

# Algunas Consideraciones sobre los Avances en Artritis Reumatoide (AR)

Sergio Iacobelli G.  
Escuela de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile

La AR parece ser una enfermedad relativamente nueva en la humanidad, ya que la primera descripción reconocida data de 1800. Es poco probable que haya pasado inadvertida para los médicos de la antigüedad, pero es posible que haya estado oculta por otras enfermedades articulares como la gota, o que tal vez con las expectativas de vida más corta de siglos atrás, los enfermos no hayan sobrevivido lo suficiente como para que se pudiera caracterizar mejor o que realmente apareció hace no tanto tiempo. En todo caso, en estos doscientos años, con enorme trabajo, imaginación y aumento del conocimiento general en ciencia, hemos ido mejorando nuestra comprensión sobre la misma.

La AR es una enfermedad compleja, heterogénea en la evolución, heterogénea en la respuesta al tratamiento, con cambios en su fisiopatología, atribuible tal vez a la aparición de neoantígenos o a la extensión de epítomos o a la acumulación de daño.

## EPIDEMIOLOGIA

Desde un punto de vista epidemiológico, los datos acumulados nos han señalado que si bien la AR tiene distribución universal, la prevalencia es diferente (Tabla 1).

• Noruega	44
• Grecia	2,1(h) 4,8 (m)
• Italia	3,3
• Belgrado	1,8
• Pakistaníes	1,4
• Pakistaníes	3,0
• EE.UU	10,0
• Chile	7,0

Hacia fines de los noventa, aparecieron algunas publicaciones que señalaban que al parecer la incidencia de la AR tendía a disminuir, por lo menos en algunas comunidades de Estados Unidos.

Uno de los datos más importantes que hubo a fines de los ochenta, fueron los relativos al pronóstico de la enfermedad. En 1987 Scott demostró que la AR no es en absoluto una enfermedad benigna, ya que a 20 años de seguimiento, un porcentaje significativo estaba incapacitado. Así, inicialmente había 26 enfermos en etapa funcional I/II, 70 en etapa III y 16 en etapa IV/V de Steinbrocker. Veinte años después, había 19 en etapa I/II, 29 en etapa III y 20 en etapa IV/V, pero 37 habían fallecido, lo que parecía ser más que en la población general. Trabajos posteriores, a mediados de los noventa, confirmaron esos datos, al demostrar en poblaciones de Canadá y de Estados Unidos que la AR acortaba la vida de hombres y mujeres entre cinco y ocho años. Estudios posteriores han aislado algunos factores de riesgo de mortalidad en AR, como **seropositividad, mal estado funcional, vasculitis y bajo estrato socioeconómico.**

En Chile, los estudios de Massardo y colaboradores han mostrado resultados en el mismo sentido, con disminución del porcentaje de trabajadores manuales y aparición de invalidez (Tabla 2).

Ocupación	% trabajando en	
	Inicio	1992
Manual	44%	15%
Otros trabajos	17%	8%
Dueña de casa	39%	62%
Invalído	0%	15%

Nuevas publicaciones en 2000 apuntan aún a un hecho más preocupante, y es que el daño radiológico articular de la AR es progresivo, esto es, no se detiene. Siempre hay más posibilidades de destrucción articular.

Los estudios genéticos de la AR han aportado luces nuevas sobre su patogenia. Sabemos que los parientes de primer grado de los enfermos con AR tienen entre 4 y 10 veces más posibilidades de desarrollar la enfermedad que la población control (entre 0,1% y 1%) y que en los gemelos univitelinos la concordancia varía entre 12% y 30%. Esta proporción es aún más alta si los gemelos son DR4 (+).

La descripción de la asociación con las moléculas de histocompatibilidad HLA DR4, que culminó en 1987 con la hipótesis del Epítipo Compartido (EC) formulada por Gregersen, ha sido uno de los puntos altos en la investigación genética de la enfermedad. En ella se señala que una secuencia de cinco aminoácidos entre las posiciones 70-74 de la cadena  $\beta$  de la molécula HLA, que puede estar presente en diferentes HLA, es responsable de la susceptibilidad a desarrollar AR. Esto fue confirmado en diversos países, incluyendo nuestro estudio sobre 129 enfermos, en los que se encontró este EC en 54%, comparado con 30% de 97 controles ( $p < 0,0004$ ).

