

SANOFI GENZYME



Sanofi Genzyme y Regeneron están comprometidas en proveer recursos para mejorar la comprensión de la patogénesis de la artritis reumatoide, e investigar en las necesidades no cubiertas de los pacientes que sufren esta enfermedad.

SAES.SARI.17.10.0999/Oct 2017

La Nueva y Cambiante Ciencia de la IL-6 en la Artritis Reumatoide

El Papel de la IL-6 en el Dolor de la AR



Dr. Leonard H. Calabrese

Coeditor

Profesor titular de Medicina,
Cleveland Clinic [Clínica de Cleveland]

Cleveland Clinic
Lerner College of Medicine of
Case Western Reserve University
[Facultad de Medicina Lerner de la
Universidad Case Western Reserve]



Dr. Ernest Choy

Coeditor

Director de Reumatología
e Investigación Traslacional

Cardiff University
[Universidad de Cardiff]



Estimados/as compañeros/as:

Nos encontramos en un momento muy emocionante en el campo de la artritis reumatoide (AR). Cuanto más sepamos acerca de la patogenia de la AR a partir de la investigación básica y clínica, más preparados estaremos a la hora de entender esta enfermedad. Actualmente sabemos que las citoquinas desempeñan distintas funciones clave en la inflamación que conduce a la AR. Uno de estos ejemplos es la interleuquina-6 (IL-6), una citoquina multifuncional que está implicada en la inflamación crónica en pacientes con AR.

Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi Genzyme están encantados de poder ofrecerles material formativo adicional en el que se describe parte de la inmunología básica y la patología clínica que observamos en nuestros pacientes con AR, a través de una serie de monografías científicas titulada *La Nueva y Cambiante Ciencia de la IL-6 en la Artritis Reumatoide*. En nuestra primera entrega, repasamos los mecanismos de señalización de la IL-6, que le permiten tener efectos generalizados en la AR. En la segunda entrega, evaluamos las contribuciones de la vía de la IL-6 a la reabsorción ósea en la AR. En la tercera entrega, tratamos la forma en que la vía de señalización de la IL-6 en una concentración elevada y constante puede contribuir a las manifestaciones articulares y sistémicas de la AR. En la cuarta entrega, comentamos el papel de la IL-6 tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa de la AR. En esta entrega, trataremos el papel de la IL-6 en el dolor asociado a la AR.

Esperamos que encuentre esta última entrega informativa e interesante.

Atentamente,

Dr. Leonard H. Calabrese

Coeditor

Profesor titular de Medicina,
Cleveland Clinic

Cleveland Clinic
Lerner College of Medicine
of Case Western Reserve University

Dr. Ernest Choy

Coeditor

Director de Reumatología e
Investigación Traslacional

Cardiff University

El Dr. Calabrese y el Dr. Choy percibieron honorarios por sus contribuciones a esta monografía.

Introducción

La capacidad de sentir dolor es una característica fundamental del sistema nervioso que permite al organismo detectar e interpretar estímulos nocivos.¹ Mientras que el dolor físico es una herramienta útil para protegernos de estímulos dañinos, el dolor patológico es un síntoma debilitante que perjudica gravemente la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).^{2,3} Los pacientes de artritis reumatoide (AR) apuntan de manera habitual al dolor como una de sus mayores preocupaciones. El alivio de dicho dolor es uno de los factores clave que motiva a los pacientes a buscar asistencia médica.^{2,4} Los objetivos de los pacientes se suelen basar en la modificación de los síntomas de la enfermedad, y pueden incluir reducción del dolor, mejora de la motricidad y la movilidad, y la reanudación de las actividades diarias.⁵ Teniendo esto en cuenta, la identificación de los principales causantes de la patogenia del dolor es un paso necesario en el desarrollo de estrategias que sirvan al objetivo último de ayudar a los pacientes a disfrutar de una mejor calidad de vida y aliviar las consecuencias negativas del dolor de la AR.⁶

A medida que nuestro entendimiento de la AR ha avanzado con el paso de los años, entendemos mejor la complejidad inmunitaria que impulsa esta grave enfermedad progresiva. El desarrollo de un número creciente de agentes terapéuticos capaces de atacar las citoquinas proinflamatorias pone de relieve la importancia de las citoquinas como mediadores de las vías inflamatorias y destrucción articular que contribuyen a la aparición y persistencia del dolor articular.^{7,9} En el entorno proinflamatorio que caracteriza a la AR se

encuentra la interleuquina-6 (IL-6), una citoquina pleiotrópica cuya actividad no solo contribuye al origen de la patogenia en la AR, sino que también facilita otros aspectos de la enfermedad, como por ejemplo, el dolor inflamatorio.⁸

El dolor de la AR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular potencial o real, o descrita con dichos términos”.¹⁰ La AR es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por daños óseos o condrales y discapacidad que conlleva dolor articular significativo.^{6,11} El dolor es un síntoma frecuente y dominante de la AR que contribuye de manera significativa a la carga general de la enfermedad.¹² Los pacientes de AR lo suelen considerar como su mayor preocupación y prioridad, y es el principal motivo de consultas al médico que realizan los pacientes afectados.^{13,14}

Se ha encontrado que las mediciones de sinovitis y erosión ósea realizadas mediante resonancia magnética nuclear están relacionadas con el dolor del que informan los pacientes, y la mejoría de la sinovitis está asociada en general con grandes mejoras en la sensación de dolor y la motricidad tal y como la mide el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) y la Evaluación Global de la Actividad de la Enfermedad puntuada por el Paciente (PtGI). De manera similar, los cambios en la erosión ósea mostraron una relación positiva directa con los cambios en el dolor y las puntuaciones de PtGI.¹⁵ Aun así, el dolor de la AR puede persistir incluso cuando la enfermedad se encuentra en estado

de remisión clínica (es decir, de acuerdo con la puntuación de actividad de la enfermedad usando el recuento de la proteína C-reactiva (PCR) y que tiene en cuenta ≥8 articulaciones [DAS28-PCR] y los criterios de remisión del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR).¹⁶ Más del 60 % de los pacientes con AR han declarado que padecían un alivio inadecuado del dolor incluso cuando la enfermedad estaba “bien controlada” (de acuerdo con las evaluaciones propias de los pacientes), mientras que un 70 % de los pacientes han comunicado un deseo de mejorar los síntomas de su dolor.^{4,17,18}

