



Universidad de Granada

Facultad de Medicina de Granada

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA MOLÉCULA FGF23 Y SU RECEPTOR

KLOTHO EN ARTRITIS REUMATOIDE

Autor: Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez.

Directores: Dr. Norberto Ortego Centeno.

Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón.

Programa de doctorado: MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA.

2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Antonio Jesús Álvarez de Cienfuegos Rodríguez
ISBN: 978-84-1306-416-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/58824>

A Sonia, mi mujer y compañera, por su cariño y ánimo continuo, y por ser mi luz en momentos de oscuridad.

A mis hijas Jimena y Candela, para que les sirva de ejemplo de perseverancia en la consecución de un objetivo.

A mis padres Antonio y María Socorro, por inculcarme el valor del esfuerzo y por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Norberto Ortego Centeno, por confiar en mí, y por ayudarme y dirigirme con paso firme en el desarrollo y consecución de este proyecto.

Al Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón, por su inestimable ayuda en la corrección de los artículos, sus consejos, dedicación y estímulo hacia la investigación.

A mi compañera Obdulia, del departamento de análisis clínico del Hospital Vega Baja de Orihuela, por su colaboración incondicional con la recogida de muestras.

A Gema, del Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, por la determinación de los parámetros a estudio.

A Lucía, del servicio de urgencias del Hospital Santa Ana de Motril, por la ayuda en la recogida de datos.

A José Alberto, por su infinita paciencia para explicar las dudas y todos los aspectos referentes a Metodología y Estadística del estudio.

A María José, mi enfermera, por su inestimable ayuda.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Artritis Reumatoide	8
1.1.1. Definición	8
1.1.2. Fisiopatología.....	10
1.1.3. Clínica	12
1.1.4. Diagnóstico.....	13
1.1.5. Pronóstico.....	16
1.1.6. Tratamiento	18
1.1.7. Enfermedad cardiovascular y artritis reumatoide	32
1.1.8. Osteoporosis en artritis reumatoide	39
1.2. FGF23 y Klotho	41
1.2.1. FGF23 y Klotho	41
1.2.2. FGF23, Klotho y enfermedad cardiovascular	44
1.2.3. FGF23 y Klotho en osteoporosis.....	46
2. JUSTIFICACIÓN	48
3. HIPÓTESIS	50
4. OBJETIVOS	51
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	52
5.1. Diseño	52
5.1.1. Tipo de estudio.....	52
5.1.2. Población a estudio.....	52
5.1.3. Variables de estudio.....	54
5.2. Análisis estadístico.....	59
5.3. Aspectos éticos.....	60
6. RESULTADOS.....	61
6.1. Estadística descriptiva	61
6.1.1. Características de los sujetos a estudio	61
6.1.2. Resultados de laboratorio	63
6.1.3. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.....	66
6.1.4. Factores de riesgo de osteoporosis.....	66
6.2. Estadística comparativa. Análisis de resultados.....	67

6.2.1. Correlación entre los niveles de FGF-23 y las características de la enfermedad en los pacientes con Artritis Reumatoide.....	67
6.2.2. Correlación entre los niveles de FGF-23 y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide	68
6.2.3. Correlación entre los niveles de FGF-23 y los factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes con Artritis Reumatoide	69
6.2.4. Correlación entre los niveles de Klotho y las características de la enfermedad en los pacientes con Artritis Reumatoide.....	69
6.2.5. Correlación entre los niveles de Klotho y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide	71
6.2.6. Correlación entre los niveles de Klotho, masa ósea y factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes con Artritis Reumatoide.....	71
6.2.7. Correlación entre las características de la Artritis Reumatoide y los factores de riesgo cardiovascular	71
7. DISCUSIÓN	73
8. CONCLUSIONES	84
9. BIBLIOGRAFÍA.....	85
10. ANEXOS	102
10.1. Anexo I: Abreviaturas	102
10.2. Anexo II: Resumen.....	105
10.3. Anexo III: Autorización del comité ético de investigación.....	107
10.4. Anexo IV: Índice de tablas y figuras	108
10.4.1. Índice de tablas.....	108
10.4.2. Índice de figuras.....	108
10.5. Anexo V: Artículo: FGF23-Klotho axis in patients with rheumatoid arthritis	110

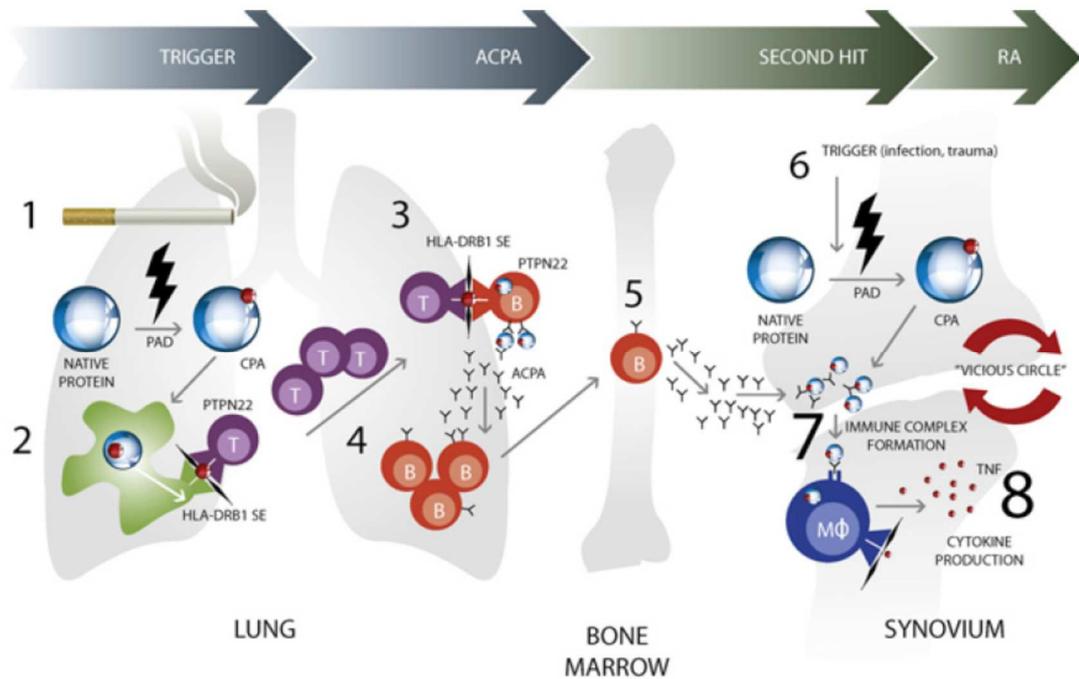
1. INTRODUCCIÓN

1.1. Artritis Reumatoide

1.1.1. Definición

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, que típicamente afecta a las articulaciones pequeñas y medianas de forma simétrica. La lesión primaria es la sinovitis por infiltración de células inmunitarias en la membrana sinovial, que normalmente es acelular, y la formación de pannus inflamatorio. Este tejido hiperplásico invasivo deteriora el cartílago, erosiona el hueso y acaba impidiendo la función de las articulaciones afectadas. También puede haber afectación sistémica, en diferentes órganos y aparatos, con mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis y linfomas, lo que reduce en siete años la esperanza de vida¹.

Figura 1. Representación esquemática de los factores relevantes en el desarrollo de la AR

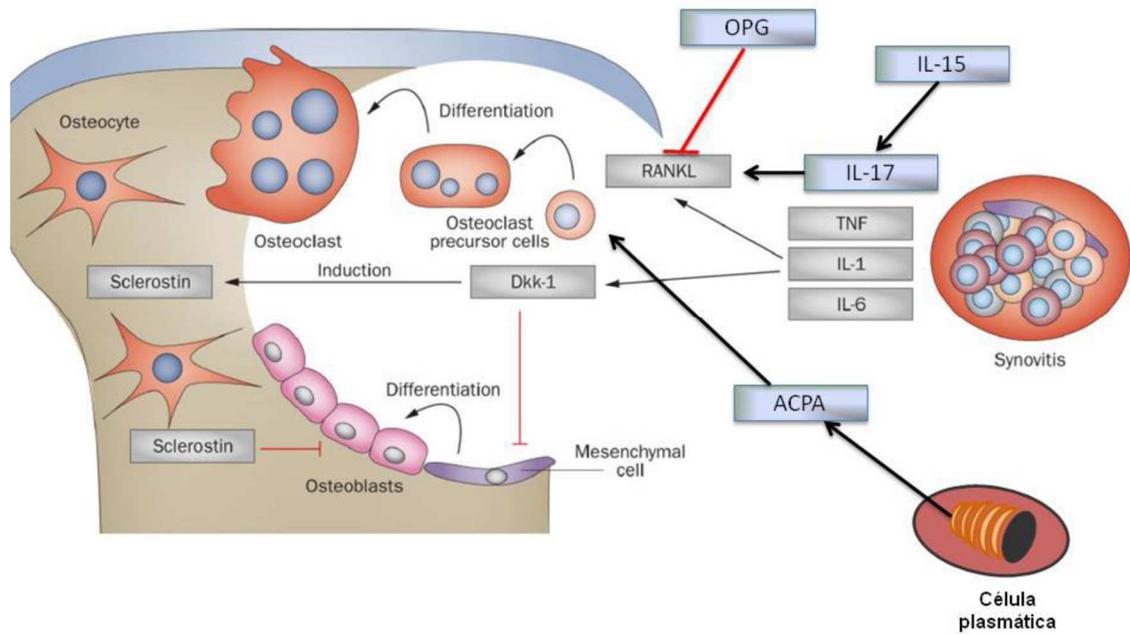


Los distintos pasos que llevan a la AR según la hipótesis que considera el pulmón como lugar de inicio de la autoinmunidad, favorecido por el tabaquismo (1), la citrulinación de proteínas y su presentación en el contexto del epítipo compartido del HLA (2), la colaboración entre linfocitos T y B con maduración de los ACPA (3), la producción de ACPA que van a circular (4), con la eventual migración de plasmablastos a la médula ósea (5), y subsecuentemente a un nuevo estímulo, localización a las articulaciones (6) y participación en la inducción y mantenimiento de la sinovitis (7 y 8).

1.1.2. Fisiopatología

La fisiopatología de esta enfermedad se basa en una activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas inmune e inflamatoria defensivas. La generación inapropiada de linfocitos B autorreactivos es la alteración del sistema inmune más evidente en estos pacientes, ya que se detectan linfocitos B autorreactivos y autoanticuerpos antes de que aparezca la enfermedad. Los más importantes son el denominado factor reumatoide (FR), un autoanticuerpo que reconoce como autoantígeno la región constante (Fc) de la IgG y los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPAs), que reconocen diferentes proteínas en forma citrulinada, en las que se han transformado enzimáticamente (deiminación) sus residuos arginina en citrulina. Se postula que la formación local o sistémica de inmunocomplejos, su acumulación articular, y la activación local de factores del complemento y de células efectoras, a través de receptores celulares de inmunoglobulinas (FcγR) o de receptores de factores del complemento (C3/C5aR), son un mecanismo central en la patogenia de la inflamación articular crónica. La activación de estos receptores en macrófagos induciría la producción de citocinas (Figura 2) y otros mediadores, como la IL-1β, IL-6 y TNF-α. Estas citocinas son responsables tanto del daño endotelial, como de la activación de osteoclastos, que favorecen la aparición de osteopenia yuxtaarticular y de erosiones óseas¹.

Figura 2. Estirpes celulares y citoquinas implicadas en la destrucción ósea en la AR



OPG: osteoprotegerina; **RANKL:** ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **ACPA:** anticuerpos anti-proteínas citrulinadas; **Dkk-1:** proteína similar a Dickkopf-1. Modificado de Schett G, et al. Nat Rev Rheumatol 8 (11):656-664.

1.1.3. Clínica

Los pacientes con AR frecuentemente presentan dolor e inflamación en las manos (muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) y metatarsofalángicas de los pies. Los hombros o las caderas se afectan con mucha menor frecuencia al inicio. El dolor es típicamente inflamatorio, en reposo y la afectación suele ser simétrica. La rigidez matutina es un síntoma muy característico y habitualmente persiste durante más de una hora. La enfermedad puede comenzar gradualmente, con afectación inicial de una o pocas articulaciones e ir progresando a una poliartritis con un patrón más típico. No obstante, al ser una enfermedad sistémica, la AR puede presentarse con síntomas generales como fatiga, mialgias, febrícula, pérdida de peso o depresión y manifestaciones extraarticulares como la formación de nódulos en las superficies de extensión, escleritis, neuropatía, bronquiolitis y nodulosis pulmonar, que pueden preceder en semanas o meses el inicio de la poliartritis, por lo que debe realizarse una exploración sistemática dirigida a detectar afectación orgánica.

1.1.3.1. Formas de presentación clínica de la artritis reumatoide:

- **Tipo insidioso:** habitualmente la AR se presenta de forma insidiosa, con afectación de las muñecas y pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, de forma bilateral y simétrica, que gradualmente, se extenderá a otras articulaciones a lo largo de semanas o meses.
- **Tipo mono-oligoarticular:** con predilección por articulaciones grandes, como codos, rodillas o caderas, que permanecen inflamadas hasta la aparición posterior de una poliartritis simétrica. La presentación aguda de una monoartritis puede sugerir una artritis séptica o una artritis cristalina, siendo fundamental, en estos casos, el análisis del líquido sinovial.
- **Tipo polimialgia reumática:** en pacientes ancianos, la artritis reumatoide puede comenzar con una presentación rizomélica con dolor y limitación en hombros y caderas, muy incapacitante y sin sinovitis objetiva, o como un síndrome RS3PE.
- **Tipo poliartritis aguda:** menos frecuentemente, la AR se presenta como una poliartritis aguda con importante alteración del estado general,

afectando grandes y pequeñas articulaciones, con intenso dolor articular, tumefacción generalizada, gran limitación funcional e incluso manifestaciones extraarticulares. Este tipo de inicio es más frecuente en pacientes de edad avanzada.

- **Tipo palindrómico:** esta es una forma especial de presentación caracterizada por episodios agudos, autolimitados y recurrentes de inflamación articular, que afectan a una o varias articulaciones, persisten entre unas horas y varios días y mejoran espontáneamente. A lo largo del tiempo, un 30%-50% de estos pacientes desarrollarán una AR típica.

- **Inicio atípico:** En una minoría de pacientes, la presentación inicial consiste en la presencia de bursitis y tenosinovitis y, en ocasiones, un síndrome de túnel carpiano.

- **Tipo sistémico:** aunque las manifestaciones articulares son las predominantes al inicio de la enfermedad, rara vez la AR puede presentarse con síntomas extraarticulares como nódulos reumatoides, serositis, afectación intersticial pulmonar o vasculitis, en ausencia de manifestaciones articulares, lo que dificulta el diagnóstico en las primeras fases.

1.1.4. Diagnóstico

No existe un único síntoma o prueba de laboratorio aislado que pueda establecer que un paciente padece una AR y el juicio del médico juega un papel central a la hora de hacer el diagnóstico de la enfermedad, que está basado en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio, pruebas de imagen y la exclusión de otras patologías.

Los criterios de clasificación de AR no son diagnósticos en sentido estricto, sino que han sido diseñados para establecer poblaciones homogéneas con propósitos de estudio, aunque pueden ser utilizados para respaldar el diagnóstico.

En 2010, la ACR y la EULAR (tabla 1) propusieron nuevos criterios de clasificación para ser aplicados en pacientes de corta evolución². Estos criterios fueron desarrollados por un panel de expertos de Norteamérica y Europa utilizando datos de aproximadamente 3.000 pacientes procedentes de 6 cohortes de artritis de inicio. El objetivo principal de estos nuevos criterios

no es “diagnosticar”, sino identificar entre pacientes con sinovitis indiferenciada precoz, aquellos con mayor riesgo de presentar enfermedad persistente y/o erosiva y, por tanto, detectar aquellos pacientes que puedan beneficiarse del inicio de tratamiento con FAMEs de forma temprana. Se consideró patrón oro para definir AR, el inicio de tratamiento con metotrexato en los primeros 12 meses tras su primera visita al reumatólogo.

Estos criterios se basan en la presencia confirmada de sinovitis en al menos una articulación, ausencia de un diagnóstico alternativo que pueda explicarla y obtener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de dominios, este incluye el patrón de afectación articular (grande vs. pequeño y el número de articulaciones), la serología (FR y ACPAs), la duración de la sinovitis y los reactantes de fase aguda. Además, permiten clasificar automáticamente a los pacientes con AR si presentan cambios radiológicos clásicos, si padecen una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) y en aquellos sujetos que no cumplan los criterios en un momento dado, pero que los cumplan con la evolución.

Tabla 1. Criterios de la ACR/EULAR 2010 para la clasificación de AR

Población diana:

1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación.
 2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad.
- Se precisa un índice $\geq 6/10$ para la clasificación de AR definida.

Afectación articular^a

1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña) ^b	5

Serología^c

ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3

Reactantes de fase aguda

PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1

Duración de los síntomas

< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^a La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada con pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración.

- Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.
- Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2^a a 5^a metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

^b En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc).

^c Se consideran títulos bajos valores ≤ 3 veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores > 3 veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. ACPA: anticuerpos antipeptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VSG velocidad de sedimentación globular.

La evidencia de sinovitis en ecografía y RM, a pesar de no incluirse dentro del sistema de puntuación, puede utilizarse para clasificar pacientes cuando la exploración clínica es dudosa, si tienen títulos altos de FR o ACPAs y reactantes de fase aguda elevados.

Por tanto, la evaluación global de los pacientes con AR debe comprender:

- Evaluación objetiva, con carácter continuo, de la actividad clínica de la enfermedad articular inflamatoria, mediante medición de la DAS o instrumentos parecidos y de la respuesta de fase aguda: VSG y PCR.
- Medición de los anticuerpos: FR y ACPAs al inicio y más adelante si son negativos al principio.
- Evaluación temprana de los cambios erosivos. Debe investigarse mediante radiografía simple, complementada si es necesario con ecografía y/o RM articular. Debe evaluarse periódicamente el avance del daño estructural.
- Evaluación del riesgo cardiovascular mediante medición de la TA, lipidograma, IMC, glucemia y anamnesis de los antecedentes familiares cardiovasculares.
- Evaluación de los factores de riesgo de otras complicaciones médicas, como infección grave, cáncer, fracturas por fragilidad y hemorragia digestiva.
- Evaluación por parte de otros profesionales relacionados con la salud de la función, el empleo y el entorno doméstico. Esto también debe realizarse pronto y debe combinarse con información al paciente lo antes posible.

