

¿QUÉ ES LA ARTRITIS REUMATOIDE?

Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, inflamatoria y crónica, de naturaleza autoinmune, que se caracteriza por dolor, inflamación y deterioro progresivo de las articulaciones diartrodiales, produciendo discapacidad y mortalidad prematura.¹

Esta patología, que fue descrita por primera vez en 1909, es uno de los más de 100 trastornos reumáticos existentes y se produce por la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones.² La inflamación de dicha membrana es la responsable del dolor e hinchazón experimentados por el paciente, de las erosiones óseas y del deterioro del cartílago; todos estos eventos derivan en diversos grados de deformidad y dificultad motora.³

Epidemiología

Prevalencia

La prevalencia **mundial** oscila entre el 0,3% y el 1,2%.^{4,5} Las estimaciones más elevadas corresponden a las tribus indias americanas y esquimales (>3%), y las más bajas se han descrito en África y Asia (<0,2%).^{4,5} La AR no se trata de una enfermedad exclusiva de edades avanzadas, ya que suele manifestarse entre los 40 y 60 años de edad.⁶

La AR es la enfermedad inflamatoria articular crónica más frecuente en **España** con una prevalencia que oscila entre 0,3% y 1,6%.^{5,7-9} El estudio EPISER, el más representativo de ámbito nacional que analizó 20 municipios, estimó una prevalencia en la población mayor de 20 años del 0,5%.⁸ Por sexos, la enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque las mujeres presentan una predisposición hasta cuatro veces mayor a desarrollar la enfermedad.⁸

Incidencia

En **España**, el estudio SERAP estimó que la incidencia de la AR es de 8,3 casos anuales por cada 100.000 habitantes, una cifra menor a la incidencia que se da en otros países del norte de **Europa**, que se encuentra en un rango de 20-50 casos anuales.⁹

Mortalidad

La AR se asocia a una disminución de la calidad funcional y de la calidad de vida y, en última instancia a un aumento de la mortalidad¹⁰; de hecho, se ha descrito que la esperanza de vida se acorta alrededor de 3 años en las mujeres y hasta 7

años en los hombres.^{11,12} La mayoría de los estudios al respecto expresan la mortalidad como Índice Estandarizado de Mortalidad (IEM), que consiste en la relación entre el número observado de muertes y el esperado multiplicado por 100. En la AR, se han descrito IEMs entre el 1,28 y 2,98.^{10,13,14}

Se ha examinado la comorbilidad asociada a la AR y se ha descrito que un número elevado de pacientes fallece por la asociación de AR con otras enfermedades, como los eventos cardiovasculares, enfermedades infecciosas, hematológicas, gastrointestinales y respiratorias en comparación con los sujetos controles.¹⁵

Sin embargo, de entre las **causas de mortalidad, parece predominar la cardiovascular (CV).**¹⁶ Así, existen factores de riesgo CV emergentes, que se relacionan, en gran medida, con procesos inflamatorios. El valor de proteína C reactiva (PCR) es, incluso en sujetos sin AR, un claro marcador pronóstico independiente de mortalidad CV.¹⁷ La seropositividad para el factor reumatoide (FR) es un marcador pronóstico de mortalidad prematura y multiplica hasta 6 veces el riesgo de fallecer por causa CV en la AR, aunque también se asocia a un riesgo de muerte CV elevado en sujetos sin esta dolencia.¹⁸

No existen marcadores pronósticos que puedan aplicarse de forma generalizada, pero múltiples factores de riesgo han sido asociados a la mortalidad prematura hallada en pacientes con AR, incluyendo edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, presencia de epítipo compartido, nódulos subcutáneos, sinovitis persistente, erosiones articulares tempranas, actividad sistémica importante, mayor duración de la enfermedad, así como presencia de comorbilidades.^{19,20}

Fisiopatología

La AR se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial e hiperplasia, la producción de autoanticuerpos (FR y anticuerpos contra péptidos citrulinados [*anti-citrullinated protein antibody*, ACPA]), la destrucción del cartílago y del hueso, así como afectaciones sistémicas, tales como desórdenes cardiovasculares, pulmonares, esqueléticos y psicológicos.²¹

Es una enfermedad autoinmune, en la que una respuesta inmunológica, dirigida predominantemente frente a la membrana sinovial, da lugar a una reacción inflamatoria que se perpetúa y provoca la destrucción secundaria del cartílago y hueso articulares (Figura 1).^{21,23}

La AR se inicia en un sujeto portador de una determinada carga genética (antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad [CMH], entre otros) que le confiere susceptibilidad para que una respuesta inmune frente a un antígeno, todavía desconocido, desencadene la enfermedad.²⁴