El Dolor en la AR y la Función Psicosocial

Las enfermedades infecciosas, neurodegenerativas y autoinmunitarias ejercen una profunda influencia sobre el comportamiento psicosocial y pueden manifestarse de muchas maneras distintas, entre ellas malestar, fatiga, depresión, anorexia, hipo e hipersomnias, reducción de la actividad física y social y trastornos cognitivos.¹⁹ De hecho, en pacientes con AR, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, los datos de las autoevaluaciones del estado de salud demuestran que, en comparación con una muestra seleccionada de individuos sanos, estas enfermedades inflamatorias autoinmunitarias ejercen un efecto perjudicial sobre todos los aspectos de la vida, en especial en lo que se refiere a la función física, la limitación de las funciones debido a problemas de salud física y

el dolor corporal.²⁰ En la AR, el efecto acumulado del dolor, la fatiga y los déficits funcionales dañan gravemente la HRQoL, cuya disminución está asociada a una reducción de la productividad y los días de trabajo, y con la discapacidad laboral.²¹ El dolor se considera uno de los síntomas más debilitantes en muchas enfermedades reumáticas, y es uno de los principales factores que contribuyen a un gran número de consecuencias negativas de índole personal y social asociadas a la progresión de la enfermedad, incluidos mayores costes de atención sanitaria, minusvalía y mortalidad.¹⁴ Para enfatizar la importancia del dolor en la AR, se observó que las puntuaciones de capacidad funcional de los pacientes mantenían una sólida correlación con las puntuaciones del dolor. Sin embargo, el daño radiográfico de las articulaciones de menor tamaño no se correspondía con el dolor.²² Dos características observadas habitualmente en la AR y para las que, aun así, no existe explicación son la presencia de artralgia como precedente de la inflamación articular y la persistencia del dolor articular tras recibir un tratamiento antiinflamatorio con éxito.²³ Estas observaciones parecen indicar que la inflamación y el consiguiente daño articular no son los únicos factores implicados en la patogenia del dolor asociado a la AR.²⁴ Los pacientes con AR en fase temprana que sufren altos niveles de dolor corporal presentan una mayor probabilidad de informar de un grado más alto de discapacidad en el plazo de un año. Un índice DAS28-PCR elevado (componentes de la autoevaluación del paciente en el DAS28) podría, por ejemplo, reflejar la contribución de los factores no inflamatorios (p. ej., sensibilización central) a la persistencia del dolor, y también podrían servir como factor predictivo de una menor mejoría del dolor corporal.^{25,26} En un estudio a gran escala con más

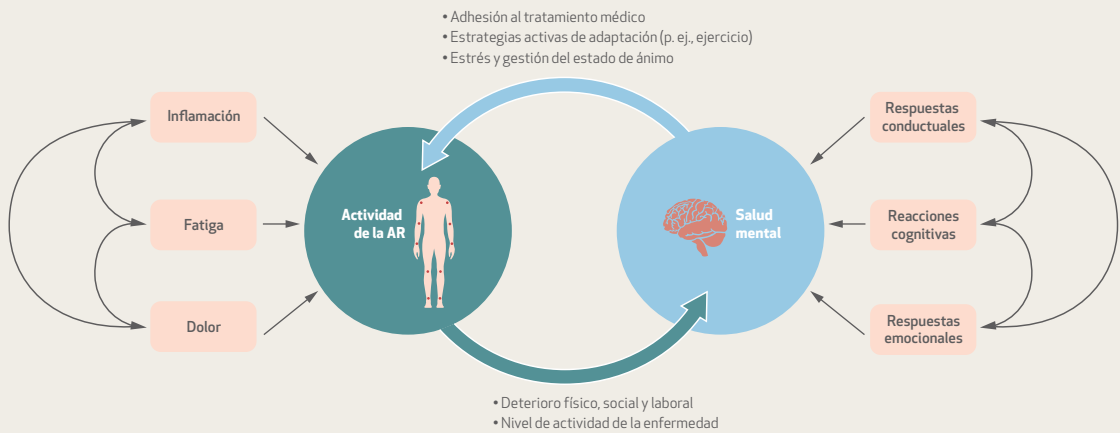


Figura 1. La conexión entre la actividad de la enfermedad y la salud mental de los pacientes de AR.²⁸ Las manifestaciones de la actividad de la enfermedad en la AR y la salud mental mantienen una relación bidireccional que da forma a la experiencia global del paciente. El dolor, la fatiga y la inflamación son síntomas físicos de la AR que están relacionados con los efectos psicosociales de la misma, entre otros respuestas cognitivas, emocionales y del comportamiento. Extraído de Sturgeon JA et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:532-542.

de 15 000 pacientes de AR, el dolor que percibían los pacientes resultó un factor indicativo de la salud psicosocial más potente que la actividad de la enfermedad y la discapacidad funcional.¹⁷ Los pacientes que expresaron satisfacción con su nivel de dolor también presentaron mayor probabilidad de expresar un nivel más alto de satisfacción en otras áreas de la salud, incluidos los estados de ánimo, la tensión, la fatiga y las actividades sociales.¹⁸

El dolor es un fenómeno complejo influenciado por factores biológicos, psicológicos y sociales, que a su vez pueden producir cambios que afectan la respuesta al dolor (**Figura 1**).²⁷ Durante la fase temprana y la establecida de la AR, el dolor es un factor contribuidor fundamental al sufrimiento psicológico, mientras que una mala salud mental puede exacerbar y aumentar la sensación de dolor.^{6,13} Para agravar este impacto, la interpretación cognitiva del dolor por parte de los pacientes también puede ejercer una influencia importante sobre su salud mental.²⁸

El Dolor y la Depresión en la AR

La depresión se define como un trastorno afectivo caracterizado por tristeza constante y una pérdida de interés en las actividades diarias, y es entre 2 y 4 veces más frecuente en pacientes con AR que en la población general.^{14,29} La depresión profunda es muy habitual entre pacientes con AR, y se calcula que afecta aproximadamente a entre el 13 % y el 42 % de ellos. Un metanálisis de más de 13 000 pacientes de AR de un total de 72 estudios demostró que la prevalencia de la depresión profunda fue del 16,8 % (IC del 95 %: 10 %-24 %), basada en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.^a edición (DSM-IV), mientras que la prevalencia de la depresión fue del 38,8 % (IC del 95 %: 34,0 %-43,0 %) basada en el Cuestionario de la Salud del Paciente de 9 Preguntas (PHQ-9).³⁰

La depresión se ha asociado a niveles altos de dolor en pacientes con AR.³¹ Una comparación entre pacientes con AR y sujetos sanos reveló una correlación positiva entre la depresión y el

dolor ($z = 2,67, P = 0,0064$).³² Además, también se ha hallado que el tipo y la gravedad del dolor mantienen una correlación positiva con los síntomas de depresión.³³ Los pacientes con dolor grave también presentaban mayor posibilidad de haber recibido tratamiento por depresión que aquellos con dolor moderado o leve.¹⁸ Mientras algunos creen que la depresión aparece como consecuencia secundaria del dolor crónico, otros sostienen que el dolor crónico es una manifestación de la depresión. Estas teorías contrapuestas son, probablemente, un reflejo de la relación bidireccional entre dolor y depresión.³⁴

Distintas líneas de investigación apoyan la hipótesis de que la presencia de inflamación sistémica podría contribuir a la alta prevalencia de depresión en la AR.²⁹ Muchos estudios han demostrado que los individuos con depresión muestran una elevada expresión de IL-6 frente a individuos sanos y sin depresión, mientras que la disminución de los niveles periféricos de IL-6 se ha asociado a la resolución de síntomas de estrés psicológico en población asintomática.³⁵⁻³⁸ Los pacientes con depresión y antecedentes de respuesta insuficiente a los antidepresivos tradicionales presentan mayores concentraciones plasmáticas de citoquinas, como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).²⁹ Además, el aumento de la expresión de biomarcadores inflamatorios como la IL-6 podría resultar un marcador predictivo de respuesta psicopatológica entre pacientes con trastornos depresivos profundos.³⁹ Estudios adicionales sobre cómo la inflamación sistémica contribuye a la depresión podrían reforzar la implantación de estrategias basadas en hechos que alivien los efectos de la depresión en la AR.^{29,38}