1.1.5. Pronóstico

Existe una gran variabilidad en el curso clínico, tasa de progresión y extensión del daño articular en pacientes con AR. Se ha estimado que el 60-90% de los pacientes presentan un curso progresivo que se asocia con destrucción articular considerable en pocos años desde el inicio de la enfermedad, mientras que, en otros, la gravedad de la inflamación y de la progresión del daño articular es más lenta. Esta heterogeneidad hace necesario efectuar con frecuencia medidas de actividad de la enfermedad y también medidas de desenlace como discapacidad funcional y daño radiológico.

Por otra parte, es crítico para el clínico poder determinar el pronóstico individualizado de los pacientes con AR y, de hecho, las recientes recomendaciones EULAR para el manejo de la AR estratifican los pacientes basándose en factores pronósticos³.

Los dos principales desenlaces de gravedad son daño radiológico y discapacidad. Los predictores más fiables, presentes en fases iniciales y que se han asociado con daño radiológico son: elevación de los reactantes de fase aguda, la presencia y títulos elevados de FR y ACPA, el epítipo compartido (HLA-DRB1), la existencia de erosiones y el índice radiológico al inicio de la enfermedad. Por otro lado, se han identificado como factores predictores de mayor incapacidad funcional: el sexo femenino, la edad avanzada, alto número de articulaciones dolorosas, elevación de los reactantes de fase aguda, la puntuación basal en el cuestionario de discapacidad (HAQ) y la presencia de erosiones.

Las puntuaciones de la erosión radiográfica predicen el deterioro funcional futuro. La velocidad de erosión radiográfica es probablemente más rápida al principio de la enfermedad. El avance de la erosión se mide por lo general mediante las modificaciones de la escala radiográfica de Sharp (TSS) en los estudios de investigación y se sabe que tiene correlación directa con el avance del deterioro funcional, evaluado con el cuestionario de discapacidad (HAQ).

La pérdida funcional se produce pronto en el proceso de enfermedad de la AR y, una vez presente, es difícil o imposible de recuperar. De hecho, esto se correlaciona con un aumento del declive económico, desempleo y empeoramiento de las condiciones sociales.

La AR disminuye en 5-9 años la esperanza de vida, principalmente por un aumento de la morbilidad cardiovascular, infección y cáncer (especialmente linfoma). Los datos indican que la actividad y la gravedad de la enfermedad tienen un efecto considerable en estas variables y que las intervenciones efectivas consiguen regularlas.

1.1.6. Tratamiento

El tratamiento de la AR ha cambiado considerablemente en los últimos años. El conocimiento de su patogenia ha evolucionado mucho durante este periodo de tiempo y nos ha conducido directamente a la introducción del tratamiento biológico. La apreciación de las consecuencias nefastas de la enfermedad y de la necesidad de disminuir el daño articular ha cambiado también la manera de actuar, que en la actualidad está basada en una actitud más intensiva mediante el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad clásicos al inicio de la enfermedad, uso temprano de fármacos biológicos, una estrategia basada en un tratamiento dirigido a dianas específicas, con la remisión como objetivo final. En general, los resultados que podemos conseguir en la actualidad son mejores que los que eran posible antes.

El éxito del tratamiento depende de la identificación y del manejo apropiado de los síntomas y signos de la artritis reumatoide y de las enfermedades concurrentes sin demora⁴.

Es posible que exista un periodo de tiempo oportuno o periodo ventana en el que la intervención temprana puede alterar la evolución a largo plazo de la enfermedad, logrando incluso mejores resultados. En condiciones ideales, la regulación del sistema inmunitario en las fases iniciales de la alteración de la tolerancia podría prevenir la enfermedad. La intervención temprana con fármacos biológicos puede lograr mejores tasas de respuesta clínica. Por esta razón, las nuevas medidas para el tratamiento temprano de la artritis reumatoide están basadas en un control estricto de la enfermedad, dirigiéndose a la remisión o al menos a conseguir un estado de baja actividad, e intentando adaptar de manera individual la estrategia terapéutica a la actividad de la enfermedad del paciente.

Los FAME constituyen el esqueleto del tratamiento farmacológico de la AR, y todos los pacientes con AR son candidatos a tratamiento con ellos.

Los FAME son aquellos fármacos empleados para el tratamiento de pacientes con AR y por extensión para el tratamiento de otras enfermedades reumáticas inflamatorias, que por definición son capaces de interferir con el proceso fisiopatogénico de la enfermedad y de este modo, cambiar el curso

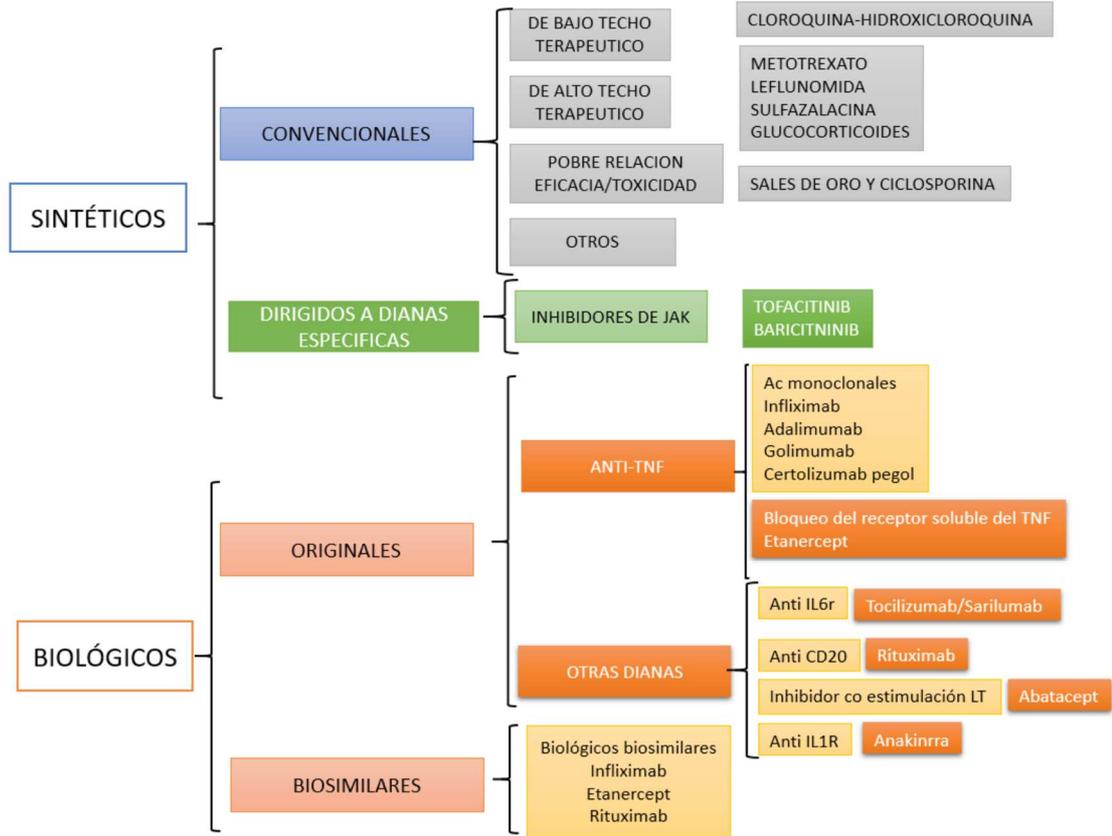
clínico^{5,6}. No se trata únicamente de fármacos que consigan alivio sintomático de la inflamación y sus síntomas asociados. A continuación, se anotan las características que debe tener un FAME (Tabla 2)^{5,6,7}.

Tabla 2. Características de un FAME

Características de un FAME
Mejorar los síntomas y signos de la enfermedad
Producir beneficio en la función física y en la calidad de vida a largo plazo
Retardar el daño estructural
Suprimir la respuesta de fase aguda y por ende los marcadores de inflamación como la VSG y la PCR
Disminuir la producción de autoanticuerpos

Los FAME se clasifican de acuerdo con la manera de producirlos en FAMEs, cuya producción es mediante síntesis química tradicional y en FAMEb que se producen empleando células vivas, de modo similar al de las vacunas. Los FAMEs, a su vez, se dividen en FAMEsc y FAMEsd. Los primeros no tienen una diana específica, su mecanismo de acción es muy heterogéneo, actuando en diferentes niveles del sistema inmune como inmunosupresores, inmunomoduladores o de otro tipo. Los FAMEsd tienen como mecanismo de acción el bloqueo de moléculas que se encargan de la señalización intracelular^{5,6,7}. Entre los FAMEb destacan los fármacos que bloquean el TNF, los fármacos que bloquea el receptor de IL6, los que inhiben la coestimulación de los linfocitos T, los que reducen la subpoblación de linfocitos B CD20+, y los que bloquean el receptor de IL1 (Figura 3)^{5,6,7}.

Figura 3. Clasificación de los FAME



Tomado de: Smolen J, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:3-5. Fonseca JE, et al. EULAR textbook on rheumatic diseases. 2ed BMJ Editions. 2015; 265-77.

1.1.6.1. FAMEs sintéticos convencionales:

A los FAMEsc pertenecen numerosos compuestos químicos que a lo largo de 7 décadas se han empleado en el tratamiento de la AR (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los FAMEsc y sus características principales

Grupo y tipo	Mecanismo de acción	Mejora en síntomas y signos de AR	Función física y calidad de vida	Efecto sobre progresión radiográfica	Eficacia	Seguridad
ALTO TECHO TERAPÉUTICO						
Metorexato	Inmunosupresor	++++	++++	+++	++++	++
Leflunomida	Inmunosupresor	++++	++++	++++		
Sulfasalacina	Antibiótico, antiinflamatorio	++++	++++	+++		
Dosis bajas de prednisona vía oral	Glucocorticoide	++++	++++	+++	+++	++
BAJO TECHO TERAPÉUTICO						
Cloroquina	Antipalúdico, inmunomodulador	++	++	-/+	+	+++
Hidroxicloroquina	Antipalúdico, inmunomodulador	++	++	-/+		
RELACIÓN EFICACIA/TOXICIDAD ESTRECHA						
Sales de oro	Inhibición de función de LT y LB	++++	++++	++	++++	+++++
Micofenolato de mofetilo	Inmunosupresor, inhibe la síntesis de purinas y la proliferación de LT y LB	+	+	ND	+	+++
Tetraciclinas: Minociclina, Doxiciclina	Inhibe MMP de matriz, degradación de cartílago y producción de citoquinas	++	++	ND	++	++++
Sirólimus (rapamicina)	Inmunosupresor. Se une a las proteínas diana de rapamicina. Bloquea la progresión del ciclo celular	++	++	ND	++	+++++

D penicilamina	Producto de degradación de penicilina. Disminución de células CD4+ ayudadoras	+	+	ND	+	++++
Bucillamina	Ácido alcanoico derivado de la cisteína. De uso en población oriental	++	++	ND	++	++++
Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina A, Tacrolimus	Inmunosupresores. Inhiben la activación de LT dependiente de calcio y la producción de IL2	+++	+++	+++	+++	+++++
Análogos de purinas: Azatioprina, 6 mercaptopurina	Inmunosupresores. Inhibe la proliferación y función de LT y LB	++++	++++	ND	++	+++++
Agentes alquilantes: Ciclofosfamida, Mostaza Nitrogenada	Inmunosupresores. Alquilan DNA, inhiben su síntesis y la proliferación de LB y LT	++	++	+	++	++++

EFICACIA: + Muy baja. ++ Baja. +++ Moderada. ++++ Elevada.

TOXICIDAD: + Muy baja. ++ Baja. +++ Moderada. ++++ Alta. +++++ Muy alta.

ND: No evidencia o datos negativos.

Los hay inmunosupresores, inmunomoduladores, antibióticos, etc. Su introducción en el tratamiento de la AR obedece a supuestos etiopatogénicos^{6,7,8}. Los FAMEsc que inicialmente se agruparon en esta categoría tenían un inicio de acción lento, como las sales de oro cuyo inicio de acción se observa tras 4-6 meses de tratamiento; eran poco eficaces como los antipalúdicos o con una relación de eficacia/toxicidad muy estrecha como las sales de oro y la ciclofosfamida⁷. Más aún, cuando se acuñó el término, no fue posible demostrar su beneficio en términos de disminución de progresión

radiográfica. En 50 años, la reumatología se ha reinventado y los fármacos antirreumáticos también. Así, múltiples FAMEsc se han dejado de usar y actualmente se reconocen dos grupos relevantes de FAMEsc los de alto techo terapéutico que incluyen el metotrexato (MTX), la leflunomida, la sulfasalazina y los glucocorticoides (GCC)^{5,6,7,8}. Los GCC, sobre todo cuando se emplean a dosis bajas, son aceptados como un FAMEsc más⁶. Sorprende que tanto el MTX como los GCC se hayan descubierto en los años 40 y tras más de 60 años, se haya reconocido su relevancia en el tratamiento de la AR tanto por EULAR⁴ como por ACR⁹.

El segundo grupo de FAMEsc son los de bajo techo terapéutico en el que solo se incluyen a los antipalúdicos, cloroquina e hidroxiclороquina⁸.

Los FAME sintéticos de relación eficacia/toxicidad estrecha se han dejado de emplear en primera línea de la estrategia “*treat to target*”. No obstante, siguen siendo una opción terapéutica de tercera línea, para un subgrupo de pacientes de difícil manejo. Dentro de ellos se encuentran medicamentos diversos: las sales de oro de uso parenteral, la azatioprina, la D-Penicilamina y su análogo la bucillamina de especial empleo en enfermos asiáticos; el micofenolato de mofetilo; algunos antibióticos como las tetraciclinas minociclina y doxiciclina, los inhibidores de calcineurina, ciclosporina A y tacrolimus, etc. La Tabla 2 resume la clasificación actual basada en este enfoque por grupo terapéutico, mecanismo de acción y aporta datos sobre la eficacia en términos de alivio sintomático, beneficio en función física y progresión radiográfica y seguridad de los FAMES.

1.1.6.2. Terapia biológica

Las terapias biológicas son fármacos altamente específicos, elaborados por biotecnología, que actúan modulando el sistema inmune a través de la inhibición selectiva de moléculas importantes en el proceso patogénico de la enfermedad.

Los primeros fármacos biológicos estuvieron disponibles en el año 2000, dirigidos contra el TNF. Desde entonces, se han ido desarrollando e incorporando nuevos fármacos biológicos para el tratamiento de diversas

enfermedades articulares inflamatorias crónicas como la AR, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica, entre otras.

Su desarrollo ha supuesto una revolución en el tratamiento de estas enfermedades autoinmunes y un gran avance, consiguiendo que, en la actualidad, la remisión sea un objetivo realista en estas patologías.

Actualmente, disponemos de 10 fármacos biológicos: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, tocilizumab, sarilumab y anakinra; y de dos pequeñas moléculas de formulación química, los inhibidores de JAK tofacitinib y baricitinib.

Los primeros fármacos biológicos disponibles fueron los fármacos inhibidores del TNF, desarrollándose posteriormente otros fármacos biológicos dirigidos contra otras dianas terapéuticas.

Recientemente se han desarrollado fármacos biosimilares a los biológicos originales que muestran, mediante estudios de bioequivalencia, una eficacia similar a ellos, permitiendo su extrapolación a otras indicaciones a pesar de que los estudios clínicos se hayan realizado, principalmente, con pacientes con AR y espondilitis anquilosante. En el momento actual, se dispone de 8 fármacos biosimilares anti-TNF (3 fármacos biosimilares de infliximab, 3 fármacos biosimilares de adalimumab y 2 de etanercept) y un fármaco biosimilar de rituximab.

1.1.6.2.1. Fármacos inhibidores del TNF

El TNF es un componente fundamental en la cascada de citoquinas inducida en la AR. Actúa uniéndose a dos receptores del TNF, el tipo 1 (p55) y el tipo 2 (p75), que se hallan en las células inmunes, inflamatorias y endoteliales. Su utilización como diana terapéutica en pacientes con AR se basa en la presencia de niveles elevados de TNF α en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR activa. Asimismo, estudios en animales de experimentación descubrieron un papel importante del TNF α en la patogénesis de la artritis.

Basándose en esos datos, se realizaron los primeros estudios clínicos que analizaron la inhibición de TNF α como terapia en pacientes con AR, ya que se había observado que la neutralización de TNF α en la membrana sinovial de

estos pacientes producía una disminución de la secreción de otros mediadores proinflamatorios.

El primer fármaco aprobado en Europa fue infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) IgG1 dirigido contra el TNF α . Se une tanto a su forma soluble como transmembrana e inhibe el efecto del TNF al bloquear la interacción TNF α -receptor. A diferencia de otros agentes, infliximab es también citotóxico para las células que expresan TNF. Se administra de forma e.v. a las 0, 2 y 6 semanas, y posteriormente cada 8 semanas a dosis de 3 mg/kg en pacientes con AR.

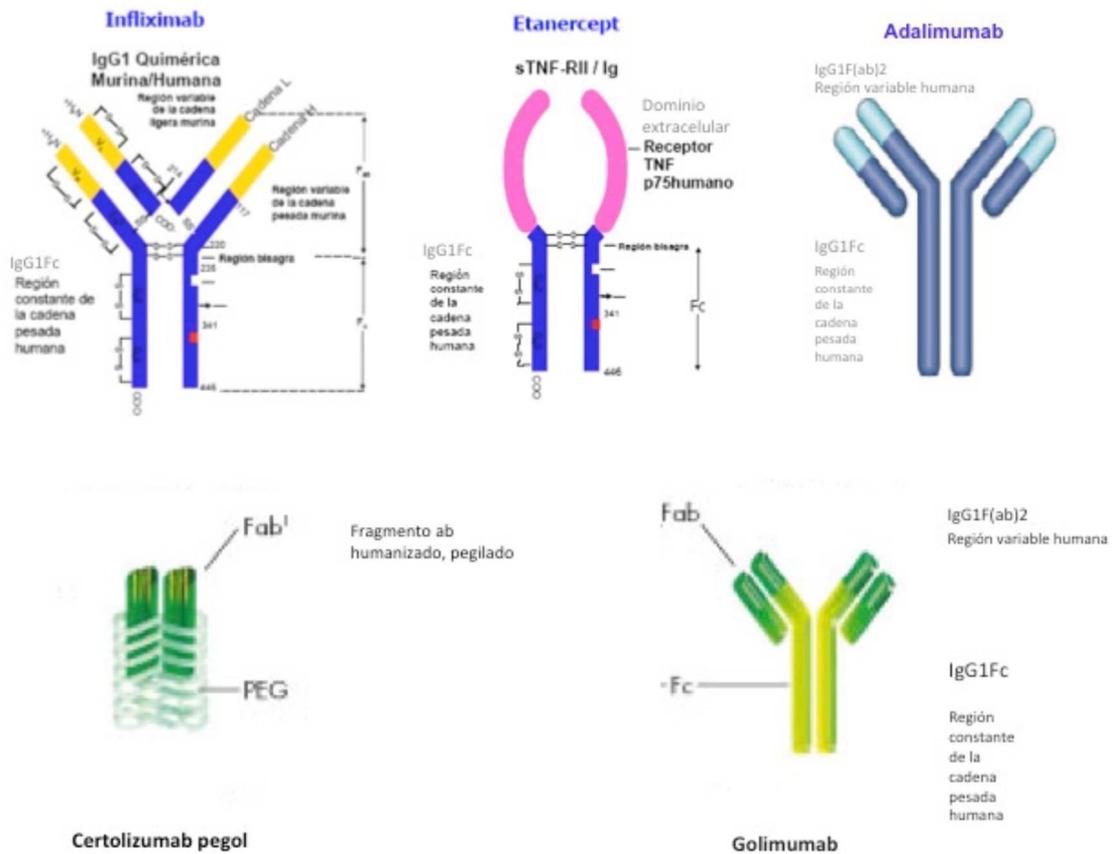
Posteriormente fue aprobado etanercept, fármaco también anti-TNF. Etanercept es una proteína de fusión soluble recombinante constituida por la fracción Fc de la Ig humana unida al receptor p75 del TNF. Etanercept se une al TNF α soluble bloqueando su interacción con los receptores de la superficie celular, y también al receptor transmembrana, aunque con menor afinidad que los anticuerpos monoclonales. Asimismo, tiene también la capacidad de inhibir el TNFB (linfotóxina alfa). Su administración, a diferencia de infliximab, es de forma s.c. Actualmente, tiene 2 presentaciones: de 25 mg, que se administra cada 3-4 días, y de 50 mg, que se desarrolló posteriormente, y se administra de forma semanal.

