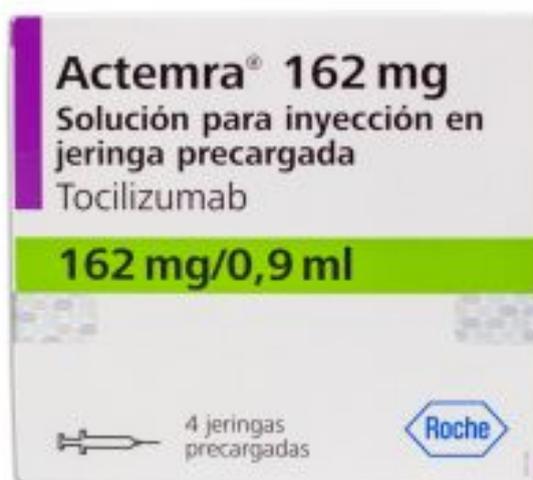


Figura 18: Solución inyectable en jeringa precargada cuyo principio activo es el Tocilizumab. (AEMPS, 2020).



DISCUSIÓN

Los efectos de la AR son complejos por la cantidad de mecanismos involucrados, las diversas vías que desencadenan el proceso y las diferentes citoquinas que actúan como moléculas de señalización, las cuales activan las células encargadas de la destrucción del tejido y la inflamación. Todo esto hace que elegir una terapia presente una notable dificultad. Optar por inhibir una vía no asegura que la inflamación no se pueda producir por otra, igual que ocurriría con el bloqueo de una determinada citoquina.

La primera opción terapéutica, el MTX, consigue bloquear todo el proceso a costa de inhibir la síntesis del ADN y en consecuencia, bloquear el sistema inmune, lo que provoca inmunosupresión en el paciente. Por esto, se buscan alternativas que estén dirigidas a dianas concretas involucradas en la progresión de la enfermedad.

Los avances en el conocimiento del sistema inmunológico que se han conseguido en la última década, han permitido que surjan opciones que podrán dar un mayor margen de seguridad, una mejoría de la calidad de vida y una reducción de las reacciones adversas. En busca de esto, una combinación de fármacos sería lo más lógico.

Por un lado, los inhibidores JAK, capaces de bloquear la acción de un gran número de citoquinas proinflamatorias, parecen una opción interesante siempre que se bloquee un tipo de JAK en concreto, pudiendo ser JAK1, como ocurre en el UPA expuesto en la tabla 3. De esta forma se bloquea la acción de la IL-6, IFN- γ , IFN- β y en consecuencia del TNF- α y se consigue disminuir el riesgo de desencadenar un proceso inflamatorio agudo. El inconveniente de utilizar otro tratamiento como el TOF, inhibidor de toda la familia Janus, sería que al actuar, entre otras, sobre JAK2 se bloquearán las señales emitidas por la eritropoyetina, la trombopoyetina y el GM-CSF. (P. Morán-Álvarez et al, 2021). Esto conlleva a un aumento de la incidencia de reacciones adversas de tipo sanguíneo, como son la aparición de anemia, descenso de la concentración de eritropoyetina, leucopenia, linfopenia y neutropenia. (AEMPS, 2022).

Por otro lado, la efectividad y la seguridad que han presentado los anticuerpos monoclonales anti-IL-6 y la relevancia que tiene la IL-6 en la respuesta inflamatoria, sumada a la capacidad de aumentar las concentraciones de FR y ACPA, marcadores habituales en la AR, se plantea como otra posibilidad en el tratamiento.



La unión de anticuerpos anti IL-6 con inhibidores JAK1, podrían conformar una asociación terapéutica favorable para los pacientes afectados por la AR. Con respecto a la elección de uno de los fármacos biológicos, el Sarilumab parece ser el más adecuado por tener mejores resultados en la evaluación en monoterapia, sin estar asociado a MTX, en comparación con los conseguidos con el Tocilizumab. (P. Morán-Álvares et al, 2021).

La búsqueda de una mejor calidad de vida alcanzable en un corto periodo de tiempo es la principal meta de los tratamientos actuales contra la AR, enfermedad que afecta y seguirá afectando en los próximos años a un gran número de personas en nuestro país, pudiendo, estos nuevos fármacos, contribuir de forma eficaz y segura.

CONCLUSIÓN

- Actuar sobre las vías de señalización y las citoquinas proinflamatorias implicadas en la Artritis Reumatoide es una de las alternativas terapéuticas que podrían aumentar la efectividad y seguridad en el tratamiento de la enfermedad.
- La señalización de JAK/STAT tras la estimulación con IL-6 provocan modificaciones cruciales en muchos de los aspectos de la patogénesis y de la progresión de la Artritis Reumatoide.
- Los ensayos clínicos realizados con los fármacos Sarilumab y Upacitinib han obtenido evidencias de su efectividad y han demostrado ser una alternativa real al MTX.
- No existen estudios fiables de esta combinación SAR-UPA, pero el progreso y la mejora de la actividad de estos grupos de medicamentos por separado parece que terminará por conseguir una mejoraría de la capacidad física de los pacientes, disminuirá la progresión radiológica de la enfermedad y obtendrá un menor índice de reacciones adversas,



BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
2. Artritis | ¿Qué es la Artritis Reumatoide? | Portal Clínic [Internet]. Clínic Barcelona. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/artritis-reumatoide>
3. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [Internet]. botplusweb.portalfarma.com. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
4. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. Reumatología Clínica [Internet]. 2018 Junio 1;14:3–6. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-artritis-reumatoide-epidemiologia-e-impacto-articulo-X1699258X18628548#:~:text=En%20Espa%C3%B1a%20se%20ha%20estimado>
5. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitíligo y en alopecia areata. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2020, Diciembre. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219021001499>
6. Hernández Cruz B. Eficacia de sarilumab en la artritis reumatoide. Reumatología Clínica [Internet]. 2018 Jun 1;14:22–34. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-eficacia-sarilumab-artritis-reumatoide-articulo-X1699258X18628580>
7. Lee S. Simon, Peter C. Taylor, Ernest H. Choy, Anthony Sebba, Amanda Quebe, Kelly L. Knopp, Frank Porreca. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism [Internet]. 2021, Febrero 1;51(1):278–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017220303024#:~:text=Jak%2FSTAT%20pathway%20%20%20Cytokine%20%28ligand%2Freceptor%29%20%20>



8. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020, Abril 3;9(4): 880. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260219/>
9. Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Martínez MR, Corral FJB, Díaz MV. Artritis reumatoide: Tratamiento. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021, Abril; 13(30):1681–93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221000858>
10. Muller R. JAK inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2019, Agosto 1; 66:9–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178258/>
11. Rivas D. Reacciones de Hipersensibilidad de Tipo III [Internet]. Disponible en: <https://inmunojmvucv.files.wordpress.com/2018/11/hipersensibilidad-tipo-iii-2018.pdf>
12. Singh S, Singh S. JAK-STAT inhibitors: Immersing therapeutic approach for management of rheumatoid arthritis. *International Immunopharmacology*. 2020, Septiembre; 86:106731. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920311851>
13. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016, Octubre; 388(10055):2023–38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616301738>
14. Srivastava S, Rasool M. Underpinning IL-6 biology and emphasizing selective JAK blockade as the potential alternate therapeutic intervention for rheumatoid arthritis. *Life Sciences*. 2022 Junio ;298:120516. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320522002168>