Dolor y Fatiga en la AR

La fatiga es un síntoma frecuente en pacientes con enfermedades reumáticas y muestra una fuerte relación con la intensidad del dolor.⁴⁰ La mayoría de los pacientes con AR presenta fatiga clínicamente significativa que interfiere con su calidad de vida y función física.²⁸ En un estudio de más de 500 pacientes con AR, el 80 % presentaban fatiga de importancia clínica y más del 50 % presentaban una alta puntuación de fatiga.⁴⁰ Una encuesta entre pacientes ha demostrado también que la intensidad del dolor está relacionada directamente con los niveles de fatiga.¹⁸

Aunque la fatiga y el dolor parecen poseer una relación sincrónica en la AR establecida, la direccionalidad causal entre ambos no se ha demostrado, y sigue sin estar claro si el dolor precede a la fatiga, o viceversa.⁴¹ Varios grupos han demostrado que el dolor intenso es uno de los mayores factores predictivos de fatiga, lo que se podría explicar mediante la observación de que el dolor puede causar trastornos en las pautas del sueño, un caso habitual en la AR.⁴²⁻⁴⁴ El dolor y la fatiga perjudican la función física, ejerciendo un efecto negativo sobre la capacidad del paciente para participar en actividades sociales y laborales.² Es más, los pacientes que tuvieron que abandonar su puesto de trabajo por la AR presentaron una puntuación de dolor mayor que los que siguieron empleados.⁴⁵ Como dato interesante, en comparación con pacientes con fibromialgia o artrosis, los pacientes con AR demostraron patrones diarios de fatiga relativamente estables, lo que podría indicar niveles menores de dolor en la AR frente a otras enfermedades reumáticas.⁴⁶

Aunque no se conoce el motivo exacto de la fatiga asociada a la AR, las hormonas, los factores metabólicos, las citoquinas, los factores psicológicos y los medicamentos

podrían contribuir.⁴⁷ Estudios anteriores han demostrado un vínculo entre un trastorno de la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) y la aparición de fatiga en una serie de patologías, entre otros el trastorno afectivo estacional, el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia.^{47,48} La IL-6, que desempeña un papel establecido en la modulación del eje HPA, se ha involucrado en la aparición de la fatiga.⁴⁷ Los voluntarios sanos (N = 16) a quienes se les administró IL-6 informaron de un incremento en los niveles de fatiga, inactividad, disminución de la concentración y trastornos del sueño, lo que refuerza el vínculo entre la IL-6 y la fatiga.⁴⁹

Clasificación y Mecanismos del Dolor en la AR

Dinámico y polifacético, el dolor artrítico se ha atribuido tradicionalmente a un daño erosivo en las articulaciones y los huesos, o a la inflamación. Sin embargo, cada vez está más claro que la presencia o la intensidad del dolor asociado a las patologías crónicas no se puede explicar únicamente por el daño tisular ni la inflamación, que se consideran factores periféricos. Ahora entendemos que estos factores y el sistema nervioso central (SNC) confluyen para orquestar la totalidad de la experiencia del dolor artrítico. Efectivamente, las descripciones actuales del mecanismo del dolor artrítico toman en consideración las contribuciones al dolor tanto centrales como periféricas.⁵⁰ Las propiedades del dolor se

describen a menudo como agudas (p. ej., a corto plazo) o crónicas (p. ej., ≥ 3 meses), constantes o intermitentes, localizadas o generalizadas, o se han clasificado por tipo de enfermedad (p. ej., dolor por cáncer o fibromialgia) o ubicación anatómica.^{6,50,51} Un método alternativo para clasificar el dolor sería según el mecanismo: nocisensible/inflamatorio, neuropático o central.⁵⁰

La nocisensibilidad es un proceso neural mediante el cual los nociceptores, terminaciones nerviosas periféricas que transducen y codifican señales nocivas, responden a los estímulos que superan un cierto nivel de intensidad.^{1,10} El dolor nocisensible se desencadena por daño tisular real o posible cuyos estímulos nocivos activan las neuronas nocisensibles.^{6,52} Los nociceptores, que incluyen fibras A δ miélicas de transmisión rápida y fibras C no miélicas de menor velocidad de transmisión, poseen la capacidad de detectar distintos tipos de estímulos procedentes de fuentes químicas, térmicas y mecánicas.^{50,53} En un individuo sano, el sistema nocisensible solo se puede activar con la aplicación de estímulos nocivos. Sin embargo, durante un episodio inflamatorio el sistema nocisensible está tan sensibilizado que los nociceptores inactivos pueden adoptar una plasticidad funcional y responder a estímulos que habitualmente serían inofensivos.^{8,54}

Los mecanismos asociados al dolor por la AR pueden variar entre la fase temprana y tardía de la enfermedad, lo que sugiere que la sensibilización periférica y central evolucione según la progresión de la enfermedad (**Figura 2**).⁶ Se ha sugerido que la sensibilización central y periférica de los sistemas nocisensibles sería

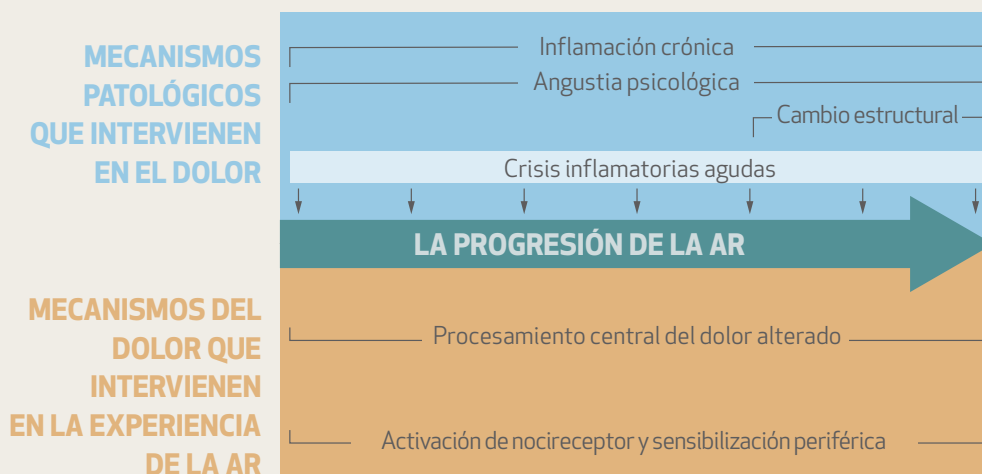


Figura 2. Los mecanismos del dolor durante la progresión de la AR.⁶ Los mecanismos que contribuyen a la patología y el dolor de la AR evolucionan durante el curso de la enfermedad. Los cambios patológicos como la inflamación crónica, el estrés psicológico y los cambios estructurales en las articulaciones contribuyen a los mecanismos del dolor de la AR. Tras la aparición de la inflamación, las alteraciones en los procesos del dolor periférico y central contribuyen a la experiencia global de la AR. Extraído de Walsh DA et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:581-592.