Adalimumab fue el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF completamente humano. Neutraliza la actividad biológica del TNF α mediante su unión a la forma soluble y transmembrana con elevada afinidad, bloqueando la unión de la citoquina a sus receptores. Se administra de forma s.c. a dosis de 40 mg cada 2 semanas.

Más recientemente, en 2010, se aprobaron otros 2 fármacos anti-TNF: golimumab y certolizumab pegol. Golimumab es también un anticuerpo monoclonal completamente humano que se administra de forma s.c a dosis de 50 mg mensual. Finalmente, certolizumab pegol es el único fármaco biológico que no contiene la fracción Fc de la Ig. Está compuesto por la fracción Fab de la Ig, con especificidad por TNF, y dos moléculas de PEG que le permiten aumentar su vida media. Su pauta de administración es de 200 mg s.c. cada 2 semanas, con una dosis de carga previa de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

La Figura 4 muestra la estructura molecular de los distintos fármacos anti-TNF.

Figura 4. Estructura molecular de los diferentes fármacos biológicos anti-TNF

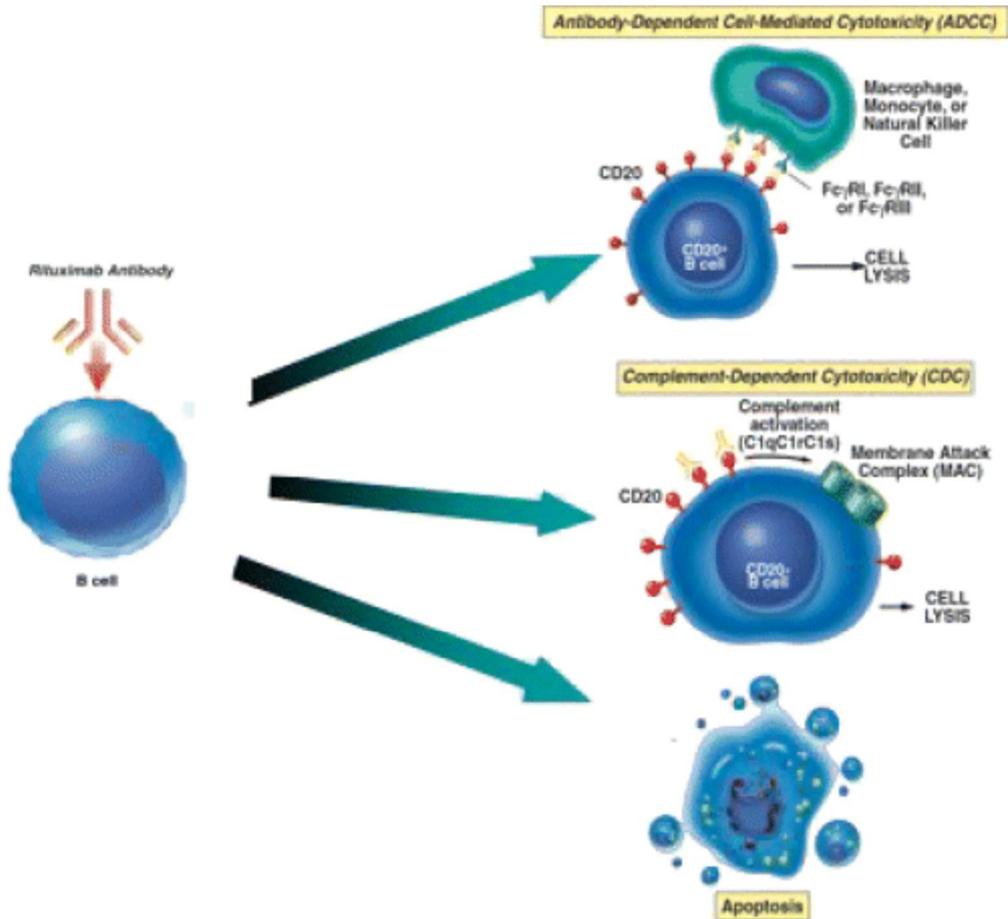


1.1.6.2.2. Fármacos biológicos no anti-TNF

Además de la amplia familia de fármacos dirigidos contra el TNF previamente descrita, se han desarrollado otros fármacos biológicos, altamente específicos, dirigidos contra antígenos específicos de células del sistema inmune, denominándose de forma global y para diferenciarlos, fármacos biológicos no anti-TNF. Sin embargo, estos fármacos no anti-TNF difieren entre sí no solo en su mecanismo de acción y estructura molecular, sino también en sus indicaciones terapéuticas y en su seguridad. Los fármacos no anti-TNF aprobados en pacientes con AR son:

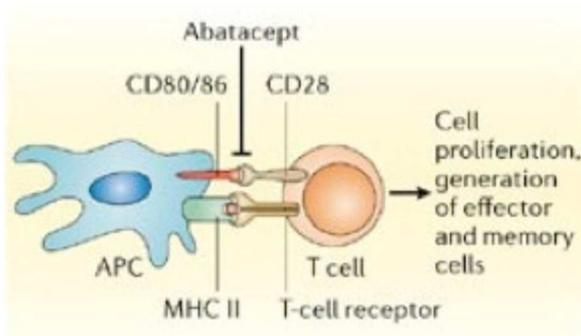
- **Rituximab:** dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, produciendo la depleción celular de linfocitos B. Figura 5.

Figura 5. Mecanismos de acción de rituximab mediante los que produce la depleción de los linfocitos B



- **Abatacept:** dirigido contra los antígenos CD80 y CD86, bloqueando la señal coestimuladora de los linfocitos T. Figura 6.

Figura 6. Mecanismo de acción de abatacept



- **Tocilizumab:** dirigido contra los receptores transmembrana y soluble de la IL-6. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica producida por diferentes tipos celulares, incluidos linfocitos T y B, monocitos y fibroblastos. Además, es responsable, en condiciones de activación, de un importante efecto no solo a nivel articular sino también sistémico, incluyendo, entre otros mecanismos, el aumento de la síntesis hepática de reactantes de fase aguda o el incremento de hepcidina, con la consecuente anemia posterior.

Por tanto, a través de su mecanismo de inhibición de IL-6, TCZ produce una mejoría no solo de los síntomas y signos de inflamación a nivel articular, sino también a nivel sistémico, lo que favorece su indicación en aquellos pacientes con AR con importante afectación sistémica concomitante.

Recientemente ha sido aprobado por la EMA otro anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6, sarilumab, que, al igual que TCZ, ha demostrado su eficacia en pacientes con AR con respuesta ineficaz a MTX y a anti-TNF y en monoterapia.

- **Anakinra:** dirigido contra el receptor de la interleuquina 1. Es un antagonista recombinante de la IL-1 que no activa la señalización al unirse al receptor tipo I de la IL-1 y por tanto puede actuar como un antagonista competitivo de la IL-1.

1.1.6.3. Fármacos inhibidores de JAK Quinasas

Los inhibidores de JAK quinasas se englobarían dentro de otro grupo denominado “pequeñas moléculas” (*small molecules*), con un bajo peso molecular y pequeño tamaño (1 nm) que les permite difundir a través de la membrana celular, internalizándose, y alcanzar el espacio intracelular, donde realizan su actividad.

Los inhibidores de JAK, una nueva serie de fármacos sintéticos aprobados recientemente en pacientes con AR, incluidos en un grupo diferente de FAME denominado FAMEde, es decir diana específicos. Desde el punto de vista molecular y estructural son más similares a los FAME que a los FAMEb, pero a diferencia de los FAME son muy específicos en su forma de actuación, porque sabemos exactamente dónde actúan. En este sentido, se podría decir que son tan específicos como los FAMEb, aunque los fármacos biológicos actúan siempre a nivel extracelular, inhibiendo específicamente una molécula, generalmente un antígeno o citoquina, que es reconocido por una inmunoglobulina (fármaco biológico). Sin embargo, los FAMEde actúan a nivel intracelular inhibiendo, de forma indirecta, una vía de señalización, en este caso la vía JAK-STAT. En la Tabla 4 se resumen las principales características diferenciales entre los fármacos biológicos (FAMEb) y los inhibidores de JAK quinasas (FAMEde).

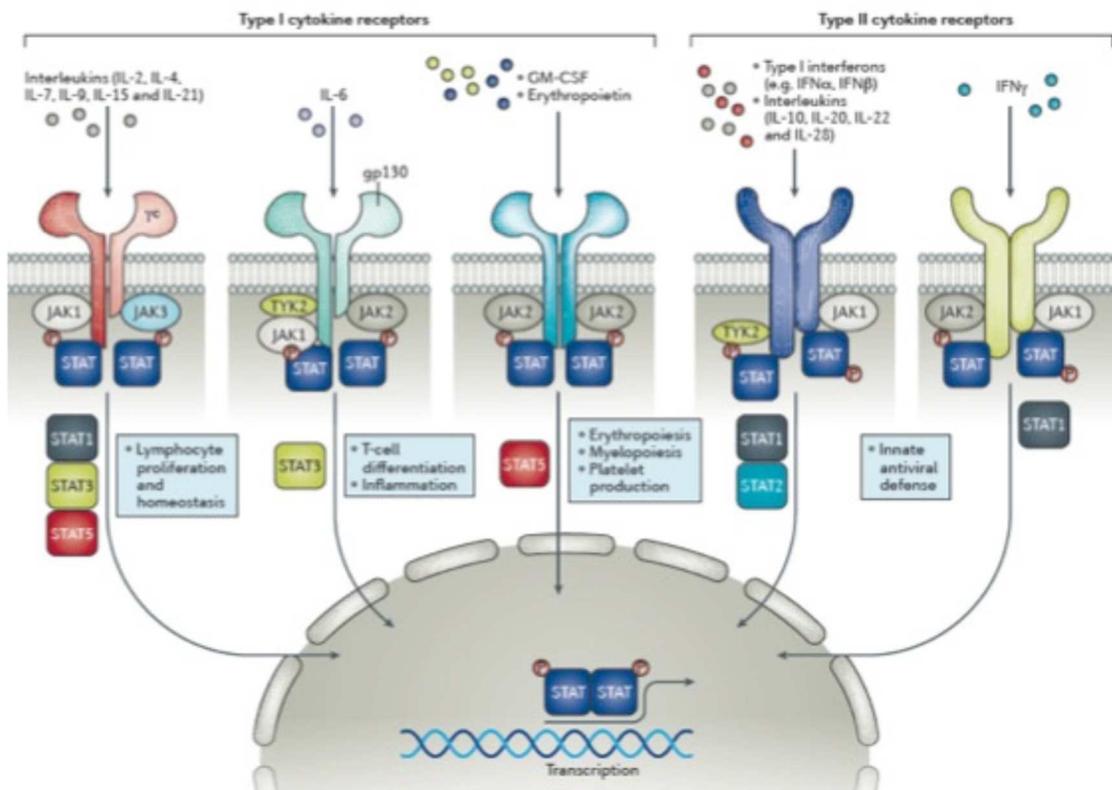
Tabla 4. Características diferenciales entre los FAMEb y los FAMEde

	BIOLÓGICOS	INHIBIDORES JAK
Composición química	Proteínas	Pequeñas moléculas orgánicas
Estructura	Secuencia conocida, estructura 3-dimensional y glicosilada variable	Estructura bien definida
Peso molecular	>1kDa	<700Da
Administración	Parenteral	Oral
Diana	Extracelular	Intracelular
Mecanismo de acción	Bloqueo,depleción	Inhibición enzimática
Especificidad	Alta	Baja/Variable
Estabilidad	Sensible a proteasas y calor	Generalmente estable
Vida media	Larga	Corta
Degradación	Catabolismo	Metabolismo
Costes de fabricación	Altos	Bajos/variables
Agentes genéricos	Biosimilares	Copias químicas idénticas

Las JAK son un grupo de 4 quinasas: JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK (tirosina quinasa) 2, cuya función es fosforilar, es decir, activar el extremo intracelular de receptores de citoquinas. JAK es la abreviatura de Janus quinasa, siendo el nombre del dios romano de las puertas y representándose con dos caras, mirando hacia ambos lados de su perfil. De forma similar, las JAK fosforilan los extremos intracelulares de los receptores de citoquinas de forma inversa, poniendo en marcha la vía intracelular del sistema JAK-STAT. Las JAK actúan a nivel del receptor de citoquinas en forma de dímeros, generalmente heterodímeros (ejemplo JAK 1-JAK 3), siendo el único homodímero el formado por JAK 2. A pesar de que la combinación de JAK puede ser diversa, todas activan una vía de señalización intracelular común. Una vez se ha fosforilado el extremo intracelular del receptor de citoquinas, a este se une, a su vez, la proteína de transcripción (STAT), que también se fosforila para posteriormente dissociarse del receptor, dimerizarse y trasladarse hacia el núcleo produciendo una rápida translocación nuclear, reconociendo y uniéndose a secuencias específicas del ADN nuclear y estimulando la transcripción y expresión del gen proinflamatorio, es decir, amplificando la respuesta inflamatoria.

Son diversas las citoquinas cuya activación depende de esta vía. Entre ellas se encuentran: IL-2, IL-4, IL-6 (TCZ al inhibir el receptor extracelular de IL-6 bloquearía, de forma externa, la vía JAK-STAT) e interferón, entre otras (Figura 7). De esta forma, los inhibidores de JAK, al inhibir la vía de señalización intracelular común (JAK-STAT), inhibirían la acción de múltiples citoquinas. Por ello, y aunque tienen más afinidad por unas determinadas JAK, y en base a ello se define su mecanismo de acción, los fármacos disponibles hasta la actualidad podrían considerarse también como pan-citoquinas.

Figura 7. Citoquinas que actúan a través de vía JAK-STAT



Tomada de Winthrop KL. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13(4):234-243.

En la actualidad, existen dos fármacos inhibidores de JAK aprobados por la EMA: tofacitinib y baricitinib. El mecanismo de acción de tofacitinib se basa en la inhibición de JAK 1 y JAK 3, y el baricitinib de JAK 1 y JAK 2.

1.1.7. Enfermedad cardiovascular y artritis reumatoide

La ECV en la AR se considera una “hipercomorbilidad” por observarse en una tasa superior a la esperada. Es la comorbilidad más frecuente en la AR: es responsable del 50% de aumento de mortalidad en AR respecto a la población general. Padecer una AR es considerado hoy un factor de riesgo de ECV similar a padecer diabetes. Se observa desde el inicio de la AR, aumentando con el tiempo de evolución en seropositivos, cuando existe enfermedad extraarticular y con la actividad de la enfermedad (carga inflamatoria). Tanto la insuficiencia cardíaca congestiva como la cardiopatía isquémica se asocian a un aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con AR en comparación con la población general debido a un proceso acelerado de aterogénesis que no puede explicarse completamente por los factores de riesgo clásicos de aterosclerosis; la presencia de inflamación crónica y un posible componente genético son importantes agentes contribuyentes.

Aunque existe cierta evidencia de que el riesgo cardiovascular en la AR se reduce suprimiendo la inflamación, sigue siendo importante identificar y tratar los factores de riesgo tradicionales de ECV. Se han publicado directrices que enfatizan la necesidad de una evaluación regular del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR¹⁰.

Sin embargo, los factores de RCV clásicos no parecen ser suficientes para explicar la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con AR: diversos estudios han demostrado que las citoquinas inflamatorias se relacionan con los índices ecocardiográficos de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Además, la inhibición de la IL-1 mostró la capacidad de mejorar la deformación del miocardio en estos pacientes.

Los pacientes con AR tienen incrementada tanto la morbilidad como la mortalidad debido a la aparición de una ECV prematura. Cerca del 50% de este incremento de mortalidad de causa cardiovascular, es secundaria a patología isquémica cardíaca, seguido muy de cerca por la enfermedad cerebrovascular. Las mujeres con AR tienen de dos a tres veces más riesgo de infarto agudo de miocardio, incluso en ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos¹¹.

Los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada que depende, entre otros factores, del proceso inflamatorio crónico. Estos pacientes tienen complicaciones cardiovasculares más extensas que la población general, que se manifiestan de una forma menos típica, y que se acompañan de una mayor mortalidad tras el primer acontecimiento cardiovascular. Una mortalidad de origen cardiovascular que no se explicaría totalmente por los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, y que se ha relacionado claramente con la actividad de la AR y, por tanto con el proceso inflamatorio crónico que lo acompaña. A día de hoy existen suficientes evidencias que sugieren que mecanismos distintos de estos factores de riesgo y dependientes fundamentalmente de la AR van a ser clave en la arteriosclerosis acelerada que ocurre en estos pacientes. La importancia de los mecanismos inflamatorios en el desarrollo de eventos cardiovasculares está además apoyada por el hallazgo de que los marcadores serológicos y clínicos de inflamación son claros predictores de enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con enfermedad más grave tienen mayor mortalidad. Así, los predictores más importantes de mortalidad en AR son la presencia de FR, la puntuación en el HAQ y las manifestaciones extraarticulares. Lógicamente, los pacientes con una enfermedad más grave y de más larga evolución presentan una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones vasculares. Tanto los niveles de PCR elevados, como la presencia de un número elevado de articulaciones inflamadas también es un claro predictor de mortalidad cardiovascular.