Inicialmente, en la patogenia de la AR, la interacción entre una célula presentadora de antígeno (CPA) y un linfocito T parece ser un paso clave en la promoción y la

conservación de la sinovitis.^{24,25} Aunque la concentración de este subtipo de linfocitos en el líquido sinovial es alta, el papel concreto que desempeña sigue siendo poco elucidado.²¹

Tras la activación de los linfocitos T, por el reconocimiento antigénico correspondiente, se produce la activación de otros tipos celulares, como los macrófagos, mediante la secreción de citocinas, tales como el interferón gamma (IFN- γ), la interleucina (IL)-15 y la IL-17.^{25, 26} Los macrófagos sinoviales activados, por su parte, secretan diversos mediadores solubles, fundamentalmente citocinas, que desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la AR. Entre estas citocinas, cabe destacar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1, con implicación en la perpetuación de la inflamación crónica y las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad.²⁶⁻²⁸

El TNF- α y la IL-1, posteriormente, presentan un efecto amplificador del cuadro inflamatorio sinovial ya que inducen otras citocinas como la IL-6, el factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF) y factores de crecimiento mesenquimales, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).^{27 29} Además, cabe señalar que algunas de estas citocinas, son capaces de inducir la síntesis de TNF- α y de IL-1, perpetuando la cronicidad del proceso inflamatorio por retroalimentación.

Además de los efectos descritos, las citocinas proinflamatorias TNF- α y IL-1 pueden inducir directamente la síntesis de proteasas que catalizan la destrucción articular, por parte de los sinoviocitos tipo fibroblasto.^{21 30} Entre los efectores de la destrucción del cartílago producidos por los fibroblastos sinoviales reumatoides destacan las metaloproteasas de matriz (MMPs), catepsinas y agreganasas. Las colagenasas (MMP-1 y -13) y la estromelina (MMP-3) son especialmente trascendentales en la degradación del cartílago reumatoide.³¹

Paralelamente a lo anterior, se encontrarían los mecanismos efectores de reclutamiento celular. El proceso de sinovitis acontece cuando una variedad de células efectoras del sistema inmunitario migran e infiltran el compartimiento sinovial gracias a la activación del endotelio de los microvasos sinoviales, favoreciendo la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas) y quimiocinas.²¹ Así, macrófagos, mastocitos y células *natural killer* se localizan en la membrana sinovial reumatoide, mientras que los neutrófilos residen mayoritariamente en el líquido sinovial.²¹

De todas ellas, como se ha mencionado anteriormente, los macrófagos son células efectoras clave en la sinovitis, a través de la síntesis de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 y IL-23), intermediarios reactivos de oxígeno, prostanoides y enzimas que degradan la matriz.³²

Además, en la membrana sinovial que recubre la superficie articular se produce la infiltración de linfocitos Th17, secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la IL-17, que desempeña tanto un papel iniciador, interaccionando con células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B^{33,34}, como inductor de la osteoclastogénesis y promoviendo la destrucción de cartílago y hueso.³⁵

En la patogenia de la AR, las condiciones de hipoxia locales y ciertas citocinas favorecen la neovascularización o formación de nuevos vasos a partir del lecho microvascular. La angiogénesis es un proceso crítico que depende de la activación, la migración y la proliferación de células endoteliales, con un papel significativo de la IL-17.^{21,34} Estas modificaciones en el microambiente, en combinación con una reorganización profunda de la arquitectura de la membrana sinovial y la activación de fibroblastos locales, inician y perpetúan la inflamación del tejido sinovial.²¹

La participación de los linfocitos B implica diversos mecanismos incluyendo la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), su papel como células activadoras de los linfocitos T en su función de células presentadoras de antígeno (APC) y la secreción de factores solubles proinflamatorios y efectores, como IL-6, IL-10, TNF- α , que propician la activación de fibroblastos.³⁴

Por último, se producen mecanismos efectores de remodelado y destrucción del cartílago y otras estructuras articulares. Así, el tejido inflamatorio o *pannus* adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente. Además, el hueso periarticular se reabsorbe por acción de los osteoclastos activados por las prostaglandinas o por productos solubles de las células mononucleadas, conduciendo a la resorción y formación de las erosiones óseas características de la enfermedad.²⁴