un determinante fundamental de la intensidad y la persistencia del dolor asociado a la AR.⁵⁵ Aunque ha sido habitual achacar el dolor de la AR a la sensibilización periférica y tratarlo con tratamientos antirreumáticos, diversos estudios observacionales han demostrado que muchos pacientes siguen sufriendo dolor moderado durante la remisión de la enfermedad, lo que sugiere que también podría existir un componente no inflamatorio.^{16,55} En estos casos, se sospecha que los aspectos de la nocisensibilidad mediados por el sistema central podrían colaborar con los mecanismos periféricos para aumentar la percepción del dolor.⁵⁰ En efecto, los cambios duraderos en el entorno articular pueden conllevar una sensibilización periférica de los nociceptores, lo que resulta en una mayor respuesta cortical (es decir, alteraciones en el procesamiento central) y una reducción del umbral de

estimulación de sus campos receptivos, como se ha observado en pacientes con AR.^{6,10,56,57} La intervención del nociceptor periférico puede desencadenar la modificación de ciertas vías centrales del dolor, aumentando la respuesta de las neuronas transmisoras del dolor a estímulos nocivos e inoivos.⁵⁸ En total, esto indicaría que los estímulos periféricos nocivos contribuyen a la perpetuación de la sensibilización central, y por tanto a la cronificación del dolor.^{59,60}

El dolor persistente asociado a lesiones o enfermedades suele resultar de la combinación del daño a fibras nerviosas periféricas y la acumulación de un conjunto de moléculas inflamatorias de señalización (p. ej., TNF- α , IL-1, IL-6, el factor de crecimiento nervioso β [NGF- β] o el factor de inhibición de la leucemia [LIF]), que son secretadas por nociceptores activados o células no nerviosas (p. ej.,

mastocitos, basófilos, macrófagos, neutrófilos, trombocitos, fibroblastos o queratinocitos) que se infiltran en el lugar de la lesión y pueden permanecer alojados allí.^{1,13,61} El dolor crónico podría tener un origen neurógeno, y es la consecuencia de una degradación tisular o de cambios en la integridad total del cartílago, el hueso y las partes blandas.⁶⁰ Una amplia variedad de trastornos, incluida la AR, pueden causar dolor neuropático real, originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo.^{24,52} Además del dolor descrito habitualmente como “corrosivo” o “sordo” asociado al dolor de los nociceptores, los pacientes de AR también han informado de dolor neuropático con “quemazón” o “pinchazos”.²⁴ También se ha informado de dolor semejante al neuropático cuando hay ausencia de lesiones visibles en el sistema nervioso en otras enfermedades reumáticas como la fibromialgia y la artrosis, mientras que la prevalencia de dolor semejante al neuropático en pacientes de AR se ha establecido aproximadamente entre el 17 % y el 21 %.²⁴ Distintos estudios observacionales han indicado que la reducción del umbral de dolor por presión en la AR podría ser consecuencia de una sensibilización central, y podría estar relacionado con un aumento en la duración de la enfermedad y un mayor recuento de los puntos de dolor articular (los criterios de clasificación de la fibromialgia del ACR requieren dolor articular en al menos 11 de las 18 articulaciones específicas y la presencia de dolor generalizado para el diagnóstico), lo que probablemente refleja la coexistencia de fibromialgia.⁶²⁻⁶⁵ Esto denota que la inflamación en la AR puede desembocar en la persistencia del dolor, y que una estimulación continua del sistema nociceptor puede conllevar una sensibilización central y una reducción en los umbrales del dolor.⁶²

El Papel de la IL-6 en el Dolor

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que interviene en la inflamación, las respuestas inmunitarias, la hematopoyesis y otros procesos mediante un amplio espectro de células y tejidos (**Figura 3**).^{66,67} Se ha observado que los niveles de IL-6 son notablemente altos en una variedad de patologías asociadas a un aumento del dolor e hiperalgesia. Estas enfermedades, que incluyen neuropatías, neoplasias malignas, trastornos musculoesqueléticos y heridas por quemaduras, así como trastornos autoinmunitarios y de inflamación crónica, comparten un denominador común de dolor tisular e hipersensibilidad.⁹

Lo que es más importante, la IL-6 es un impulsor clave tanto de la inflamación crónica como de las manifestaciones articulares y sistémicas que caracterizan la AR.⁶⁸ La actividad biológica de la IL-6 está mediada gracias a su sistema receptor único y se consigue a través de dos mecanismos distintivos: la señalización clásica (*cis*) y la *trans*.⁶⁸ La señalización *cis* está facilitada por el receptor de IL-6 unido a la membrana (IL-6Rm), que forma un complejo con IL-6 y posteriormente se asocia a la glicoproteína 130 (gp130), que a su vez inicia la señalización intracelular.^{66,69} El IL-6Rm se expresa de manera predominante en hepatocitos, neutrófilos, monocitos/macrófagos y algunos linfocitos, limitando por tanto la señalización *cis* a determinados tipos de células.^{66,68} Por el contrario, la señalización *trans* está mediada por una forma soluble del IL-6R (IL-6Rs), generada por la escisión proteolítica mediante la ADAM metalopeptidasa dominio 17 (ADAM17) o la traducción de un ARNm que se ha unido de manera diferente.⁶⁶ Como la gp130 se expresa de manera ubicua, la señalización *trans* permite que la mayoría de tipos de célula