Mediante pruebas no invasivas podemos diagnosticar tanto la insuficiencia cardíaca¹², como la aterosclerosis subclínica¹³ en los pacientes con AR. Un estudio realizado en sujetos con AR de larga evolución y que no presentaban factores de riesgo CV clásicos utilizando ecocardiografía transtorácica, confirmó que los sujetos con AR tienen una mayor incidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, además de una mayor frecuencia de desarrollo de hipertensión arterial pulmonar subclínica¹⁴. Estos hallazgos pueden explicar la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva que se observa en estos sujetos. Diferentes pruebas útiles para detectar aterosclerosis subclínica han confirmado ser también válidas para corroborar

la existencia de una aterogénesis acelerada en sujetos con AR¹³. Entre éstas, la valoración de la función endotelial mediante ultrasonografía de la arteria braquial, un marcador predictivo de aterosclerosis en fase precoz¹⁵, demostró la existencia de disfunción endotelial en sujetos con AR de larga evolución sin factores de riesgo CV clásicos¹⁶ y también la existencia de disfunción endotelial en sujetos jóvenes con AR de reciente comienzo¹⁷.

Otro marcador no invasivo de aterosclerosis útil en la AR es la determinación del grosor del complejo íntima-media (GIM) de la arteria carótida mediante ultrasonografía de la arteria carótida común¹³. Este grupo demostró la presencia de un GIM carotídeo anormalmente alto en una serie de sujetos con AR de larga evolución que no tenían factores tradicionales de riesgo de aterosclerosis, ni historia previa de episodios CV comparados con una población control¹⁸. Además, se observó que en estos sujetos sin factores tradicionales de riesgo CV había una mayor incidencia de placas de ateroma a nivel carotídeo, que se correlacionaba con una mayor duración de la enfermedad y con la presencia de manifestaciones extraarticulares de este proceso¹⁸. También se comprobó que valores persistentemente elevados de PCR se asociaban a un mayor GIM carotídeo en sujetos con AR de larga evolución¹⁹. Finalmente, se estableció una relación pronóstica entre la presencia de aterosclerosis subclínica en la zona de la carótida, los episodios CV y la mortalidad a largo plazo en sujetos con AR. Así, se confirmó en un estudio de seguimiento de 5 años que la determinación del GIM carotídeo tiene un alto valor predictivo, ya que un GIM carotídeo superior a 0,90 mm se asocia a un alto riesgo de episodios CV en el seguimiento de estos sujetos²⁰.

En un reciente estudio, las placas ateroscleróticas carotídeas predijeron de forma independiente el desarrollo de síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes con AR²¹. Además, la incidencia de SCA fue de 2,5 y 4,3 veces mayor dependiendo de si la presencia de placas fue unilateral o bilateral²¹.

Una aplicación interesante de la TAC es la evaluación del score de calcio en las arterias coronarias (CAC), que representa una medida sustitutiva de la aterosclerosis coronaria para la estratificación del riesgo CV. El CAC caracteriza la aterosclerosis avanzada y ha demostrado ser un predictor independiente de eventos coronarios en la población general. Un estudio

reciente encontró una mayor puntuación de score CAC en individuos con AR en comparación con los controles emparejados, especialmente en pacientes con una larga duración de la enfermedad (>10 años)²².

Puesto que la AR hoy en día se considera, por si misma, claramente como un factor de riesgo CV independiente, es obligatorio el análisis individual del riesgo CV global en los sujetos durante el curso de esta enfermedad.

La utilización de las tablas de la guía SCORE de riesgo CV adaptadas para cada grupo poblacional junto con la valoración clínica de la gravedad de la enfermedad son dos puntos clave en el manejo del riesgo CV en la AR. Sin embargo, no hay en este momento una recomendación unánime basada en guías de práctica clínica para el abordaje de este aspecto clínico clave en el tratamiento de estos sujetos. En España, el inicio del tratamiento con estatinas debería llevarse a cabo de acuerdo con las guías españolas de riesgo CV adaptadas a la población del sur de Europa según la guía SCORE y que permite estimar el riesgo de mortalidad CV a 10 años en función del sexo, la edad, los valores de presión arterial sistólica, el hábito tabáquico y las cifras de colesterol total²³. Para establecer el riesgo CV de los sujetos con AR en su justa medida es importante identificar factores inherentes a esta enfermedad inflamatoria crónica que se han visto relacionados con el desarrollo de aterogénesis acelerada y con los episodios CV. En este sentido, se observó que sujetos con FR positivo o que presentan ACPAs positivos tienen una enfermedad más grave y un peor pronóstico CV²⁴. Por último, la duración de la AR y la presencia de una enfermedad clínica más grave (aquellos sujetos con manifestaciones extraarticulares) son otros marcadores pronósticos de enfermedad CV en la AR^{18,19}. Por este motivo y de acuerdo con el consenso “EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics”, es recomendable multiplicar el riesgo CV estimado según las tablas SCORE por un factor 1,5 puntos²⁵. Lamentablemente, el uso de este factor multiplicador en la AR es insuficiente en muchos casos^{26,27} y el uso de herramientas diagnósticas no invasivas, en particular el uso de la ultrasonografía carotídea para identificar mejor a los pacientes en riesgo de tener episodios CV es defendido por el consenso EULAR. Dado que las placas carotídeas se asocian con un riesgo CV muy alto, esta técnica podría utilizarse

particularmente en aquellos pacientes con AR que estén incluidos en la categoría de riesgo CV moderado de acuerdo con la tabla SCORE²⁵.

1.1.7.1. Manifestaciones cardiovasculares en pacientes con AR:

- Cardiopatía isquémica:

Tradicionalmente se ha considerado la cardiopatía isquémica como la manifestación más frecuente de la arteriosclerosis acelerada en los pacientes con AR. Sin embargo, es posible que los pacientes con AR sufran menos dolor o interpreten el dolor anginoso de diferente forma, no acudan a servicios especializados y padezcan con mayor frecuencia IAM no reconocidos (silentes) y muerte súbita²⁸. Además, los pacientes con AR que presentan cardiopatía isquémica tienen mayor frecuencia de enfermedad multivaso comparados con individuos sin artritis²⁹.

- Insuficiencia cardiaca:

Los pacientes con AR tienen un riesgo de ICC dos veces superior al de la población sin artritis, no pudiendo explicarse este aumento por los factores de RCV tradicionales o por el aumento en la cardiopatía isquémica^{12,30}. En estos pacientes, la ICC se encuentra asociada a marcadores de actividad y gravedad de la enfermedad, y el control adecuado de la actividad de la AR se asocia a una menor frecuencia de ICC, especialmente en pacientes tratados con anti-TNF³⁰. Sin embargo, el uso de anti-TNF está contraindicado en pacientes con ICC grado III/IV de la NYHA³¹. Los pacientes con AR presentan datos ecocardiográficos de disfunción ventricular subclínica, que se asocia a la edad, comienzo tardío de la AR y manifestaciones extraarticulares, pero no a la duración de la enfermedad, el sexo, el FR, el índice radiológico, la dosis total de prednisona, el genotipo HLA-DRB1 o el tratamiento con MTX. La incidencia de ICC está aumentada un 22% en los pacientes con AR respecto a los controles, sobre todo en mujeres y en pacientes con FR positivo.

Aunque el uso de anti-TNF, al menos a corto plazo, no está asociado a mayor riesgo de ICC, existen otros argumentos que hacen mantener la cautela de no utilizar estas terapias en pacientes con ICC.

- *Accidentes isquémicos no cardíacos:*

Aunque el aumento en la mortalidad CV en la AR se ha atribuido fundamentalmente a la cardiopatía isquémica, los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada que no sólo afecta a las arterias coronarias, sino que la afectación vascular es prácticamente universal como se demuestra en estudios recientes^{32,33}. Así, diversos trabajos han mostrado un aumento de la rigidez arterial y un aumento de la resistencia vascular en pacientes con AR. Además, también se ha demostrado un aumento de la frecuencia de obstrucción vascular distal y rigidez vascular en arterias periféricas de pacientes con AR, especialmente en casos de enfermedad más evolucionada, lo que sugiere una relación entre la intensidad del proceso inflamatorio y el daño vascular³⁴.

1.1.7.2. Factores de riesgo cardiovascular:

- *Tabaco:*

Tradicionalmente se ha considerado al tabaco como un factor de riesgo para el desarrollo de la AR y se ha asociado el tabaquismo a un peor pronóstico de la enfermedad³⁵. La recientemente descubierta relación entre el epítipo compartido, los ACPAs y el tabaco no hacen sino apoyar claramente el papel de este agente ambiental en la patogenia de la AR³⁶.

- *Dislipemia:*

Los pacientes con enfermedad activa no tratada tienen una alteración en el perfil de lipoproteínas que se caracteriza por un descenso del HDL-colesterol y un aumento en el ratio LDL/HDL-colesterol, lo que puede aumentar el riesgo de aterogénesis³⁷⁻³⁸. El control de la actividad inflamatoria de la enfermedad con FAMES clásicos se acompaña de una mejoría sustancial del perfil lipídico^{39,40}. Por otra parte, algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la dislipemia han demostrado tener diversos efectos beneficiosos en los pacientes con AR^{41,42}. El paradigma son las estatinas, que van a mejorar obviamente el perfil lipídico, pueden contribuir a la disminución de la incidencia de fracturas osteoporóticas y han demostrado un

discreto efecto beneficioso sobre la actividad de la enfermedad en estos pacientes⁴³.

- *Hipertensión arterial:*

Los pacientes con AR tienen un riesgo elevado de desarrollar HTA, y parece ser que este riesgo aumenta especialmente después del desarrollo de la enfermedad⁴⁴. El uso de determinados fármacos como los AINEs, los esteroides y, más recientemente, la leflunomida, pueden contribuir a este incremento en la frecuencia de HTA.

- *Hiperhomocisteinemia:*

Los pacientes con AR tienen unos niveles elevados de homocisteína, especialmente los tratados con MTX (y/o sulfasalazina) que no reciben suplementos de ácido fólico⁴⁵. Debido a que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente, pero modificable, de ECV, todos los pacientes con tratamientos que pueden aumentar la homocisteína deben recibir los suplementos vitamínicos adecuados.

- *Diabetes mellitus:*

Aunque la prevalencia de diabetes parece no estar aumentada en los pacientes con AR, sí existe un aumento en la resistencia a la insulina que está relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad⁴⁵.

- *Disminución de la actividad física:*

La inflamación no controlada en la AR puede desembocar en un descenso marcado de la actividad física de muchos pacientes, lo que a su vez puede condicionar un aumento significativo de peso. Ambos factores se acompañan de un aumento del RCV. Por lo tanto el control adecuado de la actividad de la AR que permita una actividad física lo más adecuada posible y el control de la obesidad mediante la combinación de dieta y ejercicio físico pueden contribuir a disminuir el RCV.

1.1.7.3. Influencia del tratamiento en los acontecimientos cardiovasculares:

Está demostrado que el tratamiento de una enfermedad crónica disminuye notablemente la probabilidad de tratar la comorbilidad, tanto por un bajo

seguimiento del médico prescriptor de las recomendaciones⁴⁶, como por un peor cumplimiento de los pacientes polimedicados⁴⁷.

El control de la inflamación crónica en la AR, tanto por la utilización de una medicación eficaz como por un buen seguimiento del paciente mejora el pronóstico CV junto con el articular. La menor relajación en el objetivo terapéutico observada en las últimas décadas se ha reflejado en una menor mortalidad por IAM⁴⁸.

Los antipalúdicos, especialmente la HCQ, parecen tener un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, además de ciertas propiedades anti-trombóticas⁴⁹.

Un estudio reciente ha demostrado que, después de corregir por distintas variables (incluida la duración del seguimiento y la gravedad de la AR), los pacientes con AR tratados con biológicos presentaron menor tasa de primer evento CV isquémico comparados con los que no habían recibido tratamiento biológico⁵⁰. Esto sugiere que el posible efecto beneficioso de los anti-TNF sobre el proceso inflamatorio puede tener también un efecto protector sobre el desarrollo de eventos CV.

Por contra, parte de esta comorbilidad CV podría estar relacionada con algunos tratamientos de la AR. Los AINE, ya sean coxibs o no, tienen cierta relación con la incidencia de IAM, especialmente cuando se toman durante periodos de tiempo prolongados, lo que sucede con bastante frecuencia en la AR⁵¹. Los glucocorticoides favorecen el desarrollo de la placa de ateroma por diversos mecanismos, un efecto que puede ser más potente que la acción antiinflamatoria beneficiosa que pudieran tener⁵². El MTX produce un aumento de la homocisteinemia, a menos que se administre ácido fólico el día posterior a la toma del mismo, pauta que puede incluso disminuir la mortalidad CV⁵³.

1.1.8. Osteoporosis en artritis reumatoide

La AR se asocia con una disminución de la masa ósea y la aparición de fracturas. La osteoporosis en estos pacientes suele ser multifactorial: el uso de glucocorticoides es uno de los principales factores implicados, pero existe

también una potente asociación entre el desarrollo de osteoporosis y el grado de inflamación mantenido⁵⁴. Es más, recientemente se ha descrito que la presencia de algunos subtipos de ACPAs pueden facilitar la activación de los osteoclastos y se ha descrito la presencia de masa ósea más baja en personas ACPAs positivas, sin artritis. Es por tanto crucial el adecuado control de la inflamación, pero debe además hacerse una vigilancia exhaustiva de la masa ósea y controlar todos aquellos factores favorecedores del deterioro de la misma.

Un elevado porcentaje de pacientes con AR tiene una masa ósea baja en el esqueleto axial y periférico. Se considera que en estos pacientes, el riesgo de desarrollar fracturas vertebrales y de fémur por fragilidad es el doble que el de la población general, con un riesgo relativo de 2,1 para fractura vertebral y de 1,5-2,1 para fractura de fémur, que asciende a 4,4 en los pacientes con una marcada alteración de la capacidad funcional⁵⁵.

En su desarrollo intervienen numerosos factores de riesgo: edad, postmenopausia (en las mujeres), actividad de la enfermedad (liberación de citocinas que estimulan los osteoclastos), capacidad funcional (HAQ>1,25), inmovilización e influencia de los fármacos utilizados en el tratamiento, especialmente los glucocorticoides (>7,5 mg/día durante más de 3 meses, >2,5 mg/día de forma continuada o dosis acumulada superior a 30 gramos). Se ha descrito una pérdida importante de masa ósea ya en las fases iniciales de la AR.

1.2. FGF23 y Klotho

1.2.1. FGF23 y Klotho

En el año 2000 se describe por primera vez una mutación de FGF en el estudio de la hipofosfatemia autosómica dominante, que implica la aparición de una nueva molécula no conocida hasta entonces. El FGF23 es una hormona peptídica sintetizada en el hueso, por los osteoblastos y osteocitos. Se conoce que desempeña varias funciones, entre las que se encuentran principalmente:

- La eliminación de fósforo de forma directa, a través del riñón, inhibiendo el cotransportador de sodio-fósforo Npt2a⁵⁶.

- Y por otro lado, de forma indirecta, influye en la transformación de la vitamina D a nivel renal favoreciendo una retroalimentación negativa, y aumentando la síntesis de CYP24A1 24-hidroxilasa, la principal enzima que se encarga de la degradación de la vitamina D3⁵⁷. Además, disminuye la transcripción del gen CYP27B1 que codifica la alfa-1-hidroxilasa, que transforma la vitamina D2 (25-hidroxicolecalciferol) en vitamina D3 (1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol), que es su metabolito funcionante y cuya función consiste principalmente en la mineralización ósea a través de un aumento de la absorción de calcio en la luz intestinal y reabsorción a nivel renal.

- FGF23 disminuye la transcripción de mRNA de la PTH y su secreción de forma dosis dependiente. Por lo tanto a más cantidad de FGF23 circulante, menos secreción de PTH, que también regula la calcemia y cuya función consiste en la estimulación de los osteoclastos para aumentar la resorción ósea y de esta forma elevar el calcio en la sangre. En el parénquima renal la PTH aumenta la excreción de fósforo, y a su vez, la PTH puede estimular la síntesis de FGF23⁵⁸.

Los receptores implicados son diferentes según las diversas funciones antes descritas:

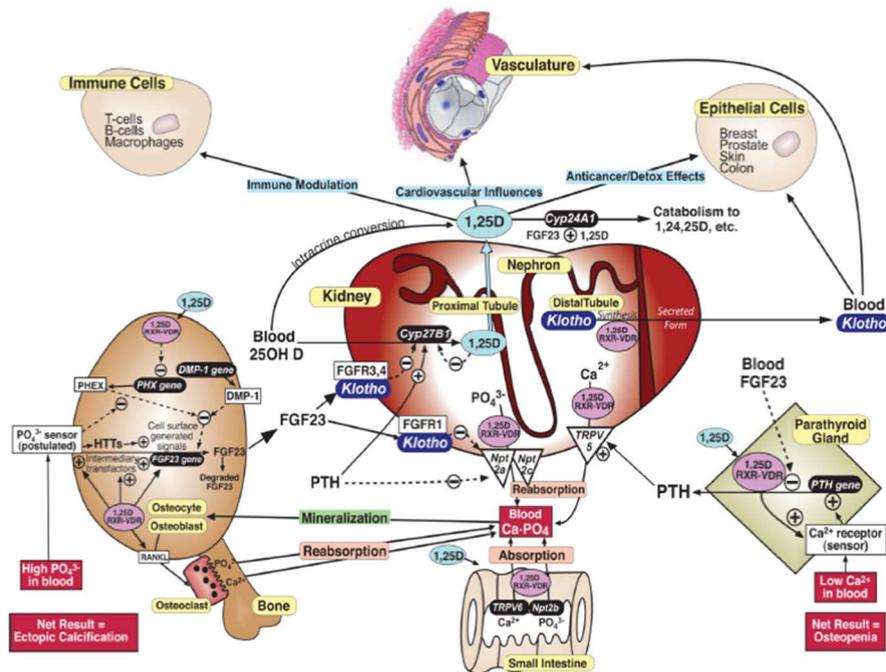
- FGFR1: actúa a nivel de los túbulos renales.
- FGFR3 y FGFR4: disminuye la expresión de CYP27B1 e induce CYP24A1.

El déficit de FGF23 en ratones ha confirmado que, en su ausencia, se produce hiperfosfatemia y un aumento de vitamina D, de manera que aumentan la calcificación de los tejidos condicionando enfermedades tan importantes como la arterioesclerosis, osteoporosis, pérdida de audición, atrofia cutánea y muscular y sus consecuencias como el envejecimiento prematuro.

En contrapartida, el exceso de la misma produciría fundamentalmente tres enfermedades diferentes: raquitismo hipofosfatémico, osteomalacia inducida por secreción de FGF23 por tumores y raquitismo autosómico dominante.