Posteriormente se sugirió que ese EC podía ser también marcador de gravedad, lo que fue confirmado por diversos estudios, que demostraron que los enfermos con AR que eran portadores del EC, sin erosiones al entrar al seguimiento, las desarrollaban con mucha más frecuencia que los que no tenían ese marcador.

### Genética y AR

Las moléculas HLA de clase II son los factores genéticos que en forma más potente se asocian con la enfermedad, dando cuenta de alrededor del 30% del efecto genético total.

### PATOGENIA

En los últimos años se han realizado progresos notables en la comprensión de la red de citoquinas que interactúa en la articulación y en la sangre periférica, aunque sigue siendo desconocido el mecanismo íntimo de la enfermedad y sus desencadenantes. Se ha demostrado una integración de la respuesta inmune natural con la respuesta inmune adquirida en la persistencia de la inflamación sinovial y en la producción del daño articular.

Como se ve en la Figura 1, la célula dendrítica ya

activada a través de receptores Toll y de señales de peligro presenta péptidos y moléculas coadyuvantes a los linfocitos T y libera IL-12, lo que los activa en forma potente, generándose una cascada de citoquinas que van a activar macrófagos, los que a su vez sintetizan otras citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), IL-1, IL-6, que promueven la expresión de moléculas de adhesión y de quimioquinas, favoreciendo la entrada a la articulación de leucocitos que eventualmente son efectores que la destruirán.

Uno de los sistemas involucrados en la inducción de las erosiones óseas es el regulado por la citoquina M-CSF, que contribuye a que el ligando para el receptor del activador de Nf $\kappa$ B (RANKL) se una a su receptor RANK en la superficie de los macrófagos, estimulando su transformación en osteoclastos.

Las células tipo-fibroblasto de la sinovial, cuando se cultivan con cartílago, liberan metaloproteinasas, lo que podría explicar el mecanismo que atrae la sinovial al margen del cartílago, e inicia su destrucción.

La resistencia a la apoptosis descrita recientemente para células inflamatorias en la sinovial y líquido articular y la aparición de neoantígenos como los péptidos citrulinados son nuevos aportes que buscan explicar la persistencia de la inflamación.

Recientes avances en Inmunología han abierto nuevas posibilidades patogénicas para la AR. Se ha estimado que un adulto tiene un repertorio funcional compuesto de  $>2 \times 10^6$  cadenas  $\beta$  del receptor de Linfocito T (RLT), cada una de las cuales se puede combinar con  $> 100$  cadenas  $\alpha$ . Como se considera que en el cuerpo humano hay alrededor de  $10^{14}$  LT se puede deducir que cada LT virgen tiene un tamaño clonal de 100 a 1.000 células. Los estudios realizados en este sentido han sugerido que el tamaño clonal está estrictamente regulado en 10 a 20 células por clonotipo en el recién nacido y que aumenta con la edad.

La respuesta inmune a antígenos propios está estrictamente regulada, de modo que habitualmente ésta no se desarrolla. También está controlada la respuesta inmune a antígenos externos, a través de apoptosis y mecanismos de retroalimentación y LT reguladores. Se ha establecido ahora en forma notable que existe un modo adicional de controlar la expansión clonal no deseada, a través de la diversidad del repertorio de LT vírgenes y de memoria, que probablemente funciona por competencia clonal de espacio y recursos.

Con la edad y la disminución de la función tímica, la producción de LT vírgenes va decayendo y la población de LT se va manteniendo por proliferación de los existentes, disminuyendo la diversidad, aumentando las posibilidades

de autoinmunidad. En la AR se ha planteado que hay un desorden en la homeostasis de los linfocitos, los que parecen corresponder a personas 20 o 30 años mayores.