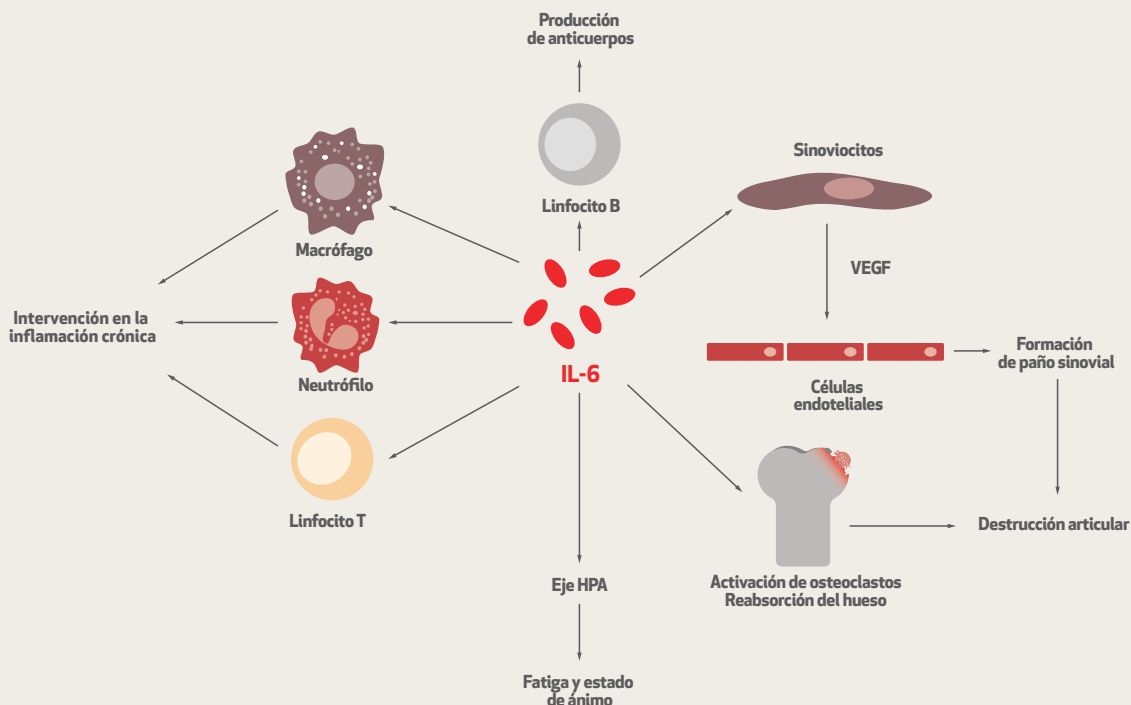


Figura 3. La IL-6 modula varios aspectos de la patogénesis de la AR.⁶⁸ La IL-6 fomenta la inflamación crónica de la AR al modular la actividad de una serie de células inmunitarias como macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. La IL-6, además, también estimula a los linfocitos B maduros para que produzcan anticuerpos. Además, la IL-6 media en la destrucción articular al estimular la formación del tejido sinovial de granulación mediante un aumento en la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y al incrementar la reabsorción ósea mediante la activación de los osteoclastos. A través de su efecto sobre el eje HPA, la IL-6 también puede regular la fatiga y los estados de ánimo. Extraído de Dayer JM et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.

respondan a la IL-6, incluidas las neuronas.⁷⁰⁻⁷⁵ De hecho, se ha demostrado que la gp130 en las neuronas sensitivas nocisensibles podría desempeñar un papel clave en la aparición y persistencia del dolor.⁷⁶ Al ocurrir este mecanismo de señalización único mediante la gp130, la IL-6 puede actuar sobre neuronas nocisensibles, lo que indica una función potencial para esta citoquina proinflamatoria en la aparición y persistencia del dolor.⁷⁷⁻⁷⁸

Las pruebas empíricas que apoyan la teoría de una función de la IL-6 en el dolor humano siguen aumentando.⁶ No solo se ha asociado de manera positiva la expresión de la IL-6 a puntuaciones de dolor, evaluadas mediante la EVA (escala visual

analógica), sino que los niveles de IL-6 también resultaron significativamente mayores en pacientes con dolor intenso (puntuación EVA: ≥ 5 cm) que en pacientes con menor dolor (puntuación EVA: < 5 cm).⁷⁹ Además, los pacientes con AR que se habían sometido a pruebas psicofísicas mostraban altos niveles de concentración de IL-6 en suero cuando existían estímulos nocivos (es decir, mecánicos, de calor o frío) en comparación con los sujetos de control sanos.⁸⁰

Efectos Periféricos de la IL-6

Las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico muestran un alto nivel de plasticidad durante los episodios inflamatorios,

sometiéndose a una serie de alteraciones funcionales, químicas y estructurales que resultan en una reducción de los umbrales del dolor y un aumento de la respuesta.^{81,82} Las citoquinas proinflamatorias interpretan una función importante en la mediación de los procesos de la enfermedad, así como en la aparición del dolor al actuar de manera directa sobre el sistema nociceptor.⁸ El nivel de producción de citoquinas periféricas depende en gran medida del estado de activación del sistema inmunitario. Durante episodios de inflamación aguda o crónica con daño tisular se activa el sistema inmunitario, lo que resulta en un aumento de la producción y liberación de citoquinas y macrófagos.⁸³ De hecho, en la fase temprana de la AR, la inflamación de la cápsula sinovial viene caracterizada por un aumento notable de citoquinas, factores de crecimiento y quimioquinas en el líquido sinovial. Los mediadores proinflamatorios (p. ej., la prostaglandina y la bradicinina) y las citoquinas (p. ej., el TNF- α , la IL-1, el NGF- β y la IL-6) pueden sensibilizar los nervios periféricos

a través de receptores celulares específicos de la superficie, lo que contribuye a la aparición y el mantenimiento del dolor.^{6,13,84} Además, la administración intraarticular de la forma soluble de gp130 (sgp130) en ejemplares murinos ha demostrado una neutralización del complejo de la IL-6/IL-6Rs y del dolor causado por la artritis en un modelo de artritis inducida con antígenos, lo que no hace más que apoyar la hipótesis de una función de la IL-6 en el dolor.⁸⁵

La inyección intraarticular en la rodilla de varias citoquinas proinflamatorias ha demostrado que diferentes citoquinas pueden ejercer un efecto distinto sobre la respuesta de las neuronas sensoriales nocisensibles (**Tabla 1**).⁸ Por ejemplo, el TNF- α , que es un componente importante de la red inflamatoria y participa en la hiperalgesia mecánica y térmica, puede inducir una sensibilización persistente a estímulos benignos al incrementar la respuesta de las fibras nocisensibles C y A δ en modelos animales.⁸ Además, la adición del TNF- α ha

Citocina	Grado de respuesta de las fibras A δ a la estimulación mecánica	Grado de respuesta de las fibras C a la estimulación mecánica
TNF- α	↑	↑
IL-6	≈ (de media)	↑ (difícil de revertir)
IL-1 β	↓	↑

↑ Aumento ↓ Reducción ≈ Sin efecto

Tabla 1. Los efectos de las citoquinas proinflamatorias sobre la capacidad de respuesta de las neuronas sensoriales.⁸ La inyección intraarticular de citoquinas en la articulación normal de la rodilla afecta de manera variable a la capacidad de respuesta de las neuronas sensoriales nocisensibles (es decir, fibras C y A δ) a la estimulación mecánica de la articulación. Extraído de Schaible H-G. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:470.

desencadenado una sensibilización pasajera de los nociceptores cutáneos de la rata al calor in vitro, lo que indica una función de esta citoquina en la hiperalgesia térmica.⁷² En cambio, la IL-1 β , que se expresa en abundancia en la AR y contribuye tanto al dolor como a la hiperalgesia, ejerce el efecto contrario sobre las fibras C y A δ : mientras que, por un lado, sensibiliza las fibras C nocisensibles de la articulación a los estímulos mecánicos; por el otro, reduce la mecanosensibilidad de las fibras A δ .^{86,87} Los datos han demostrado que las inyecciones intraplantares de IL-1 β en ratas reducen la hiperalgesia y la secreción espontánea pasajera como respuesta a los estímulos térmicos.⁸⁸ Por último, se encontró que la inyección de IL-6 o la combinada de IL-6 e IL-6Rs en la articulación de la rodilla sana en ejemplares murinos anestesiados causó la sensibilización a largo plazo de las fibras C nocisensibles a la estimulación mecánica, mientras que las fibras A δ no se vieron afectadas. Estos datos también apuntan que la IL-6 ejerce algún tipo de función en la hipersensibilidad mecánica.⁸⁹