En el siguiente esquema de Haussler et al⁵⁶ se plasma la visión actual del eje endocrinológico que estamos estudiando, que ha sufrido una nueva forma de entender la regulación del fósforo y el calcio en la sangre.

Figura 8. Mecanismo de acción de FGF23 y su correceptor Klotho



En cuanto a la regulación de la síntesis de FGF23 se sabe, por experimentos llevados a cabo en ratones, que la vitamina D3 induce la producción de FGF23 al unirse a su receptor VDR, el cual activaría su transcripción, aunque la detección de aumento de FGF23 en un intervalo muy corto de tiempo sugiere

que además debe haber otro tipo de mecanismos paracrinos que actúen sobre los osteoclastos e inician la síntesis del mismo. La secreción de FGF23 por los osteocitos está regulada por la vitamina D; la hiperfosfatemia sería otro estímulo por el cual estas células aumentarían la secreción de FGF23, independientemente de la vitamina D. De esta forma el hueso, en comunicación con el riñón, es capaz de regular también los niveles de fosfato en sangre, evitando la hiperfosfatemia⁵⁹ y exceso de vitamina D o colecalciferol. La leptina también induciría la síntesis de FGF23 de manera que existen tres estímulos principales para su síntesis por el osteocito: el fosfato, la vitamina D3 y la leptina.

FGF23 tiene un papel crucial en la regulación del metabolismo fosfocálcico. En pacientes con enfermedad renal crónica, los niveles de FGF23 están elevados para compensar la hiperfosfatemia, a la vez que los niveles de Klotho están disminuidos.

Klotho es una proteína que funciona como cofactor obligatorio de FGF23, uniéndose a los receptores de esta molécula y permitiendo que FGF23 ejerza su función⁶⁰. De esta manera un déficit de Klotho tendría las mismas consecuencias que un déficit de FGF23. Klotho se expresa en el riñón, tanto en el túbulo distal como en el proximal. En su forma soluble, Klotho, es secretada a la sangre y ejerce su función en diferentes órganos del cuerpo de forma independiente a FGF23⁶¹. Se trata de una sialidasa que tiene actividad sobre los ácidos siálicos de las glucoproteínas de superficie, y su actuación previene la endocitosis de canales iónicos de manera que permanecen sobre la superficie celular. Su acción directa sobre los glúcidos de los receptores es independiente de FGF-23, esto se ha podido comprobar a través de estudios realizados en ratones Knock-out FGF23.

1.2.2. FGF23, Klotho y enfermedad cardiovascular

De acuerdo con todo lo señalado anteriormente, actualmente se afirma que tanto FGF23 como Klotho pueden contribuir a la calcificación intravascular sistémica y de tejidos blandos.

Actualmente está en auge el estudio de la relación entre las dos moléculas implicadas y la enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con enfermedad renal como cardiópatas. El tratamiento de la hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipovitaminosis D, ha sido clave en mejorar la morbimortalidad de la disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y metabolismo fosfocálcico alterado.

Además de lo antes citado se ha demostrado una asociación entre FGF23 e hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) de forma directa. Ya se había visto previamente el aumento de FGF23 en pacientes con ERC⁶², como respuesta a la hiperfosfatemia de estos pacientes, que además asociaban HVI. Sin embargo, en el estudio de Shibata et al⁶³ se comprueba que es la propia molécula en sí, la que induce la hipertrofia y como consecuencia de la hipertrofia, disminuye la fracción de eyección. Su acción no iría acompañada en este caso de la acción de Klotho, que como ya se ha descrito anteriormente, solo actúa como correceptor en el riñón y las glándulas paratiroides⁵⁸; lo que se ha demostrado en un modelo de ratón deficiente en Klotho en el que la producción de FGF23 produce el mismo efecto sobre el corazón que en los no deficientes. Esta asociación entre FGF23 e HVI es independiente de otros factores que inducen HVI como el sexo, la raza, HTA, DM, cardiopatía previa, el estadio de enfermedad renal o el tratamiento antihipertensivo. Con modelos en ratón se estudió también la vía por la cual se produce la hipertrofia, con la hipótesis de un efecto directo sobre los miocardiocitos. Consiste en un aumento de proteínas del sarcómero a través de una vía de señalización de los receptores de FGF. Touchberry et al⁶⁴ en un estudio in vitro, encontraron que el FGF-23 incrementaba significativamente el tamaño del miocardiocito, la expresión de marcadores genéticos de hipertrofia cardíaca y el contenido total de proteínas del músculo cardíaco. Se observó también que, sin embargo, la expresión de Klotho estaba disminuida. De esta manera la HVI está relacionada de forma independiente al

resto de FRCV y a Klotho pero condicionada por la unión a los receptores de FGF.

Al llevarlo a la práctica con animales se confirmaron los resultados in vivo. Se observó un aumento del calcio intracelular en los miocardiocitos de ratones a los que se les exponía a niveles elevados de FGF-23, lo que condujo a un aumento de la contractilidad muscular, incluso con una disminución de la fracción de eyección del 11% comparado con los ratones “wild type”. Por todo lo expuesto, en la actualidad ya hay varios estudios que concluyen que FGF23 se puede utilizar como factor predictor de ECV, de manera que se asocia con ECV subclínica y mayores eventos de fallo cardiaco agudo y cardiopatía isquémica^{65,66}.

En cuanto a Klotho se ha descrito un papel renoprotector y vasculoprotector de esta molécula. Es por ello que se le ha denominado la molécula antienvjecimiento⁶⁷, ya que en ratones deficientes de esta molécula, se produce un fenotipo característico de envejecimiento prematuro, llevado a cabo por un aumento de arteriosclerosis, calcificación ectópica, disminución de la masa mineral ósea y atrofia cutánea.

Tanto la acción de FGF23 como la de Klotho sobre el endotelio, aún es algo controvertida. Aunque sabemos que el efecto de Klotho sobre el endotelio es beneficioso, niveles elevados de FGF23 están asociados con un incremento de la enfermedad vascular⁶⁸, y no está del todo claro como interactúan ambos en el endotelio. Se ha comprobado su función sobre los vasos sanguíneos en un estudio que incluía tres modelos vasculares diferentes⁶⁹: aorta de ratón, vena umbilical humana y células musculares lisas humanas. La exposición del endotelio a FGF23 y a Klotho produce vasoconstricción, de forma dosis dependiente, independiente uno de otro y mediante mecanismos distintos⁷⁰. Sin embargo, los principales efectos de Klotho son revertir la vasoconstricción, aumentando la producción de óxido nítrico y en el contexto de un aumento de fosfato. FGF23 tiene un efecto vasoconstrictor mediado por especies reactivas de oxígeno (ROS), siendo esta la única forma de daño endotelial, que estaría influenciada, de igual manera, por la cantidad de fosforo en sangre, de manera que a más fosforo, se producirían más cantidad de ROS. Este efecto puede ser abolido en la presencia de Klotho.

Lim et al⁷¹ confirmaron por primera vez la presencia de Klotho en el endotelio y estudiaron su función en esta localización. La deficiencia de Klotho hace susceptible a las arterias a un aumento de la calcificación, y aumenta la resistencia a la acción de Klotho en los vasos sanguíneos. Este grupo de investigadores comprobaron que FGF23 actuaría a través de los receptores y activaría las cascadas de regulación de señal extracelular de las Kinasas (p-ERK) y de las proteínas kinasas B (p-AKT), induciendo proliferación vascular y calcificación de la matriz extracelular. Cuando se añade Klotho sobre estos modelos in vitro, se inhiben ambos procesos, por lo que se piensa que Klotho también tiene una actividad dependiente de FGF23.

La vitamina D también tendría influencia sobre los vasos sanguíneos, aunque no se conocen del todo los mecanismos. Hoy en día, se sabe que dosis terapéuticas de vitamina D pueden corregir el hiperparatiroidismo secundario, y la activación de los VDR pueden tener un efecto protector sobre los vasos⁷². En el estudio de Lim et al⁷¹ la activación de VDR en microambientes con hipercalcemia puede restaurar los niveles de Klotho. Esto se producía incluso con administración de calcidiol de forma que nos lleva a pensar que pueda existir la enzima 1,25 hidroxilasa (CYP27B1) en los vasos, y que la regulación de estas moléculas se realice en el propio endotelio de forma paracrina.

Estos mecanismos de regulación explican que exista una mayor calcificación arterial en la ERC. La uremia produciría un déficit de Klotho de manera que habría una resistencia periférica a FGF23, que no actuaría en los vasos con su correceptor, y aumentaría la calcificación⁶⁸. En este caso el aporte de vitamina D en estos pacientes sería beneficioso, porque aumentaría los niveles de Klotho y se restauraría la función de FGF23.

1.2.3. FGF23 y Klotho en osteoporosis

La mineralización ósea es un proceso activo y continuo en el que participan varias hormonas. En las últimas décadas a este proceso se han añadido tanto FGF23 como Klotho, haciendo más complejo el mecanismo de formación y destrucción ósea y, por tanto, la regulación del fósforo y el calcio. Son conocidas las alteraciones en la expresión de FGF23 y sus consecuencias,

relacionadas con una pérdida de masa ósea. Hasta ahora, no hay muchos estudios que relacionen estas moléculas con la osteoporosis, pero sí se ha comenzado a estudiar el papel que tienen ambas sobre el tejido óseo.

En modelos realizados sobre tejido óseo se ha comprobado que FGF23 tiene un efecto bifásico sobre la fisiología del osteoclasto; por un lado inhibe su diferenciación en estadios tempranos, mientras que por otro lado estimula ligeramente la actividad del osteoclasto⁷³. Este efecto es independiente del resto de hormonas reguladoras. La vitamina D en cambio inhibe la diferenciación de los osteoclastos sin actuar sobre la actividad de los mismos. Ambas moléculas tienen funciones contrapuestas en el riñón (FGF23 inhibe la reabsorción de fosfato y la vitamina D la favorece) pero en la glándula paratiroides tienen el mismo efecto inhibiendo la producción de PTH.

En otro estudio se ha comprobado que FGF23 no tiene efecto sobre la célula osteoprogenitoria⁷⁴, pero es capaz de suprimir la diferenciación de los osteoblastos, así como impedir la calcificación de la matriz ósea. En este caso una sobreexpresión de FGF23 regularía de forma negativa la formación de hueso, a través de la estimulación del receptor FGFR1, de forma autocrina y paracrina.

En cuanto a las manifestaciones clínicas sólo hay un estudio que estudie la relación entre fracturas y niveles de FGF23⁷⁵, sin que se haya encontrado ninguna relación entre ambos. No está dilucidado aún si habría más fracturas en pacientes con ERC y por consiguiente con mayores niveles de FGF23.

2. JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que los sujetos con AR presentan una mayor mortalidad CV que la población de la misma edad y sexo^{76,77}. Esto se debe al desarrollo de un proceso de aterogénesis acelerada⁷⁸. Se ha calculado que el riesgo relativo de desarrollo de un episodio CV en sujetos con AR es de alrededor del doble que las personas de la misma edad y del mismo sexo sin este proceso⁷⁹. Además, la cardiopatía isquémica secundaria a aterosclerosis coronaria representa la primera causa de mortalidad CV en pacientes con AR. El incremento de episodios CV en sujetos con AR es independiente de la presencia de los factores tradicionales de riesgo CV⁷⁹. Factores genéticos, como la presencia de los alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 y una inflamación crónica persistente, favorecen el desarrollo de episodios CV en estos sujetos⁸⁰. La información sobre marcadores serológicos de ECV en pacientes con AR es limitada⁸¹.

Por todo lo descrito anteriormente resulta interesante profundizar en los factores que incrementan el RCV en este caso, y disminuir la arterioesclerosis, la tasa de cardiopatía isquémica e ictus que sufren estos pacientes, no solo con la intención de prevenirlos sino de mejorar la ECV ya establecida aumentando la calidad de vida.

Por otra parte la AR se asocia con una disminución de la masa ósea y la aparición de fracturas, esto puede ser debido a múltiples factores, entre los que se encuentran el uso de diferentes fármacos como los glucocorticoides o el grado de inflamación de la enfermedad⁵⁴. Pese a esto, la etiología de la pérdida progresiva de masa ósea en los pacientes con AR permanece aún sin aclarar.

FGF23 y su receptor Klotho son dos moléculas que se conocen desde hace relativamente poco tiempo e implicadas en una gran cantidad de procesos como la calcificación vascular, o de tejidos blandos, la hipertrofia de ventrículo izquierdo o la mineralización ósea, entre otras.

El estudio de estas dos moléculas en pacientes con AR tiene el objetivo de analizar cómo influyen, en el metabolismo fosfocálcico y por ende en la enfermedad cardiorrenal. De encontrar que el binomio FGF-23/Klotho, jugará

algún papel en el desarrollo de las complicaciones descritas, podrían ser una posible diana terapéutica en tratamientos futuros.

3. HIPÓTESIS

En los pacientes con AR deberíamos encontrar niveles elevados de FGF23 y disminuidos de Klotho. Es esperable que esos niveles se relacionen con factores de riesgo cardiovascular clásicos y/o marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular, al igual que con la presencia de baja masa ósea.

4. OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es analizar el comportamiento de FGF23 y su correceptor Klotho en pacientes con AR y el posible papel en el desarrollo de complicaciones como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

Son objetivos específicos:

Objetivo 1): Cuantificar en sangre FGF23, su correceptor Klotho y comparar sus niveles con los de la población sana.

Objetivo 2): Correlacionar dichas moléculas con diferentes variables relacionadas con el eje hormonal que regula la calcemia y fosfatemia, y relacionarlo a su vez con la función renal y disfunción cardíaca de los pacientes.

Objetivo 3): Valorar la posible relación entre FGF23 y Klotho con la presencia de arterioesclerosis subclínica.

Objetivo 4): Analizar la posible relación de FGF23 y Klotho con la masa ósea medida mediante densitometría.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

5.1.1. Tipo de estudio

Estudio observacional transversal.

5.1.2. Población a estudio

5.1.2.1. Selección de la muestra

Área sanitaria de la Vega Baja, incluyendo pacientes procedentes de la consulta de reumatología, que cumplieron todos los criterios de inclusión (tabla 5) y ningún criterio de exclusión (tabla 6).

Tabla 5. Criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Sexo femenino
Edad comprendida entre 18 y 65 años
Cumplir los criterios de clasificación de AR definidos en 2010 por ACR/EULAR

Tabla 1. Criterios de la ACR/EULAR 2010 para la clasificación de AR

Población diana:

- Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación.
 - Sinovitis no explicada por otra enfermedad.
- Se precisa un índice $\geq 6/10$ para la clasificación de AR definida.

Afectación articular^a

1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña) ^b	5

Serología^c

ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3

Reactantes de fase aguda

PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1

Duración de los síntomas

< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^a La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada con pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración.

- Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.
- Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2^a a 5^a metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

^b En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc).

^c Se consideran títulos bajos valores ≤ 3 veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores > 3 veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. ACPA: anticuerpos antipeptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VSG velocidad de sedimentación globular.

Tabla 6. Criterios de exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Sexo varón
Edades fuera de rango incluido en los criterios de inclusión
Pacientes en tratamiento con hemodiálisis
Pacientes con enfermedades concomitantes que puedan actuar como factor de confusión en el estudio

Tabla 7. Criterios de inclusión de los controles

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS CONTROLES
Sexo femenino
Edad comprendida entre los 18 y 65 años
Con características similares al grupo de pacientes

Se seleccionaron a las pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se realizó una entrevista individual donde se explicó el procedimiento del estudio y se ofertó su participación de forma voluntaria. Tanto el investigador como el paciente firmaron el consentimiento informado de inclusión en el estudio.

5.1.2.2. Tamaño muestral

Considerando un intervalo de confianza del 95% con una precisión del 5%, se calculó un tamaño muestral necesario de 60 pacientes.

5.1.3. Variables de estudio

A todas las pacientes se realizó una Historia clínica detallada, que incluía la recogida de las variables sociodemográficas, antecedentes personales, familiares y medicación habitual. Se realizó además una exploración física completa: peso, talla, medición del perímetro abdominal, exploración neurológica básica, auscultación cardiopulmonar, exploración abdominal y de miembros inferiores, así como una exploración reumatológica exhaustiva. Las

variables a tener en cuenta de cada paciente para el análisis estadístico y las demás pruebas complementarias se exponen a continuación:

- Variables sociodemográficas:

- Edad
- Sexo
- Antecedentes familiares
- Antecedentes personales
- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol.
- Tratamiento: medicación habitual, toma de IECAS, β -bloqueantes, estatinas.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Tratamiento de osteoporosis.
- Prevalencia de enfermedades y factores de riesgo cardiovascular.
- Cardiopatía previa (definida como: eventos relacionados con arterioesclerosis como infarto agudo de miocardio con elevación de troponinas, cirugía o intervenciones de revascularización coronaria, cerebrovascular o periférica, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular).

- Variables analíticas:

- Parámetros relacionados con aumento de riesgo cardiovascular: homocisteína, hiperuricemia, perfil lipídico que incluyó colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, NT-proBNP (útil para detectar disfunción cardíaca precoz).
- Función renal: niveles de creatinina, urea, y cálculo del filtrado glomerular, mediante la fórmula CKD-EPI.

- Mujeres:

* Si creatinina ≤ 62 : $FG \text{ estimado} = 144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$

* Si creatinina > 62: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

- Hombres:

* Si creatinina ≤ 80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$

* Si creatinina > 80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

- Estudio de metabolismo fosfocácico: calcio y fósforo en sangre, niveles de PTH, vitamina D3.

- Niveles de FGF23 y Klotho: determinados mediante la técnica de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) kit (Elabscience, USA), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

- Variables relacionadas con riesgo cardiovascular y osteoporosis:

- Tensión arterial sistólica, diastólica y media (TAS/TAD y TAm).
- Talla, peso, perímetro abdominal, cálculo de IMC.
- Frecuencia cardíaca.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Valoración de presencia de cardiopatía a través de Ecocardiografía: valorar si existen disfunción sistólica del ventrículo izquierdo relacionado con la fibrosis miocárdica, disfunción diastólica, presencia de derrame pericárdico, espesor de VI en mm.

- Valoración de aterosclerosis subclínica a través de Ecografía carotídea: medición del grosor íntima-media carotídea y/o la existencia de placas carotídeas.

- Velocidad de la onda de pulso: técnica con alta sensibilidad para valorar arterioesclerosis y disfunción endotelial precoz.

- Índice tobillo-brazo: como medida de enfermedad vascular periférica, consiste en medir la PA en brazo (arteria braquial), y relacionarla con la PA de la pierna, mediante la siguiente fórmula:

ITB= PAS más elevada del tobillo / PAS braquial del brazo control.