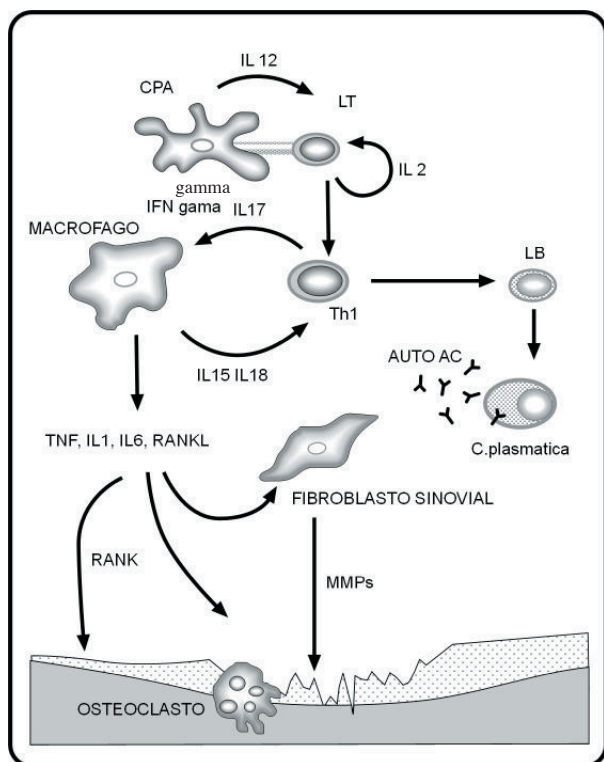


Figura 1. Esquema de patogénesis de la AR. CPA: Célula presentadora de antígenos. MMP: Metaloproteinasas. LT: Linfocito T. LB: linfocito B

## TRATAMIENTO

Uno de los conceptos que cambiaron nuestra aproximación a esta enfermedad, fue la comprobación que un retraso en el inicio de tratamiento modulador de la misma se reflejaba en un peor desenlace años después.

**La idea predominante actual es que la AR debe tratarse agresivamente apenas se diagnostica, ojalá dentro del primer año, buscando controlar la inflamación y prevenir la aparición de erosiones.**

La mejor comprensión de la patogénesis ha permitido por primera vez en 20 años introducir nuevos tratamientos útiles en el control de la enfermedad.

La aparición de compuestos que bloquean la síntesis de ácidos nucleicos, como la Leflunomida y el bloqueo de citoquinas específicas, como los anti-TNF  $\alpha$ , los anti IL-1 o los bloqueadores de moléculas coadyuvantes de la presentación de antígenos, han sido logros notables, especialmente el de los agentes llamados biológicos, que han permitido cambiar el pronóstico de la enfermedad.

Recientemente se describió el uso de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 en la superficie de los linfocitos B como una nueva arma terapéutica en AR. El éxito impresionante que ha tenido esta nueva modalidad terapéutica, aun en enfermos graves y resistentes a otros tratamientos, ha hecho que se incorpore a nuestro "armamentarium" farmacológico en forma rápida. Como era de esperar, también ha hecho replantear el papel de los linfocitos B en la AR y en la respuesta inmune en general. Así, se reconoce ahora que los LB producen citoquinas, activan a las CPA, son ellos mismos CPA, son precursores de las células productoras de anticuerpos, mantienen la memoria inmunológica, regulan la función de los LT y la organización de los tejidos linfoides.

A medida que aumenta nuestra comprensión de la AR, nos damos cuenta de la capacidad de destrucción que tiene para los pacientes y sus familias. Aunque algunos enfermos se recuperan espontáneamente, la mayoría no lo hace. No puede ser considerada bajo ningún concepto como una enfermedad benigna. Sin embargo, los logros de los últimos veinte años y los adelantos terapéuticos recientemente introducidos nos permiten un moderado optimismo hacia el futuro para enfrentar esta enfermedad con éxito y aliviar una carga demasiado pesada de adversidad para nuestros enfermos.

## BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

- Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACO trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:36.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon MW. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999; 26:2529.
- Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:14.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205.
- Auger I, Sebbag M, Vincent C, et al. Influence of HLA-DR genes on the production of rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrinogen. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3424.
- Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:43.
- Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1781.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1587.
- Goronzy JJ y Weyand CM. T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity-catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:225-234.