Los Efectos Centrales de la IL-6

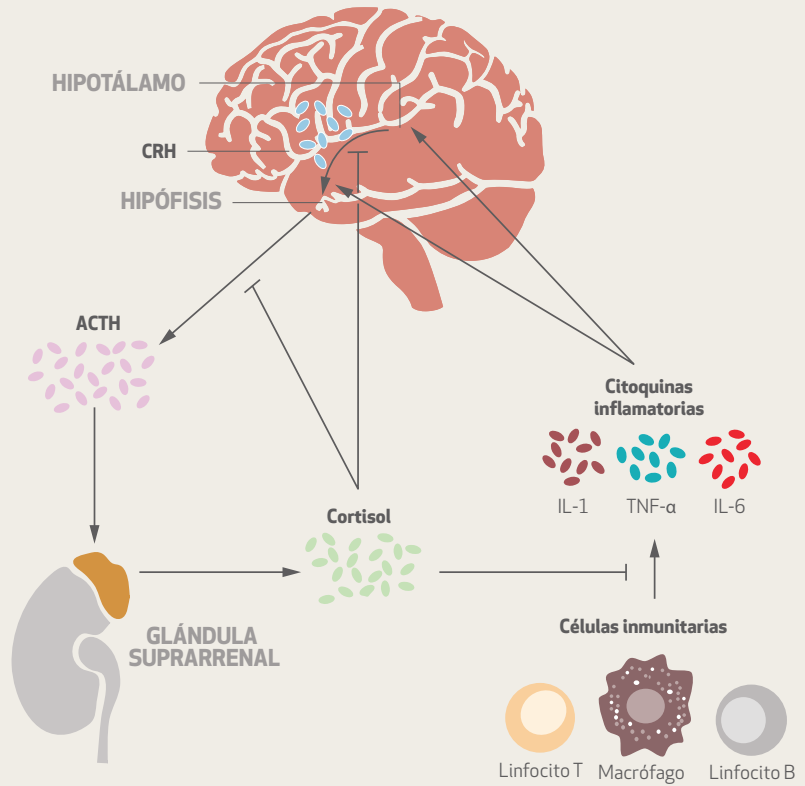
Las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la AR y en la generación y mantenimiento del dolor.^{8,13} Además de la estimulación de las neuronas sensoriales periféricas, estas citoquinas también crean sensaciones exacerbadas de dolor al estimular una sensibilización central en la médula espinal a través de sus acciones.⁹⁰ En cuanto al mecanismo, el TNF- α y la IL-6 regulan la neurotransmisión excitadora e inhibitoria, respectivamente, mientras que la IL-1 β modula ambos tipos de transmisión sináptica de las neuronas en la superficie del asta posterior, acentuando el dolor en los mecanismos

centrales.⁹⁰ Se fortaleció aún más la hipótesis acerca del papel de la IL-6 en el dolor mediado por el sistema central en varios estudios in vivo, en los que la administración intratecal e intracerebroventricular de IL-6 fue suficiente para inducir tanto hiperalgesia como alodinia en ejemplares murinos.^{82,91} Además, la aplicación de IL-6 junto con IL-6Rs en la rodilla o la médula espinal de la rata incrementó la sensibilidad de las neuronas en la médula espinal a la estimulación mecánica, lo que indicó una función de la señalización periférica y medular de la IL-6 en la sensibilización central causada por la inflamación y la hiperalgesia.^{8,92}

Se ha determinado claramente que los síntomas asociados a enfermedades crónicas inflamatorias como la AR muestran un patrón de ritmos circadianos.⁹³ Los síntomas de la AR, como rigidez articular, minusvalía funcional y dolor articular, suelen ser más agudos durante la mañana, como resultado de las interrupciones diurnas de los sistemas neuroendocrino e inmunitario.^{94,95} El eje HPA modula la actividad inflamatoria del sistema inmunitario y, durante episodios inflamatorios agudos, responde incrementando los niveles de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y cortisol circulantes, suprimiendo de manera efectiva la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 y la IL-6 (**Figura 4**).⁹⁶ Sin embargo, en la AR la inflamación crónica disminuye la actividad del eje HPA, lo que resulta en una reducción de las reservas de cortisol y en una incapacidad para debilitar la actividad proinflamatoria de las citoquinas.⁹⁴ De manera similar a las hormonas, las citoquinas presentan unos ritmos circadianos que se corresponden con los puntos máximos y mínimos del dolor y la discapacidad funcional asociados a la AR. Se ha demostrado que los niveles de citoquinas como el TNF- α y la

Figura 4. Interacción entre el eje HPA y la respuesta inmunitaria.⁹⁶

La activación del eje HPA conlleva la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el hipotálamo, que a su vez estimula la producción de ACTH en la glándula pituitaria. La ACTH entra en la circulación periférica y estimula la glándula adrenal, lo que resulta en la liberación de cortisol en el torrente circulatorio. A su vez, el cortisol inhibe la actividad del eje HPA al anular la secreción de CRH y ACTH mediante un mecanismo de retroalimentación negativo. Durante una infección, las células inmunitarias como los linfocitos T, los macrófagos y los linfocitos B producen citoquinas proinflamatorias que activan el eje HPA. La liberación de cortisol resultante suprime la producción y liberación posteriores de estas citoquinas. Extraído de Malek H et al. *Comput Biol Med.* 2015;67:1-12.



IL-6 se elevan a última hora de la noche, seguidas por una depresión en los niveles después del mediodía en pacientes con AR activa, estableciendo un paralelismo con los ciclos de exacerbación de la inflamación por la tarde-noche seguidos por rigidez, discapacidad articular funcional y dolor por la mañana.^{93,95}

De manera interesante, los efectos psicosociales asociados a la AR, como fatiga y depresión, se han atribuido a un trastorno en la regulación del eje HPA.^{83,97} En comparación con sujetos normales, los pacientes con síndrome de fatiga crónica presentaron una reducción significativa en los niveles basales de cortisol plasmático por la tarde-noche, excreción baja de cortisol libre en orina de 24 horas y altos niveles basales de ACTH, lo que indica una activación dañada del eje HPA.⁹⁸

En trastornos depresivos, el mecanismo de retroalimentación que contrarresta la hiperactividad del eje HPA no se regula correctamente, y esto podría estar mediado, en parte, por citoquinas proinflamatorias que interrumpen el efecto inhibitor de los corticoesteroides sobre el eje HPA.⁸³ Más específicamente, se ha sugerido que la actividad de las citoquinas inflamatorias como la IL-1 y la IL-6 podría mediar en la fatiga, los trastornos del estado de ánimo y el dolor, todos ellos asociados clínicamente a la AR.⁹⁹

Dolor relacionado con la AR y evaluación de la enfermedad

Los aspectos clínicos importantes del dolor incluyen un diagnóstico reumatológico, así como el mecanismo subyacente de generación del dolor.⁶⁰ La naturaleza multifacética del dolor requiere de una estrategia interdisciplinar que pueda evaluar la experiencia global del paciente con el dolor, incluidos la aparición, los patrones, la duración, la localización y la intensidad en el contexto de la función física y psicosocial y la calidad de vida.¹⁰⁰ La medición cuantitativa del dolor se puede llevar a cabo mediante una variedad de instrumentos (**Tabla 2**).^{6,100} Por