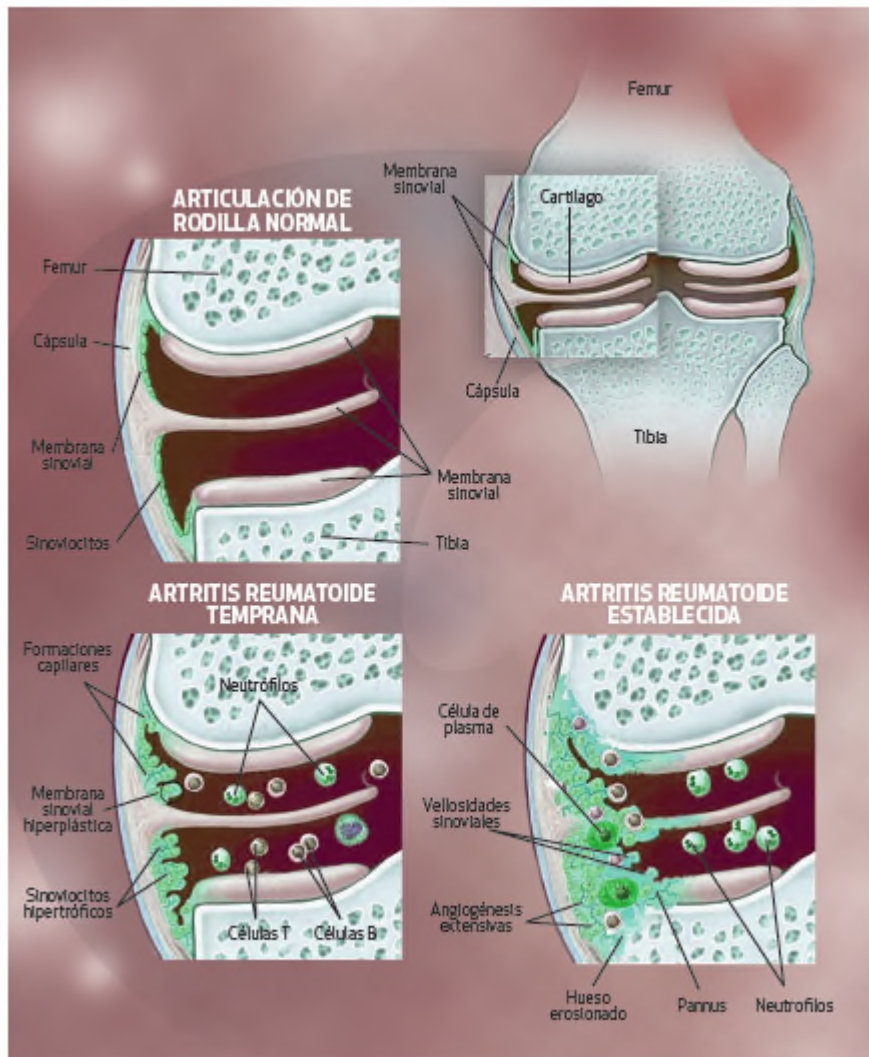


Figura 1. Patogénesis de la AR. En la articulación de la rodilla sana, el *synovium* consiste en una membrana sinovial (de 1-2 células de ancho) y el tejido conectivo laxo subyacente. En la AR precoz, la membrana sinovial aumenta debido a la hiperplasia e hipertrofia de sus células y una extensa red de nuevos vasos sanguíneos comienza a formarse en dicha membrana. Una amplia variedad de células efectoras del sistema inmunitario migran e infiltran la membrana sinovial como los linfocitos T y B. Estas células junto con neutrófilos también se encuentran en el líquido sinovial. En la AR precoz la membrana sinovial comienza a invadir el cartílago. En la AR establecida, la membrana sinovial se transforma en un tejido inflamatorio, el *pannus*, el cual invade y destruye el cartílago y el hueso adyacente. Fuente: N Engl J Med 2001;344:907.³⁶

Etiología

La AR es una **enfermedad genética compleja**, lo que significa que diversos genes, factores ambientales externos, y factores fortuitos actúan combinadamente para desencadenar la patogenia de la enfermedad.¹

Estudios en gemelos han demostrado la **predisposición genética** estimando que, la contribución de factores genéticos, tiene un peso del 50-60% en la enfermedad.^{37,38} Asimismo, aunque no se trata de una enfermedad hereditaria, existe una especial predisposición genética a la agregación familiar, tal y como se ha evidenciado en la mayor concordancia en los gemelos monocigóticos frente a los dicigóticos y en la asociación significativa con algunos antígenos de histocompatibilidad.³⁷

Se ha estimado que la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del genoma humano, denominado antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)³⁸, cuenta con un tercio del componente genético general de riesgo para desarrollar AR.^{35, 39}

Así, múltiples estudios confirmando la asociación de la AR con algunos alelos del HLA, HLA-DR, en la mayoría de las etnias.^{40,41} El HLA-DRB1*0401 y 0404 se encuentran sobre todo en la raza caucásica del norte de Europa y los EE.UU., mientras que en otros grupos étnicos están implicados otros antígenos HLA.^{40, 42}