Cuando nos encontramos ante valores ≤ 0.9 se considera diagnóstico de arteriopatía periférica con una alta sensibilidad y especificidad.

- Medición de masa ósea con densitometría ósea: que se realizó mediante el densitómetro HOLOGIC QDR 4500, en columna lumbar (L1-L4) y cuello de fémur.

- Presencia de fracturas.

- Variables relacionadas con la enfermedad (Artritis Reumatoide):

- Tiempo del diagnóstico: medido en años.

- Presencia o ausencia de factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptido citrulinados.

- Presencia o ausencia de manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

- DAS28-VSG: se calcula a partir de las siguientes variables que se recogen habitualmente en consulta: número de articulaciones dolorosas e inflamadas, VSG y valoración del paciente. Se obtiene una puntuación a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

- Estadio de Steinbrocker: se clasifica en 4 estadios:

Estadio I: osteoporosis, sin erosiones.

Estadio II: osteoporosis, leve destrucción del cartílago o hueso subcondral.

Estadio III: osteoporosis, destrucción del cartílago o hueso.

Estadio IV: estadio III + anquilosis ósea.

- Clase de Steinbrocker: se clasifica en 4 clases:

Clase I: Capacidad funcional completa para realizar las actividades habituales sin dolor ni limitación.

Clase II: Capacidad de realizar las actividades habituales a pesar de presentar dolor o limitación en una o más articulaciones.

Clase III: Capacidad funcional restringida a pocas o ninguna de las actividades o únicamente al cuidado personal.

Clase IV: Incapacidad. Enfermos confinados en la cama o en una silla.

- HAQ: es un cuestionario de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercebida por el paciente para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria, agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0=sin dificultad, 1=con alguna dificultad, 2=con mucha dificultad, 3=incapaz de hacerlo. Se incluyen cuatro preguntas correctoras. De cada área se elige el ítem de mayor puntuación, siendo la puntuación final del cuestionario, la media de la suma de las ocho áreas, y va desde 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad).

5.2. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las principales variables recogidas calculando la media, la mediana y la desviación estándar para variables cuantitativas. Frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas.

Para comprobar la hipótesis de normalidad de la distribución de los datos, se han utilizado los test de Shapiro Wilks, con el fin de aplicar test paramétricos o no paramétricos.

Para las variables cuantitativas se ha aplicado el test de t de Student (datos paramétricos) o Mann-Whitney (datos no paramétricos) según la normalidad de los datos.

Para las variables cualitativas se ha utilizado el test Chi cuadrado de Pearson y test de Fisher.

Se ha utilizado el IBM SPSS Statistics 19 y el programa R versión Rx64.3.5.0. $P < 0,05$ fue el nivel significativo en todos los test.

5.3. Aspectos éticos

La tesis está sujeta a las normas de buena práctica clínica y cumple en todo momento los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con sus últimas actualizaciones, incluyendo el convenio de Oviedo. Se respetará en todo momento, mediante la anonimidad de datos en la base, la confidencialidad de los mismos, de acuerdo con el RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Se ha obtenido el consentimiento informado por escrito de todos los individuos participantes en este estudio. No existe conflicto de intereses por parte de los investigadores de esta tesis.

6. RESULTADOS

6.1. Estadística descriptiva

6.1.1. Características de los sujetos a estudio

Las características de los sujetos a estudio se muestran en la tabla 8. Un total de 63 pacientes mujeres afectas de artritis reumatoide y 65 mujeres sanas se incluyeron en nuestro estudio, la mayor parte de las cuales son de raza caucásica. La edad de las mujeres con AR y los controles fue similar, tampoco hubo diferencias en el peso, ni en el IMC, no obstante, la altura fue inferior en las pacientes con AR. También se observaron diferencias en el perímetro abdominal, encontrándonos un mayor perímetro abdominal en las pacientes con AR. Una gran proporción de pacientes con AR se encontraban en baja actividad de la enfermedad.

En el momento del estudio 32 pacientes estaban recibiendo tratamiento con terapias biológicas (9 pacientes con etanercept, 9 con certolizumab-pegol, 7 con tocilizumab, 6 con adalimumab y 1 con rituximab). Veintiocho pacientes estaban en tratamiento con metotrexato, con una dosis media semanal de $11,5 \pm 4,8$ mg y 17 pacientes estaban en tratamiento con prednisona con una dosis media diaria de $6,5 \pm 3,5$ mg.

De acuerdo con los valores de T-Score de la DXA, no encontramos diferencias en el número de pacientes con AR que tenían baja masa ósea en comparación con los controles sanos, sin embargo, sí observamos un mayor número de fracturas por fragilidad en las pacientes con AR.

Tabla 8. Características de los pacientes con artritis reumatoide y de los controles sanos

	Artritis reumatoide	Controles sanos	
	Media ± DE	Media ± DE	P valor
Edad (años)	53,1 ± 8,3	52,7 ± 9,7	0,8
Altura (cm)	160,8 ± 6,2	169,9 ± 7,1	<0,001
Peso (kg)	68,7 ± 14,5	67,2 ± 12	0,52
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 5,6	25,9 ± 4,3	0,49
Perímetro abdominal	103,8 ± 13,1	83,1 ± 13,4	<0,001
Índice tobillo-brazo	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	<0,001
GIM	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2	<0,001
mSCORE	2 ± 2,3	1,8 ± 2,5	0,63
Fracturas por fragilidad, n (%)	8 (12,7)	2 (3)	0,04
FRAX-DMO, Mayor osteoporótica	5,3 (3,6)	4,9 (2,6)	0,47
FRAX-DMO, Fractura de cadera	0,9 (1,4)	0,6 (1)	0,16
DMO (gr/cm ²):			
- Lumbar	1,01 ± 0,18	0,94 ± 0,18	0,02
- Cuello femoral	0,79 ± 0,11	0,87 ± 0,15	<0,001
- Cadera total	1,13 ± 0,63	1,06 ± 0,22	0,4
T-Score:			
- Lumbar	-0,46 ± 0,78	-0,9 ± 1,3	0,01
- Cuello femoral	-0,49 ± 1	-0,7 ± 1,4	0,32
- Cadera total	-0,28 ± 0,89	-0,4 ± 1,2	0,51
Z-Score:			
- Lumbar	0,57 ± 1	0,1 ± 1,2	0,01
- Cuello femoral	0,4 ± 0,98	0,2 ± 1,2	0,30
- Cadera total	0,46 ± 0,47	0,3 ± 1,1	0,33
Osteoporosis (T-Score), n (%)	11 (17,5)	9 (13,8)	0,65
Osteopenia (T-Score), n (%)	15 (23,8)	22 (33,8)	0,05
Duración de la AR (años)	8,5 ± 5,8	-	-

DAS28-VSG	3 ± 1,3	-	-
HAQ	0,75 ± 0,67	-	-
Estadio de Steinbrocker	2,75 ± 1,17	-	-
Clase de Steinbrocker	1,87 ± 0,69	-	-
Fumadores, n (%)	14 (22,2)	14 (21,5)	0,47
Hipertensión, n (%)	10 (15,8)	11 (16,9)	0,87
Diabetes mellitus, n (%)	3 (4,7)	2 (3)	0,62
Dislipemia, n (%)	13 (20,6)	14 (21,5)	0,57
Prednisona (mg/día)	6,5 ± 3,5	-	-
Metotrexate (mg/semana)	11,5 ± 4,8	-	-
Terapia biológica, n (%)	32 (50,7)	-	-
FR positivo, n (%)	46 (73)	-	-
ACPAs positivo, n (%)	45 (71,4)	-	-
PCR (mg/dl)	0,6 ± 0,8	0,2 ± 0,1	<0,001
VSG (mm/h)	23,9 ± 15,8	11,3 ± 10,2	<0,001
Creatinina, mg/dl	0,58 ± 0,11	0,7 ± 0,2	<0,001
Filtrado Glomerular (ml/min)	93 ± 17,2	99 ± 13,2	0,01

6.1.2. Resultados de laboratorio

Los resultados de laboratorio de los pacientes y de los controles sanos se presentan en la tabla 9. Una gran parte de los pacientes con AR fueron seropositivos. Los pacientes con AR presentaron unos niveles más elevados de NT-proBNP y de reactantes de fase aguda, a la vez que unos niveles más bajos de filtrado glomerular, no encontrando diferencias significativas en los niveles de colesterol total y de triglicéridos.

A nivel de metabolismo óseo no hubo diferencias significativas en los niveles de Ca, P, vitD y PTH. Las concentraciones de Klotho en suero fueron significativamente más altas en los pacientes con AR que en el grupo control: [4,68 (1,4-7,8) vs. 3,5 (0,6-6,1), ng/ml; $P < 0,0001$] (Fig. 11). No encontramos diferencias significativas entre los niveles de FGF-23 de los pacientes con AR

en comparación con los controles sanos [85,7 (5,2-275,4) vs. 81,2 (2,6-269,9), pg/ml; $P=0,4316$] (Fig. 12).

Tabla 9. Resultados de laboratorio de los pacientes con AR y los controles sanos

	Artritis Reumatoide	Controles sanos	
	Media \pm DE	Media \pm DE	P valor
FGF-23 (pg/ml)	85,6 \pm 56,5	81,2 \pm 61,4	0,43
Klotho (ng/ml)	4,6 \pm 1,1	3,5 \pm 1,2	<0,0001
Fósforo sérico (mg/dl)	3,5 \pm 0,5	3,4 \pm 0,5	0,25
Calcio sérico (mg/dl)	9,4 \pm 0,3	9,4 \pm 0,4	1,00
25(OH)D (ng/ml)	24,2 \pm 11,4	23,1 \pm 7,3	0,51
1,25(OH)2D3 (ng/ml)	45,8 \pm 15,5	44,5 \pm 12,6	0,69
PTH intacta (pg/ml)	58,5 \pm 22,9	54,9 \pm 19,6	0,33
Colesterol (mg/dl)	212,7 \pm 41	211,8 \pm 37,3	0,89
LDL-C (mg/dl)	120,1 \pm 29,2	129,7 \pm 30,7	0,06
HDL-C (mg/dl)	69,9 \pm 19,4	63,3 \pm 13,1	0,02
Triglicéridos (mg/dl)	112,9 \pm 55,6	107,7 \pm 53,9	0,59
Ácido úrico (mg/dl)	3,9 \pm 1,3	4,6 \pm 1,3	0,002
NT-proBNP (pg/ml)	79,8 \pm 54,8	59,7 \pm 38,4	0,01
Hierro (mg/dl)	77,7 \pm 28,9	85,6 \pm 32,3	0,14

Figura 9. Concentraciones medias séricas de Klotho en pacientes con AR y en controles sanos

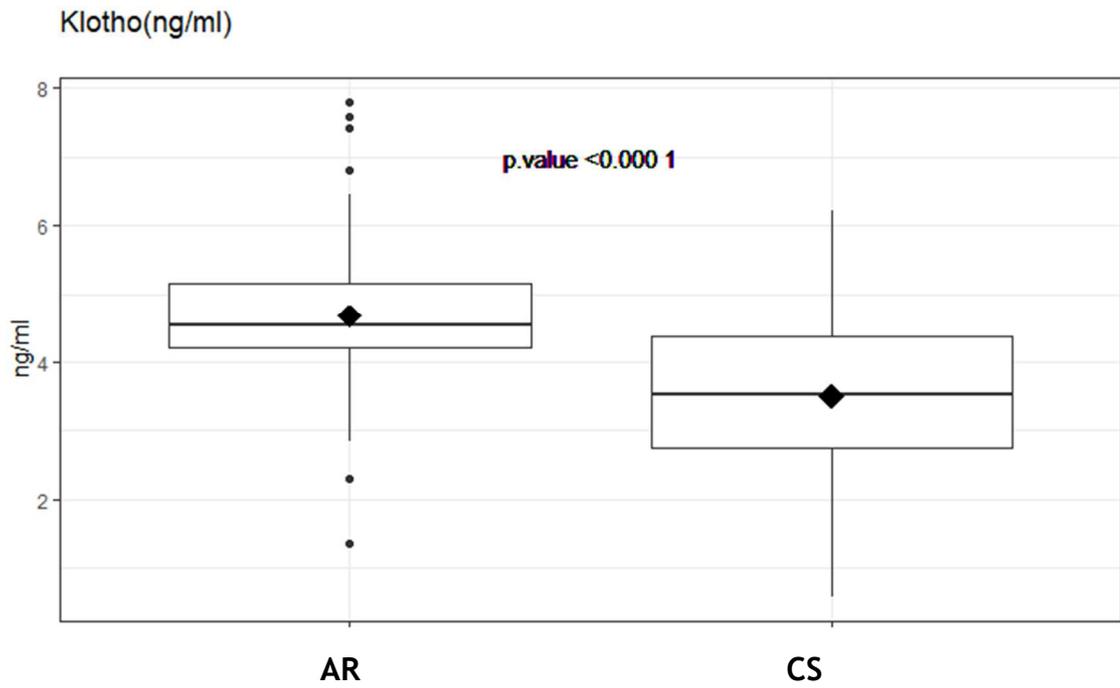
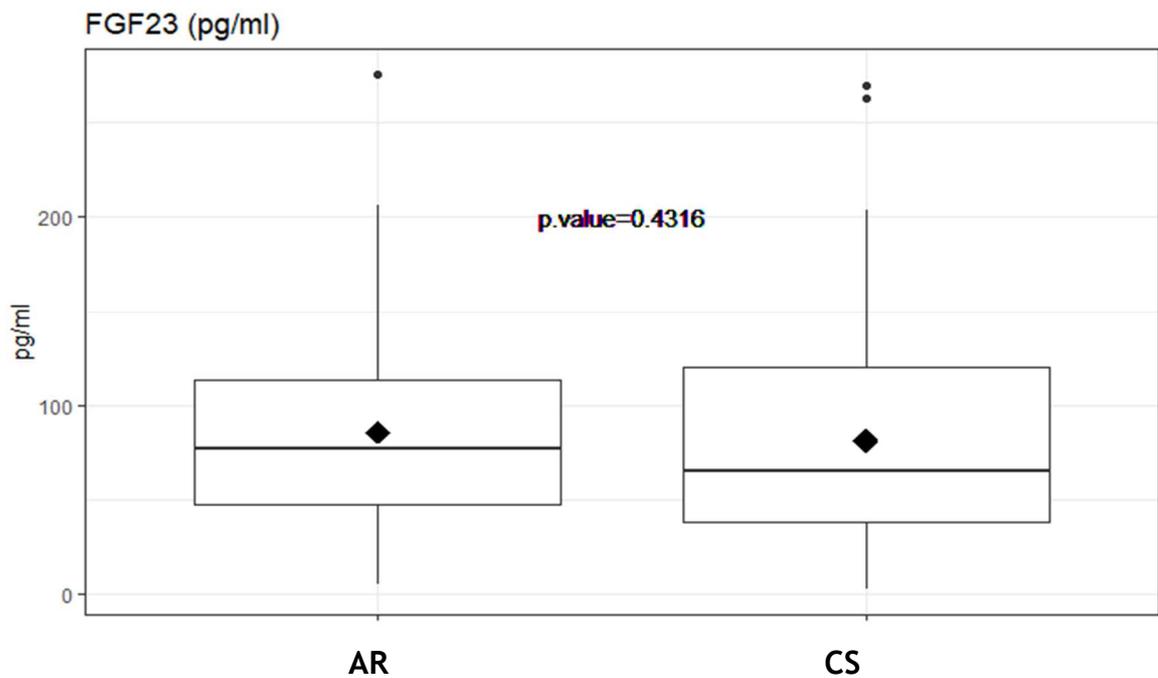


Figura 10. Concentraciones medias séricas de FGF-23 en pacientes con AR y en controles sanos



6.1.3. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Los pacientes con AR tienen una media de IMC de $26,58 \pm 5,61$ kg/m², un perímetro abdominal de $103,8 \pm 13,19$ cm, un índice tobillo-brazo de $1,14 \pm 0,1$, un GIM de $0,71 \pm 0,13$ y un mSCORE de $2 \pm 2,34$. El 22% de los pacientes son fumadores, el 16% hipertensos y el 5% diabéticos.

El grupo de controles sanos tiene una media de IMC de $25,9 \pm 4,3$ kg/m², un perímetro abdominal de $83,1 \pm 13,4$ cm, un índice tobillo-brazo de $1,2 \pm 0,2$, un GIM de $0,6 \pm 0,2$ y un mSCORE de $1,8 \pm 2,5$. El 21.5% eran fumadores, el 17% hipertensos y el 3% diabéticos.

6.1.4. Factores de riesgo de osteoporosis

Los pacientes con AR tienen una media de IMC de $26,58 \pm 5,61$ kg/m², el 22% de los pacientes son fumadores, el 16% hipertensos y el 5% diabéticos. Dieciséis pacientes (25,4%), habían recibido tratamiento con corticoides en los seis meses previos a la inclusión del estudio, con una dosis media de prednisona de $6,5 \pm 3,5$ mg/día.

El grupo de controles sanos tiene una media de IMC de $25,9 \pm 4,3$ kg/m², el 21,5% eran fumadores, el 17% hipertensos y el 3% diabéticos.

6.2. Estadística comparativa. Análisis de resultados

6.2.1. Correlación entre los niveles de FGF-23 y las características de la enfermedad en los pacientes con Artritis Reumatoide

La tabla 10 muestra los coeficientes de correlación entre FGF-23 y otros marcadores en pacientes con AR. FGF-23 no se correlaciono con la edad, talla, peso, uso de prednisona, duración de la enfermedad, ACPAs, FR, PCR, VSG, DAS-28-VSG, HAQ, uso de metotrexate o de terapia biológica.