último, son necesarios una evaluación crítica de los síntomas y signos clínicos, junto con los resultados de las pruebas analíticas y las imágenes por resonancia, para evaluar los mecanismos predominantes del dolor.^{6,100}

Aunque el dolor afecta de manera significativa a las evaluaciones de la actividad de la enfermedad de la AR por los pacientes, no se corresponde necesariamente con un aumento de la actividad inflamatoria de la enfermedad y podría, parcialmente, ser responsable de las desigualdades en la percepción de la actividad de la enfermedad de la AR entre pacientes y médicos.^{101,102} Las discrepancias entre la evaluación global del paciente y la del evaluador se han atribuido a diferencias en la percepción del dolor y la inflamación articular.¹⁰³ Aunque los médicos se apoyan sobre todo en resultados específicos de la AR como el recuento articular para determinar las puntuaciones de evaluación

Cuestionario	¿AR en la población de validación?	Gravedad			Impacto			
		Sensorial	Emocional	Calidad	Periodicidad	Funcional	Psicológico	Calidad de vida
Sección del dolor corporal de SF-36	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí
Dimensión del dolor de EQ-5D	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí
AIMS	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
EVA	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Cuestionario del dolor de McGill	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
RAPS	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
WHYMPI	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
painDETECT	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No

Escala de Medición del Impacto de la Artritis: AIMS; Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 5 Dimensiones: EQ-5D; Escala del Dolor de la Artritis Reumatoide: RAPS; Cuestionario de Salud Abreviado de 36 Preguntas: SF-36; Cuestionario del Dolor Multidimensional de West Haven-Yale: WHYMPI.

Tabla 2. Evaluación de las dimensiones del dolor en la AR.⁶ Las cualidades del dolor en la AR pueden evaluarse mediante una serie de cuestionarios validados. Extraído de Walsh DA et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:581-592.

global, los pacientes otorgan más importancia a los indicadores del estado de salud general, como el dolor, cuando evalúan la experiencia general de la enfermedad.^{101,102} Por tanto, y aunque un aumento del dolor pueda empeorar la vida de un paciente con AR la actividad de la enfermedad y un recuento mayor de articulaciones inflamadas podrían originar una peor percepción en el evaluador.¹⁰³ Además del efecto que produce el dolor sobre las mediciones de la actividad de la enfermedad, también supone una gran influencia sobre los resultados y la calidad de vida notificados por el paciente.¹⁰¹ Si se toman en consideración las importantes asociaciones entre el dolor, los problemas de sueño y la salud emocional, las mediciones del HRQoL han ganado importancia progresivamente a la hora de evaluar los resultados notificados por los pacientes.^{101,104} Un metanálisis de 27 estudios comparativos aleatorizados demostró una correlación significativa entre el cuidado psicológico y una mejoría en el dolor, la depresión y la actividad física en los pacientes de AR, lo que pone de relieve la conexión entre las manifestaciones físicas y psicosociales de la AR.¹⁰⁵ Otros estudios han confirmado que las mejoras en las áreas físicas y mentales de la HRQoL están asociadas a mejores resultados motrices.¹⁰⁴ En resumen, los resultados notificados por los pacientes podrían aportar contribuciones de peso a las medidas evaluadas por los médicos en cuanto al resultado de la enfermedad.¹⁰⁴

Conclusiones

El dolor es un síntoma significativo de la AR con

consecuencias de largo alcance que impactan el bienestar psicológico y la función física y social de los pacientes. Como tal, el dolor es un factor fundamental que debe tomarse en consideración al llevar a cabo una evaluación clínica del cuidado óptimo de los pacientes con AR.^{6,60} Aunque queda mucho por descubrir en cuanto a la inmunopatología de la AR y sus síntomas, un creciente acervo de pruebas indica que los mecanismos del dolor en la AR son de origen multifacético y se pueden atribuir a la inflamación impulsada por las citoquinas, al procesamiento del dolor periférico y central y a cambios estructurales en la articulación.^{6,81} En los últimos años, la IL-6 se ha erigido como un contribuidor central a la inflamación que caracteriza la AR, de acuerdo con modelos experimentales.⁸⁵ Como componente del entorno inflamatorio que se infiltra en la cápsula sinovial durante la patogenia de la AR, es posible que la IL-6 realce el dolor al modular las respuestas nocisensibles y promover la sensibilización central y periférica.^{8,68,82} Además, los niveles de la IL-6 se han asociado a distintos tipos de trastornos psicosociales como resultado del dolor de la AR, entre otros depresión y fatiga.^{35,47} En resumen, los hallazgos de estos estudios destacan la relevancia fisiológica de la IL-6, no solo en la patogenia de la AR sino también en la producción y el mantenimiento del dolor articular tanto agudo como crónico.⁸⁵

Bibliografía

1. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139:267-284.
2. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3 suppl 5):S32-S40.
3. Zhou Y-Q, Liu Z, Liu Z-H, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation*. 2016;13:141. doi:10.1186/s12974-016-0607-6 [publicado en línea el 7 de junio de 2016].
4. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum*. 2002;47:391-397.
5. Carr A, Hewlett S, Hughes R, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 2003;30:880-883.
6. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:581-592.
7. Schaible H-G, von Banchet GS, Boettger MK, et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:60-69.
8. Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:470. doi:10.1186/s13075-014-0470-8 [publicado en línea el 30 de octubre de 2014].
9. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. 2004;361:184-187.
10. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137:473-477.
11. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038.
12. Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3731-3736.
13. Atzeni F, Masala IF, Salaffi F, Di Franco M, Casale R, Sarzi-Puttini P. Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:42-52.
14. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:216-224.
15. Baker JF, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Ostergaard M. Relationship of patient-reported outcomes with MRI measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:486-490.
16. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R83. doi:10.1186/ar3353 [publicado en línea el 8 de junio de 2011].
17. Courvoisier DS, Agoritsas T, Glauser J, et al. Pain as an important predictor of psychosocial health in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:190-196.
18. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010;38:1213-1224.
19. Reichenberg A, Yirmiya R, Schulz A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:445-452.
20. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25. doi:10.1186/1477-7525-7-25 [publicado en línea el 18 de marzo de 2009].
21. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:479-488.
22. Sokka T, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43:386-389.
23. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:730-738.
24. Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LMN, van de Laar MAJF. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:237. doi:10.1186/s13075-015-0761-8 [publicado en línea el 3 de septiembre de 2015].
25. Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Di Franco M, et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review. *Reumatismo*. 2014;66:18-27.
26. McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, Kiely PD, Young A, Walsh DA. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: an inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1505-1513.
27. Keefe FJ, France CR. Pain: biopsychosocial mechanisms and management. *Curr Dir Psychol Sci*. 1999;8:137-141.
28. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:523-542.
29. Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6:617-623.
30. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-2148.
31. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1327-1330.
32. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2002;64:52-60.
33. MacKinnon JR, Avison WR, McCain GA. Pain and functional limitations in individuals with rheumatoid arthritis. *Int J Rehabil Res*. 1994;17:49-59.
34. Parker JC, Wright GE. The implications of depression for pain and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 1995;8:279-283.
35. Bouhuys AL, Flentge F, Oldehinkel AJ, van den Berg MD. Potential psychosocial mechanisms linking depression to immune function in elderly subjects. *Psychiatry Res*. 2004;127:237-245.
36. Tiemeier H, Hofman A, van Tilijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MMB. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology*. 2003;14:103-107.
37. Alessi S, Martinez PE, Kelkar S, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2522-2530.
38. Virtanen M, Shipley MJ, Batty GD, et al. Interleukin-6 as a predictor of symptom resolution in psychological distress: a cohort study. *Psychol Med*. 2015;45:2137-2144.
39. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:370-379.
40. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:885-889.
41. van Darter SAA, Repping-Wuts JWJ, van Hoogmoed D, Bleijenberg G, van Riel PLCM, Fransen J. Association between fatigue and pain in rheumatoid arthritis: does pain precede fatigue or does fatigue precede pain? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:862-869.
42. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MAJF. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1128-1146.
43. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2230-2237.
44. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:59-63.

45. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann Rheum Dis*. 2002;61:335-340.
46. Zutra AJ, Fasman R, Parish BP, Davis MC. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Pain*. 2007;128:128-135.
47. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2:247-256.
48. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53:865-871.
49. Späth-Schwabe E, Hansen K, Schmidt F, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1573-1579.
50. Williams DA, Phillips K, Clauw DJ. Mechanisms of arthritis pain. En: Nicassio PM, ed. *Psychosocial Factors in Arthritis: Perspectives on Adjustment and Management*. Cham, Suiza: Springer International Publishing; 2016:21-34.
51. Mengshoel AM, Førre Ø. Pain and fatigue in patients with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol*. 1993;12:515-521.
52. Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist*. 2005;11:111-122.
53. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al, eds. *Neuroscience*. 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc; 2004.
54. Schaible H-G, Del Rosso A, Maticci-Cerinic M. Neurogenic aspects of inflammation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:77-101.
55. Cazzola M, Atzeni F, Boccassini L, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Physiopathology of pain in rheumatology. *Reumatismo*. 2014;66:4-13.
56. Gerecz-Simon EM, Tunks ER, Heale J-A, Kean WF, Buchanan WW. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol*. 1989;8:467-474.
57. Hummel T, Schiessl C, Wendl J, Kobal G. Peripheral and central nervous changes in patients with rheumatoid arthritis in response to repetitive painful stimulation. *Int J Psychophysiol*. 2000;37:177-183.
58. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765-1769.
59. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum*. 2013;65:291-302.
60. Fitzcharles M-A, Shir Y. New concepts in rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:267-283.
61. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:521-532.
62. Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol*. 2012;39:28-31.
63. Huskisson EC, Hart FD. Pain threshold and arthritis. *Br Med J*. 1972;4:193-195.
64. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R60. doi:10.1186/ar2842 [publicado en línea el 29 de octubre de 2009].
65. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-172.
66. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-727.
67. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295 [publicado en línea el 4 de septiembre de 2014].
68. Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
69. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1237-1247.
70. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:143-159.
71. Svensson CI. Interleukin-6: a local pain trigger? *Arthritis Res Ther*. 2010;12:145. doi:10.1186/ar3138 [publicado en línea el 28 de octubre de 2010].
72. Oprea A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci*. 2000;20:6289-6293.
73. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, eds. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013.
74. März P, Cheng JG, Gadiant RA, et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3251-3256.
75. Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. *Pain*. 2002;96:57-62.
76. Andratsch M, Mair N, Constantin CE, et al. A key role for gp130 expressed on peripheral sensory nerves in pathological pain. *J Neurosci*. 2009;29:13473-13483.
77. Ebbinghaus M, von Banchet GS, Massier J, et al. Interleukin-6-dependent influence of nociceptive sensory neurons on antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:334. doi:10.1186/s13075-015-0858-0 [publicado en línea el 21 de noviembre de 2015].
78. Quarta S, Vogl C, Constantin CE, Üçeyler N, Sommer C, Kress M. Genetic evidence for an essential role of neuronally expressed IL-6 signal transducer gp130 in the induction and maintenance of experimentally induced mechanical hypersensitivity in vivo and in vitro. *Mol Pain*. 2011;7:73. doi:10.1186/1744-8069-7-73 [publicado en línea el 27 de septiembre de 2011].
79. Mukai E, Nagashima M, Hirano D, Yoshino S. Comparative study of symptoms and neuroendocrine-immune network mediator levels between rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Clinical Exp Rheumatol*. 2000;18:585-590.
80. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO III, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R61. doi:10.1186/ar2684 [publicado en línea el 4 de mayo de 2009].
81. McDougall JJ. Arthritis and pain: neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:220. doi:10.1186/ar2069 [publicado en línea el 10 de noviembre de 2006].
82. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LHDJ, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg*. 2003;96:1096-1103.
83. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:201-217.
84. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-391.
85. Boettger MK, Leuchtweis J, Kümmel D, Gajda M, Bräuer R, Schaible H-G. Differential effects of locally and systemically administered soluble glycoprotein 130 on pain and inflammation in experimental arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R140. doi:10.1186/ar3079 [publicado en línea el 13 de julio de 2010].
86. Schäfers M, Sorokin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett*. 2008;437:188-193.
87. Ebbinghaus M, Uhlig B, Richter F, et al. The role of interleukin-1 β in arthritic pain: main involvement in thermal, but not mechanical, hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3897-3907.
88. Fukuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T, Takeshige C. Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1 β in the rat. *Brain Res*. 1994;657:133-140.
89. Brenn D, Richter F, Schaible H-G. Sensitization of unmyelinated sensory fibers of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint pain. *Arthritis Rheum*. 2007;56:351-359.
90. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng J-K, Ji R-R. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*. 2008;28:5189-5194.
91. DeLeo JA, Colburn RW, Nichols M, Malhotra A. Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16:695-700.
92. Vazquez E, Kahlenbach J, von Banchet GS, König C, Schaible H-G, Ebersberger A. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2233-2242.
93. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum*. 2007;56:399-408.

94. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2:e000203. doi:10.1136/rmdopen-2015-000203 [publicado en línea el 18 de marzo de 2016].
95. Straub RH, Bijlsma JWJ, Masi A, Cutolo M. Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases—the 10-year update. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:392-404.
96. Malek H, Ebadzadeh MM, Safabakhsh R, Razavi A, Zaringhalam J. Dynamics of the HPA axis and inflammatory cytokines: insights from mathematical modeling. *Comput Biol Med*. 2015;67:1-12.
97. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8:22-32.
98. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:1224-1234.
99. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:254. doi:10.1186/s13075-015-0784-1 [publicado en línea el 5 de octubre de 2015].
100. American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:590-599.
101. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:300. doi:10.1007/s11926-012-0300-4 [publicado en línea el 15 de enero de 2013].
102. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:206-214.
103. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2814-2823.
104. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs*. 2010;70:121-145.
105. Knittle K, Maes S, de Gucht V. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1460-1472.