La contribución genética a la AR es más amplia que la atribuida a los genes ligados al complejo mayor de histocompatibilidad. Otros marcadores genéticos descritos, mediante tecnologías avanzadas de genómica, que confieren un riesgo para la enfermedad son PTPN22⁴³, TRAF1⁴⁴, STAT4⁴⁵, OLIG3-AIP3⁴⁶, entre otros.¹

Tal y como se ha mencionado anteriormente, los factores de riesgo genético no explican en su totalidad la incidencia de la AR, lo que sugiere la participación de **factores ambientales** en su etiología. El factor ambiental de riesgo mejor definido es el hábito tabáquico, siendo el riesgo de padecer AR en fumadores 1,5-2 veces mayor.^{1,47} Además, se ha investigado sobre la posible responsabilidad de un agente bacteriano o vírico (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus o virus de la rubeola, entre otros) como factor desencadenante de la enfermedad pero, hasta el momento, no hay ninguna prueba concluyente que confirme esta posibilidad.^{48,49}

Referencias

- 1a. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;**373**(9664):659-72.
- 1b. D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman, et al., '2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: Na American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative', *Ann Rheum Dis*, 69 (2010), 1580-8.
2. Nichols EH, Richardson FL. Arthritis Deformans. *J Med Res.* 1909 Sep;21(2):149-222.51. 3. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;**358**(9285):903-11.
4. Silman AJ, Horchberg, M.C. *Epidemiology of the rheumatic diseases*: Oxford: Medical Publications, 1993.
5. Carmona L. *Epidemiología de la artritis reumatoide*. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:86-89..
6. <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis> (último acceso 28 de abril 2016)
7. Paulino J, Pinedo, A., Wong, C., Crespo, D. Estudio general de la frecuencia de las enfermedades reumáticas en una población determinada con fines epidemiológicos. *Rev Esp Reumatol* 1982;**9**:1-8.
8. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;**41**(1):88-95.
9. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;**47**(7):1088-92.
10. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
11. Vandembroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984;11(2):158-61.
12. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(6):363-9.13. Kim YJ, Shim JS, Choi CB, et al. Mortality and incidence of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012;**39**(2):226-32.
14. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):871-83 15. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;**26**(11):2475-9.
16. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2004;**50**(6):1734-9.
17. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;**52**(8):2293-9.
18. Landewe RB, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002;**360**(9339):1095-6; author reply 97-8.
19. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1994;**37**(4):481-94.
20. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol.* y 2008;**35**(6):1009-14.
21. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *NEJM* 2011;**365**(23):2205-19.
22. Mahler M, Fritzler MJ. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2010;**1183**:267-87.
23. Arend WP. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1997;**40**(4):595-7.
24. Álvaro-Gracia JM. Patogenia de la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp* 2000;**200**(1):25-31.
25. Panayi GS, Lanchbury JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;**35**(7):729-35.
26. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1990;**144**(9):3347-53.
27. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;**14**:397-440.
28. Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev*2008;**223**:7-19.

29. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Brown CB, et al. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. VI. Analysis of the synovial cells involved in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and gene expression in rheumatoid arthritis and its regulation by IL-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol.* 1991;**146**(10):3365-71.
30. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. V. Mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Clin Invest.* 1990;**86**(6):1790-8.
31. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 2006;**11**:529-43.
32. Cornish AL, Campbell IK, McKenzie BS, et al. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;**5**(10):554-9.
33. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *NEJM* 2009;**361**(9):888-98.
34. Sánchez-Ramón S, López-Longo, F.J., Carreño, L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin* 2011;**6**(3):20-24.
35. Serrano HA. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009;**5**:1-5.
36. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *NEJM* 2001;**344**(12):907-16.
37. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;**43**(1):30-7.
38. Oliva-Gutiérrez E, Paulina Martínez-Godoy, M., Zapata-Zúñiga, M., Sánchez-Rodríguez, S.H. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *Archivos de Medicina* 2012;**8**:1-3.
39. van der Woude D, Lie BA, Lundstrom E, et al. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum* 2010;**62**(5):1236-45.
40. Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;**10**(3):187-200.
41. Ollier W, Thomson W. Population genetics of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;**18**(4):741-59.
42. Balsa A, Pascual-Salcedo, D., Martín-Mola, E. Artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2000;**27**(6).
43. Lee AT, Li W, Liew A, et al. The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes and immunity* 2005;**6**(2):129-33.
44. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study. *NEJM* 2007;**357**(12):1199-209.
45. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *NEJM* 2007;**357**(10):977-86.
46. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nature genetics* 2007;**39**(12):1477-82.
47. Silman AJ. Smoking and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;**20**(11):1815-6.
48. Ball RJ, Avenell A, Aucott L, et al. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;**17**:274.
49. Phillips PE. Infectious agents in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1986;**16**(1):1-10.