Tabla 10. Correlación entre el Factor de Crecimiento Fibroblástico-23 y los parámetros a estudio en los pacientes con Artritis Reumatoide

	Coeficiente de correlación	P valor
Edad	0,03	0,806
Talla	-0,05	0,722
Peso	0,13	0,316
IMC	0,15	0,246
Perímetro abdominal	0,17	0,181
Tabaco	0,34	0,007
HTA	0,11	0,399
Índice tobillo-brazo	-0,13	0,293
GIM	-0,13	0,320
mSCORE	0,22	0,086
DXA lumbar (gr/cm ²)	-0,03	0,799
DXA cadera (gr/cm ²)	-0,08	0,526
DXA lumbar (T-Score)	0,11	0,406
DXA cadera (T-Score)	0,10	0,446
DXA lumbar (Z-Score)	0,13	0,314
DXA cadera (Z-Score)	0,11	0,383
Duración de la AR	0,17	0,175
DAS28-VSG	0,08	0,516
HAQ	-0,03	0,791
Metotrexate	0,11	0,570

Prednisona	0,36	0,166
Terapia biológica	-0,02	0,884
FR	0,01	0,944
ACPAs	0,19	0,137
PCR	0,03	0,818
VSG	0,05	0,690
Fibrinógeno	0,14	0,273
Creatinina sérica	0,06	0,644
Urea sérica	-0,03	0,790
FG	-0,07	0,588
Fósforo sérico	0,08	0,543
Calcio sérico	-0,04	0,772
25(OH)D	-0,12	0,366
1,25(OH ₂)D ₃	0,04	0,761
PTHi	-0,07	0,562
Colesterol, mg/dl	0,31	0,012
LDL-c, mg/dl	0,35	0,005
HDL-c, mg/dl	0,04	0,730
TG, mg/dl	0,18	0,159
Ácido úrico, mg/dl	0,14	0,279
NT-proBNP, pg/ml	-0,01	0,911
Fe, mg/dl	0,19	0,135

6.2.2. Correlación entre los niveles de FGF-23 y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide

Los niveles elevados de FGF-23 se asociaron significativamente con niveles elevados de colesterol, niveles elevados de LDL-c y con el consumo de tabaco. El FGF-23 no se correlaciono con las cifras de TA, con el perímetro abdominal, con el índice tobillo-brazo, con el GIM, con el IMC, con el mSCORE o con los niveles de glucosa.

6.2.3. Correlación entre los niveles de FGF-23 y los factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes con Artritis Reumatoide

Los niveles de FGF-23 no se correlacionaron con los valores de la densitometría, ni con los niveles de calcio sérico, fósforo sérico, 25-(OH)D o PTHi.

6.2.4. Correlación entre los niveles de Klotho y las características de la enfermedad en los pacientes con Artritis Reumatoide

La tabla 11 muestra el coeficiente de correlación entre Klotho y diferentes marcadores en pacientes con AR. Niveles altos de concentraciones plasmáticas de Klotho se asociaron significativamente con niveles altos de ACPAs, FR y DAS-28-VSG. Los niveles de Klotho fueron más altos en pacientes con AR que estaban en tratamiento con terapia biológica. Klotho no se correlacionó con la edad, altura, peso, HAQ, estar en tratamiento con prednisona o con metotrexate o la duración de la enfermedad.

Tabla 11. Correlación entre Klotho y los parámetros a estudio en los pacientes con Artritis Reumatoide

	Coeficiente de correlación	P valor
Edad	-0,12	0,335
Talla	0,01	0,881
Peso	-0,001	0,988
IMC	-0,02	0,820
Perímetro abdominal	-0,06	0,635
Tabaco	0,04	0,780
HTA	-0,08	0,518
Índice tobillo-brazo	0,24	0,053
GIM	-0,11	0,380
mSCORE	0,03	0,796
DXA lumbar (gr/cm ²)	-0,05	0,671
DXA cadera (gr/cm ²)	-0,06	0,617

DXA lumbar (T-Score)	-0,05	0,696
DXA cadera (T-Score)	-0,05	0,666
DXA lumbar (Z-Score)	-0,07	0,563
DXA cadera (Z-Score)	-0,09	0,442
Duración de la AR	0,08	0,487
DAS28-VSG	-0,22	0,071
HAQ	-0,17	0,174
Metotrexate	0,38	0,041
Prednisona	-0,11	0,682
Terapia biológica	0,34	0,007
FR	0,28	0,022
ACPAs	0,25	0,039
PCR	0,02	0,874
VSG	-0,10	0,393
Fibrinógeno	-0,20	0,102
Creatinina sérica	0,07	0,583
Urea sérica	-0,27	0,027
FG	-0,15	0,241
Fósforo sérico	0,005	0,963
Calcio sérico	0,02	0,849
25(OH)D	0,19	0,130
1,25(OH ₂)D ₃	0,09	0,443
PTHi	-0,06	0,608
Colesterol, mg/dl	0,01	0,924
LDL-c, mg/dl	0,06	0,635
HDL-c, mg/dl	-0,11	0,374
TG, mg/dl	0,08	0,530
Ácido úrico, mg/dl	-0,11	0,363
NT-proBNP, pg/ml	-0,01	0,910
Fe, mg/dl	0,08	0,491

6.2.5. Correlación entre los niveles de Klotho y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide

Los niveles de Klotho no se correlacionaron con el consumo de tabaco, con la presencia de HTA, con el perímetro abdominal, con el GIM, con el IMC, con el mSCORE, con los niveles de glucosa o con las alteraciones del perfil lipídico.

6.2.6. Correlación entre los niveles de Klotho, masa ósea y factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes con Artritis Reumatoide

Los niveles de Klotho no se correlacionaron con los niveles de calcio sérico, fósforo sérico, 25-(OH)D o PTHi. Sin embargo, los pacientes con baja masa ósea según el T-Score (pacientes con osteoporosis y osteopenia) tenían unos niveles de Klotho más bajos ($4,66 \pm 1,23$ ng/ml) en comparación con los pacientes que presentaban una masa ósea normal ($4,70 \pm 1,06$ ng/ml).

6.2.7. Correlación entre las características de la Artritis Reumatoide y los factores de riesgo cardiovascular

En la tabla 12 se muestran las correlaciones entre las características de la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular. Hemos encontrado una relación inversa entre el grado de actividad de la enfermedad, medido mediante el DAS-28-VSG y el índice tobillo-brazo, así aquellos pacientes con una actividad de la enfermedad de moderada a alta presentaban un índice tobillo-brazo más bajo.

Tabla 12. Correlación entre las características de la Artritis Reumatoide y los factores de riesgo cardiovascular

	DAS-28-VSG		FR		ACPAs	
	r	p	r	p	r	p
Índice tobillo-brazo	-0,255	0,04	0,208	0,10	0,218	0,08
GIM	0,004	0,97	-0,161	0,20	-0,157	0,21
mSCORE	0,074	0,56	0,230	0,06	0,012	0,92

7. DISCUSIÓN

FGF-23 es una hormona derivada del hueso, producida fundamentalmente en los osteoblastos y osteocitos en respuesta al incremento extracelular de fosfato y al aumento de la vitamina D en suero; pertenece a la subfamilia de FGF, que incluye otras moléculas como FGF-19 y FGF-21⁸². FGF23 activa el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR)-1c, FGFR-3c y FGFR-4, y no al FGFR-2, en presencia de α -Klotho en la superficie de la membrana⁶⁰. α -Klotho es una proteína transmembrana con dos dominios extracelulares KL1 y KL2. La región N-terminal de FGF-23 y el dominio KL2 de α -Klotho interactúan con los FGFRs y la región C-terminal de FGF-23 se une a un bolsillo creado por los dominios KL1 y KL2 para formar el complejo receptor ternario activo⁸³. Esta vía canónica FGF23/FGFR/ α -Klotho limita los efectos de FGF-23 a los tejidos que expresan α -Klotho. No obstante, en los mamíferos, α -Klotho se somete a un desprendimiento del ectodominio y posterior proteólisis para generar fragmentos de proteínas circulantes KL1 y KL2 (sKl) que realizan una serie de funciones independientes de FGF-23⁸⁴. Además, estudios recientes sugieren que FGF-23 puede activar directamente los FGFRs en ausencia de α -Klotho en la membrana, ejerciendo de este modo una acción independiente⁸⁵.

Tanto las vías canónicas como no canónicas de FGF-23 y Klotho se han implicado en una gran cantidad de funciones biológicas, siendo las mejor estudiadas las relacionadas con la enfermedad renal crónica; entre las que desatacan los efectos sobre el corazón, promoviendo la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI); el hígado, promoviendo la producción de citocinas proinflamatorias; el hueso, inhibiendo la mineralización; y la médula ósea, reduciendo la producción de eritropoyetina (EPO). Pero sin lugar a dudas ambas moléculas deben jugar un importante papel en otras patologías y en especial en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, como la AR.

FGF-23, inmunidad e inflamación

Los niveles elevados de FGF-23 se han vinculado a la inflamación y mala evolución de las infecciones en la ERC⁸⁶. FGF-23 parece comprometer la respuesta del huésped a la infección y la respuesta inmune innata^{87,88}. FGF-23 se expresa en células endoteliales de los sinusoides venosos de la médula ósea, así como en el timo y el bazo⁸⁹. La función de FGF-23 en estos lugares no está clara, pero esta ubicación implica un papel de FGF-23 en la regulación de la actividad de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T y B. Se ha descrito un papel paracrino en la regulación del sistema inmune innato consistente en la producción de FGF-23 y α -Klotho en los macrófagos activados⁹⁰. La inflamación estimula la producción de FGF-23 localmente en los macrófagos M1 activados⁹¹. Los niveles de FGF-23 circulantes se ven estimulados por la inflamación, el estrés oxidativo y la infección. In vitro se ha demostrado que TNF- α también estimula la transcripción del gen de FGF-23 en osteoblastos⁹¹.

Es, por tanto de prever, que los pacientes de enfermedades inflamatorias inmunomediadas presenten niveles elevados de FGF-23, al menos en caso de más actividad. Pero hay poca evidencia en este sentido. En un reciente estudio, los pacientes con esclerodermia mostraron niveles más altos que los controles, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas⁹². Sí se encontraron niveles más altos de FGF-23 en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, niveles que aumentaron durante los brotes⁹³.

Nuestros pacientes con AR mostraron niveles más elevados de FGF-23 que los controles, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No encontramos relación entre los niveles de FGF-23, PCR, VSG o DAS28-VSG. Tampoco encontramos diferencias según que los pacientes fueran tratados o no con biológicos. Sato et al⁹⁴ encontraron niveles más elevados de FGF-23 en pacientes con AR que en controles, además observaron una correlación positiva entre los niveles de FGF-23 y los parámetros inflamatorios, como VSG y PCR o de actividad, como DAS-28. También observaron una correlación positiva con los niveles de metaloproteinasa-3⁹⁴. Nuestros enfermos difirieron de los de Sato en que tenían menor tiempo de evolución ($8,5 \pm 5,8$ años vs. $13,7 \pm 11,8$ años) y menor índice DAS28-VSG ($3 \pm$

1,3 vs. $4,7 \pm 1,4$), siendo la correlación entre VSG y niveles de FGF-23 positiva. Es decir, posiblemente la baja actividad de nuestros enfermos explicaría la ausencia de diferencia entre los niveles de AR y controles.

Por otro lado, FGF-23 regula los niveles de vitamina D por dos mecanismos: inhibiendo la enzima 1- α -hidroxilasa, que es la responsable de convertir la prehormona 25-OH vitamina D en su forma activa 1,25-dihidroxitaminaD e incrementando la expresión de la enzima 24-hidroxilasa, la cual degrada la 1,25-dihidroxitaminaD en metabolitos inactivos⁵⁷. Es bien sabido que la vitamina D actúa sobre el sistema inmune innato y adaptativo⁹⁵. La vitamina D mejora la respuesta inmune innata y ejerce un efecto antiinflamatorio. Por consiguiente, la disminución en los niveles de 1,25-dihidroxitaminaD, conlleva una amplificación en la respuesta inflamatoria y un incremento en el daño tisular. Nosotros no encontramos relación entre FGF-23 y los niveles de vitamina D, esto puede ser debido a que nuestros pacientes no presentaban un exceso de FGF-23 circulante.

La alteración en el metabolismo del hierro que se produce en los procesos inflamatorios crónicos podría ser el nexo de unión entre FGF-23 y la inflamación. En condiciones de inflamación, los niveles elevados de IL-6 incrementan la producción hepática de hepcidina, la cual inhibe la absorción de hierro intestinal, aumenta su captación y almacenamiento por los macrófagos e inhibe su liberación desde el macrófago y el hepatocito⁹⁶. La anemia por deficiencia de hierro está asociada con niveles elevados de FGF-23, los cuales disminuyen cuando se administra hierro intravenoso⁹⁶.

Así, niveles bajos de hierro y/o niveles elevados de ferritina debidos a procesos inflamatorios crónicos pueden incrementar los niveles de FGF-23 séricos.

En nuestro estudio, encontramos niveles normales de hierro y no observamos correlación entre FGF-23 y los niveles de hierro sérico. Pensamos que este puede ser otro motivo de la falta de asociación entre FGF-23 y los parámetros de inflamación observados en nuestro estudio.

FGF-23 y riesgo cardiovascular

El corazón fue el primer órgano donde se observó que el FGF-23 circulante podía actuar sin la necesidad de Klotho⁸⁵. FGF-23 actúa directamente sobre el miocito a través de la vía de señalización del factor nuclear de activación de las células T (NFAT)-calcineurina, iniciado por la activación del FGFR-4⁸⁵, induciendo hipertrofia cardíaca y otros cambios en el remodelado cardíaco, como son la fibrosis cardíaca, debida al aumento de expresión de TGF- β en los fibroblastos cardíacos, a través de la vía de la β -catenina y la alteración del metabolismo cardíaco, resultando en una reducción de la función cardíaca.

Por otra parte, FGF-23 puede incrementar el calcio intracelular en los cardiomiocitos, incrementando la contractilidad cardíaca, pudiendo contribuir a un aumento del riesgo de arritmias⁹⁷.

Además, diferentes estudios han reportado una asociación positiva entre los niveles de FGF-23 circulante y rigidez arterial⁹⁸, aterosclerosis⁹⁹, calcificación coronaria^{100,101} y aterosclerosis carotídea¹⁰² en sujetos sanos.

También es importante considerar que FGF-23 puede incrementar la presión arterial¹⁰³, debido al incremento en la retención de sodio y a la activación del sistema renina-angiotensina.

En nuestro estudio encontramos asociación entre los niveles de FGF-23 y los niveles de colesterol total, LDL colesterol y con el tabaco. Así, los pacientes fumadores tenían niveles más elevados de FGF-23. Y los pacientes con niveles más altos de FGF-23 tenían niveles más elevados de colesterol total y de LDL colesterol. Estudios previos han relacionado FGF-23 con los factores de riesgo CV tradicionales, incluyendo el tabaco, obesidad, dislipemia y síndrome metabólico¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Hasta la fecha hay poca evidencia que soporte un mecanismo bioquímico por el cual FGF-23 puede controlar el metabolismo lipídico. Una teoría atractiva es que FGF-23 puede ejercer su acción a través de receptores del FGF que previamente se pensaba que solo podían ser activados por los miembros de la subfamilia del FGF19, de hecho, FGF-23 tiene una estructura muy similar a FGF-15/19 y a FGF-21. FGF-15/19 está íntimamente implicado

en el metabolismo de los ácidos biliares, y datos experimentales sugieren un papel de FGF-21 en la regulación de la lipólisis¹⁰⁸.

Una posible explicación de la asociación entre el tabaco y FGF-23 es que el tabaco reduce la sensibilidad a FGF-23, requiriéndose un incremento de la producción para mantener la excreción de fosfato¹⁰⁴.

Los marcadores de gravedad de la AR, como la positividad de los autoanticuerpos (FR, ACPAs), los marcadores sistémicos de inflamación (VSG, PCR), el número de articulaciones inflamadas, el deterioro de la capacidad funcional temprana y la presencia de manifestaciones extraarticulares se han asociado con la aparición de manifestaciones cardiovasculares en la AR¹⁰⁹⁻¹¹².

Yoo et al¹¹³ encontraron que las mujeres con AR tenían niveles significativamente más elevados de LDL-c y LP(a) y niveles más bajos de colesterol total que las mujeres del grupo control y una correlación positiva entre PCR y LDL-c/HDL-c ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

En nuestro estudio no hemos encontrado correlación entre FGF-23 y el índice tobillo-brazo, GIM o el mSCORE. Una posible explicación a estos resultados podría ser la ya comentada discreta elevación de los niveles de FGF-23, que no se acompañó de un descenso de los niveles de Klotho. Esta asociación se observa en presencia de hiperfosfatemia y alteraciones del metabolismo de la vitamina D, que son factores importantes en el desarrollo de calcificaciones vasculares¹¹⁴, la calcificación de la arteria coronaria es un fuerte predictor de eventos cardíacos¹¹⁵.

FGF-23 y metabolismo óseo

Como hemos comentado anteriormente FGF-23 se produce en el hueso, fundamentalmente en los osteocitos, y actúa en el riñón a través del FGFR1 junto a su correceptor Klotho, modulando la reabsorción tubular de fosfato y la producción de calcitriol. Se trata de uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato. En el túbulo renal proximal, FGF-23 suprime la expresión de membrana del cotransportador sodio-fosfato Npt2a y Npt2c, los cuales favorecen la reabsorción del fosfato filtrado. Además, FGF-23 suprime la expresión en el túbulo proximal de la 1 α -hidroxilasa, la enzima

responsable de la producción de la forma activa de la vitamina D. En la glándula parótida, FGF-23 inhibe la secreción de la PTH¹¹⁶.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) es la causa más frecuente de osteomalacia congénita (~80%) y se asocia a una mutación del gen PHEX (gen regulador del fosfato con homologías con las endopeptidasas). Estos pacientes presentan una hipofosfatemia con hiperfosfaturia y un aumento de los valores séricos de FGF-23.

La displasia fibrosa, ya sea de forma aislada o bien asociada al síndrome de McCune-Albright, también puede asociarse a una hipofosfatemia, como consecuencia de un aumento de producción de FGF23 por el tejido displásico, y al desarrollo de osteomalacia¹¹⁷.

En relación al metabolismo fosfo-cálcico y a la masa ósea medida mediante densitometría, no encontramos correlación entre los niveles de FGF-23, con los niveles de fósforo sérico, calcio sérico, 25(OH)D, 1,25(OH₂)D₃, PTHi o con los valores densitométricos. De hecho, los pacientes con baja masa ósea según el T-Score (pacientes con osteoporosis y osteopenia) tenían unos niveles de FGF-23 de $82,22 \pm 61,92$ pg/ml en comparación con los pacientes que presentaban una masa ósea normal ($89,98 \pm 52,72$ pg/ml), sin diferencias estadísticamente significativas. Si bien esto puede ser debido a que en nuestro estudio no encontramos unos niveles elevados de FGF-23 circulante que pudieran producir alteraciones en los niveles de fosfato o de vitamina D sérica, diferentes estudios realizados sobre la influencia de FGF-23 en la densidad mineral ósea, independiente de su efecto sobre el fosforo y la mineralización ósea han reportado resultados contradictorios¹¹⁸⁻¹²². Imel et al¹²³ no encuentran correlación entre los niveles de FGF-23 y la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. Jovanovich et al¹¹⁹, en una cohorte de 3337 pacientes adultos, no encontraron relación entre los niveles de FGF-23 y los valores de densitometría.

Klotho, inmunidad e inflamación

Kuro-o et al⁶⁷ identificaron α -Klotho en 1997 como un nuevo gen antienvjecimiento, que codificaba dos tipos de proteínas. Una es la forma

unida a membrana (mKlotho), que se expresa en la superficie celular. El dominio extracelular de mKlotho puede ser escindido por proteasas y liberado al torrente circulatorio, esta parte es definida como soluble Klotho (sKlotho). mKlotho y sKlotho poseen funciones biológicas distintas¹²⁴. mKlotho forma un complejo con FGFR y sirve como correceptor del FGF-23 para mantener la homeostasis mineral^{124,125}. sKlotho se puede detectar en la circulación por ELISA y se piensa que es la forma activa principal, ejerce efectos beneficiosos pleiotropicos actuando como una hormona circulatoria y protege a las células contra el estrés oxidativo, hipoxia y la inflamación, también inhibe la apoptosis celular y la fibrosis en los órganos¹²⁶. El gen Klotho se localiza en múltiples órganos, incluidos el riñón, cerebro, paratiroides, testículos y glándula pituitaria^{127,128}. De todos estos órganos, el riñón es el que tiene los niveles más altos de Klotho, lo que indica que el riñón es el órgano que más Klotho produce¹²⁹. Wang et al¹³⁰ encontraron que Klotho inhibía la traslocación de NFκB al núcleo, confirmando así su efecto antiinflamatorio.

Nuestros resultados muestran una diferencia significativa en las concentraciones de Klotho en suero entre los pacientes con AR y los controles sanos, los pacientes con AR presentaron niveles de Klotho más altos en comparación con el grupo control. Además, los niveles de Klotho se asociaron con la actividad de la enfermedad, medida mediante el DAS-28-VSG y con el uso de terapia biológica, los pacientes que estaban en tratamiento con FAMEb tenían niveles más altos de Klotho.

También hemos encontrado una asociación significativa entre los niveles altos de Klotho y la positividad de FR y de ACPAs. El FR y los ACPAs representan un sello de identidad de la AR, los pacientes con AR con niveles elevados de FR y ACPAs tienen peor pronóstico, se asocia a mayor riesgo de enfermedad articular grave, a la presencia de manifestaciones extraarticulares y a un mayor grado de discapacidad. Este resultado representa una paradoja; nosotros inicialmente hipotetizamos que los niveles de Klotho podrían estar más bajos en los pacientes con AR, debido a que se ha reportado que Klotho actúa como una molécula antiinflamatoria^{131,132}. De hecho, Moreno et al¹³³ demostraron que el TNFα reducía la expresión de Klotho, a través de un mecanismo dependiente del NFκB, y que los

anticuerpos anti-TNF revertían esta situación. La correlación positiva entre niveles de Klotho e inflamación encontrada en nuestra cohorte sugiere que el incremento en los niveles séricos de Klotho podría ser precisamente una respuesta compensatoria al proceso inflamatorio. A este respecto, los niveles séricos de Klotho se han encontrado extremadamente altos en sujetos con inflamación relacionada con estrés, como son los fumadores, sujetos con privación del sueño y sujetos con alto estrés psicológico. Estas situaciones conllevan una elevación de los marcadores de inflamación¹³⁴⁻¹³⁶. Estas observaciones están en línea con nuestros resultados y soportan la hipótesis de que el incremento de Klotho es una respuesta compensatoria al estrés y que Klotho funciona como una molécula antiinflamatoria.

En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna correlación entre Klotho y PCR, VSG, duración de la AR o con el HAQ.

Klotho y riesgo cardiovascular

Estudios de la última década han puesto el foco sobre el papel de Klotho como agente cardioprotector; previene el efecto del envejecimiento sobre el corazón y reduce la carga de ECV^{126,137}. Las funciones biológicas de sKlotho son independientes de FGFR-1 e incluye la regulación de la síntesis de óxido nítrico endotelial, el mantenimiento de la integridad endotelial y la inhibición de la señal del factor de crecimiento $1^{69,138}$. Se ha visto que Klotho reduce la hipertrofia cardíaca producida por el estrés mediante la inhibición de los canales TRPC6 (*transient receptor potential canonical 6*) en los miocardiocitos¹³⁹. Lim et al¹⁴⁰ encontraron que la deficiencia de Klotho potenciaba el desarrollo de calcificación arterial en humanos. Además, se ha visto que Klotho reduce la apoptosis del miocardiocito inducida por isoproterenol, previene la hipertrofia ventricular izquierda en ratones con insuficiencia renal y bloquea la hipertrofia del miocardiocito en vitro^{141,142}.

Estudios recientes indican que Klotho está asociado con diferentes componentes del síndrome metabólico. En estudios experimentales, se ha comprobado que Klotho disminuye la disfunción endotelial, incrementa la producción de óxido nítrico y reduce la hipertensión arterial en modelos

animales con síndrome metabólico^{143,144}. Polimorfismos de Klotho se han asociado significativamente con el metabolismo de la glucosa en mujeres coreanas sanas¹⁴⁵. También se han descrito que variantes genéticas de Klotho se han asociado con resistencia a la insulina y con hipertrigliceridemia¹⁴⁶. Arking et al¹⁴⁷ observaron que una variante funcional del gen Klotho estaba asociado con un incremento de la tensión sistólica y un descenso de los niveles de HDL-c en 525 judíos.

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, no encontramos correlación entre los niveles de Klotho y los marcadores subrogados de ECV. Fue el caso de mSCORE, GIM o factores de riesgo tradicionales del síndrome metabólico como es el ser fumador, la HTA, el perímetro abdominal, el IMC, los niveles de glucosa o la dislipemia. Sin embargo, sí encontramos una correlación tendente a la significación con el índice tobillo-brazo, con un valor r de 0,24 y una p de 0,053, de tal manera que aquellos pacientes con niveles de Klotho menores tenían un índice tobillo-brazo más bajo.

Klotho y metabolismo óseo

Durante las pasadas dos décadas, hubo una considerable controversia sobre el papel de sKlotho en la regulación del metabolismo mineral. Se ha propuesto que sKlotho puede actuar de una manera independiente a FGF-23, actuando como una hormona que inhibe la señal de la insulina⁸⁴ y suprimiendo la secreción de PTH en la glándula parótida¹⁴⁸. Modelos alternativos de la función de sKlotho sobre el metabolismo mineral se han construido sobre la actividad enzimática que sKlotho presenta como glucuronidasa o sialidasa^{59, 149-151}, modulando de este modo la función y la presencia de glicoproteínas de membrana mediante la modificación de sus patrones de glicosilación.

mKlotho se une al FGFR-1¹⁵², convirtiéndose en un receptor específico para FGF-23 y de esta manera realizar su acción sobre el metabolismo mineral mediante la regulación en la excreción del calcio, potasio y fósforo.

En estudios experimentales¹⁵³, ratones carentes de la proteína Klotho presentaron una osteoporosis grave, disminución en el número de osteoblastos, en la actividad de la fosfatasa alcalina y en la formación de

hueso, con un porcentaje elevado de zonas no mineralizadas de hueso, tanto trabecular como cortical.

En relación al metabolismo fosfo-cálcico y a la masa ósea medida mediante densitometría, no encontramos correlación entre los niveles de Klotho y los niveles de fósforo sérico, calcio sérico, 25(OH)D, 1,25(OH₂)D₃, PTHi o con los valores densitométricos. Sin embargo, los pacientes con baja masa ósea según el T-Score (pacientes con osteoporosis y osteopenia) tenían unos niveles de Klotho más bajos ($4,66 \pm 1,23$ ng/ml) en comparación con los pacientes que presentaban una masa ósea normal ($4,70 \pm 1,06$ ng/ml), pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Estudios previos realizados, observaron que ratones carentes del gen Klotho desarrollaban osteoporosis¹⁵⁴. Maruyama et al¹⁵⁵ describieron que la falta de la proteína Klotho en ratones disminuía la diferenciación del osteoblasto e inhibía su acción, interfiriendo de esta manera en el metabolismo óseo. Nosotros no hemos encontrado correlación entre los niveles de Klotho sérico y la densidad mineral ósea, Chalhoub et al¹⁵⁶ no encontraron tampoco relación entre los niveles de Klotho sérico, la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura en una cohorte de pacientes ancianos. Una posible explicación a nuestra falta de asociación entre niveles de Klotho sérico y densidad mineral ósea podría ser que no hemos medido la forma de Klotho unido a transmembrana, la cual se piensa que es la que está involucrada en la regulación del metabolismo óseo, ya que es la que se une al FGF-23, permitiendo su acción.

Existen ciertas limitaciones en nuestro estudio que deben ser consideradas: este estudio es un estudio observacional transversal que refleja el estado de una población en un periodo de tiempo particular, este tipo de diseño no permite evaluar relaciones causa-efecto. En nuestro estudio hemos valorado la fracción soluble de Klotho, pero no hemos realizado test inmunohistoquímicos en los tejidos, por lo que no hemos podido medir el Klotho que se encuentra unido a su receptor en la membrana celular. Hemos seleccionado solamente mujeres porque la concentración de FGF-23 es diferente en función del sexo, el sexo femenino se asocia a concentraciones

FGF23 y su receptor Klotho en la AR

más altas de FGF-23¹⁵⁷ en condiciones basales, para evitar este problema, seleccionamos solamente mujeres en este estudio.

8. CONCLUSIONES

1. En pacientes con AR bien controlada se observa un moderado, aunque no significativo, ascenso de los niveles de FGF-23, que no se relaciona con los marcadores de actividad de la enfermedad.
2. En este grupo de pacientes no se aprecia relación entre los niveles de FGF-23 y de 25(OH)D ni 1,25(OH₂)D₃.
3. La asociación entre FGF-23 y niveles elevados de colesterol y LDL-c en las pacientes con AR sugiere la participación de la hormona en el incremento del riesgo cardiovascular de estos pacientes a través de alteraciones en el metabolismo lipídico.
4. La presencia de niveles más elevados de FGF-23 en las pacientes fumadoras pudiera ser otro mecanismo más que justifique los efectos nocivos del tabaco sobre el sistema cardiovascular.
5. En pacientes con AR moderadamente activa, no se observa relación entre los niveles de FGF-23 y diferentes métodos de detección de arteriosclerosis subclínica.
6. No encontramos diferencias significativas entre los niveles de FGF-23 de las pacientes con AR y baja masa ósea, en comparación con las pacientes con AR que tenían valores normales de masa ósea.
7. La presencia de niveles elevados de Klotho en nuestros pacientes con AR y su correlación con los marcadores de actividad y mal pronóstico de la enfermedad posiblemente responda a un proceso compensatorio debido a sus características antiinflamatorias.
8. La presencia de niveles de Klotho más bajos en pacientes con índice tobillo brazo menor sugiere un efecto protector de la molécula sobre arteriopatía periférica.
9. La presencia de niveles de Klotho ligeramente más bajos en pacientes con AR y osteoporosis u osteopenia puede ser otro novedoso factor que contribuya a explicar la menor masa ósea que se aprecia en estos pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Duró JC, Sanmartí R. Artritis reumatoide. En: Duró JC, editores. Reumatología Clínica. 2ª ed. España: Panamericana; 2017. p. 215-298.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9):1580-1588.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):960-977.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):964-975.
5. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):3-5.
6. Fonseca JE, Vieira-Sousa E, Taylor P. Rheumatoid Arthritis: treatment. En: Bijlsma J, Hachulla E, Da Silva JA, et al, editores. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases.* 2ed BMJ Editions. 2015. p. 265-277.
7. Buer JK. To stop the erosion of hope: the DMARD category and the place of semantics in modern rheumatology. *Inflammopharmacology.* 2017; 25(2):185-190.
8. Bykerk B. No immunosuppressive drugs. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME and Weisman MH, editores. *Rheumatology.* 6a ed. Philadelphia PA: Mosby Elsevier; 2015. p. 434-443.
9. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J of Rheum Dis.* 2016; 19(9): 844-851.

10. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(2): 325-331.
11. Charles-Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14(5):455-462.
12. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2):412-420.
13. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodríguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38(2):67-70.
14. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Costelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33(4):231-238.
15. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(2):115-117.
16. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Costelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003; 114(8):647-652.
17. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepe D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(1):31-35.
18. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(6): 407-413.

19. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(7):1219-1223.
20. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38(5):366-371.
21. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincon I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(5):1211-1220.
22. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(10):3045-3053.
23. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Maiques-Galan A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. Agreement between REGICOR and SCORE scales in identifying high cardiovascular risk in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(10):1042-1050.
24. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(11):2089-2094.
25. Agca R, Heslinga SC, Rollstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1):17-28.
26. Gomez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, Rueda-Gotor J, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(4):R91.

27. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:55.
28. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3):722-732.
29. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(5):R984-991.
30. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10):3296-3305.
31. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev.* 2005; 4(3):153-161.
32. Popa C, Netea MG, Radstake T, van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(2):303-305.
33. Popa C, Barrea P, Netea MG, Stalenhoef AF, van der Meer JW. Anti-TNF therapy and plasma HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis.* 2005; 182(2):375.
34. del Rincon I, Haas RW, Pogolian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(3):425-432.
35. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000; 27(3):630-637.
36. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to

- autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1):38-46.
37. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(6):374-377.
38. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, et al. Lipids and inflammation: Serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):184-188.
39. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26(8):1701-1704.
40. Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med.* 2002; 113(3):188-193.
41. Klareskog L, Hamsten A. Statins in rheumatoid arthritis—two birds with one stone?. *Lancet.* 2004; 363(9426):2011-2012.
42. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Bayturan O, Bayindir P, Taneli F, et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(11):2095-2101.
43. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363(9426):2015-2021.
44. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol.* 2001; 28(7):1511-1517.
45. Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(11):955-956.
46. Colglazier L, Wolfe F, Michaud K. Rheumatoid Arthritis (RA) Patients are Less Likely to be Treated with Prophylactic Aspirin Despite an Increased

- Risk of Myocardial Infarction. 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; Nov. 12-17, 2005; San Diego, CA. Abstract 1904.
47. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006; 151(1):185-191.
 48. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2004; 110(13):1774-1779.
 49. Vázquez-Del Mercado M, Muñoz-Valle JF, Santos A, Bernard-Medina AG, Martínez-Bonilla G, Paczka JA, et al. Evaluation of lipid profile, macular toxicity and clinical manifestations according to APO E genotype in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients treated with chloroquine. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31(1):32-37.
 50. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(7):1213-1218.
 51. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Med.* 2005; 3:17.
 52. del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12):3813-3822.
 53. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002; 359(9313):1173-1177.
 54. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2):421-433.
 55. Nolla JM. Osteoporosis y artritis. Las amistades peligrosas. *Reumatol Clin.* 2007; 3 (1):9-12.

56. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Forster R, Saini R, Hsieh JC, et al. The Role of Vitamin D in the FGF23, Klotho and Phosphate Bone-Kidney Endocrine Axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13(1): 57-69.
57. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF23 is a potent regulator of the vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(3): 429-435.
58. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007; 195(1): 125-131.
59. Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*. 2010; 24(9): 3438-3450.
60. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006; 444(7120): 770-774.
61. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/KLOTHO endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012; 92(1): 131-155.
62. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009; 119(19): 2545-2552.
63. Shibata K, Fujita SI, Morita H, Okamoto Y, Sohmiya K, Hoshiga M, et al. Association between Circulating Fibroblast Growth Factor 23, α -Klotho, and the Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Mass in Cardiology Inpatients. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73184.
64. Touchberry CD, Green TM, Tchikrizov V, Mannix JE, Mao TF, Carney BW, et al. FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac hypertrophy. *AmJ Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(8):E863-E873.
65. Kestenbaum B, Sachs MC, Hoofnagle AN, Siscovick DS, Ix JH, Robinson-Cohen C, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(3):409-17.

66. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Agarwal SK, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(3):e000936.
67. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997; 390(6655): 45-51.
68. Lindberg K, Olauson H, Amin R, Ponnusamy A, Goetz R, Taylor RF, et al. Arterial Klotho Expression and FGF23 Effects on Vascular Calcification and Function. *PLoS One.* 2013; 8(4):e60658.
69. Six I, Okazaki H, Gross P, Cagnard J, Boudot C, Maizel J, et al. Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. *PLoS One.* 2014; 9(4):e93423.
70. Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(9): 2228-2236.
71. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation.* 2012; 125(18):2243-2255.
72. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(8): 1613-1619.
73. Allard L, Demoncheaux N, Machuca-Gayet I, Georgess D, Coury-Lucas F, Jurdic P, et al. Biphasic Effects of Vitamin D and FGF23 on Human Osteoclast Biology. *Calcif Tissue Int.* 2015; 97(1):69-79.
74. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(6):939-948.
75. Lane NE, Parimi N, Corr M, Yao W, Cauley JA, Nielson CM, et al. Association of Serum Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and incident

- fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(11): 2325-2332.
76. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(11):1595-1601.
77. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 107(9):1303-1307.
78. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(1):8-17.
79. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(12):2737-2745.
80. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(1):125-132.
81. López-Mejías R, Castañeda S, Gonzalez-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(11):1013-1030.
82. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn.* 2008; 237(1):18-27.
83. Chen G, Liu Y, Goetz R, Fu L, Jayaraman S, Hu MC, et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature.* 2018; 553(7689):461-466.
84. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science.* 2005; 309(5742):1829-1833.

85. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011; 121(11):4393-4408.
86. Muñoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(7):1155-1162.
87. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest.* 2016; 126(3):962-974.
88. Fitzpatrick EA, Han X, Xiao Z, Quarles LD. Role of Fibroblast Growth Factor-23 in Innate Immune Responses. *Front Endocrinol.* 2018; 9:320.
89. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem.* 2003; 278(39):37419-37426.
90. Han X, Quarles LD. Multiple faces of fibroblastic growth factor-23. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 2016; 25(4):333-342.
91. Han X, Li L, Yang J, King G, Xiao Z, Quarles LD. Counter-regulatory paracrine actions of FGF-23 and 1,25(OH)₂ D in macrophages. *FEBS Lett* 2016; 590(1):53-67.
92. Ahmadi R, Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Mota A, Raeisi S, Bargahi N, et al. FGF-23, Klotho and Vitamin D Levels in Scleroderma. *Iran J Public Health.* 2017; 46(4):530-536.
93. El-Hodhod MA, Hamdy AM, Abbas AA, Moftah SG, Ramadan AA. Fibroblastic growth factor-23 contributes to diminished bone mineral density in childhood inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12:44.
94. Sato H, Kazama JJ, Murasawa A, Otani H, Abe A, Ito S, et al. Serum Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2016; 55(2): 121-126.
95. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol.* 2012; 188(5):2127-2135.

96. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(8): 1793-1803.
97. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine effects of FGF23 on the Heart. *Front Endocrinol.* 2018; 9:278.
98. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis.* 2009; 205(2): 385-390.
99. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10):3125-3131.
100. Morita H, Takeda Y, Fujita S, Okamoto Y, Sakane K, Teramoto K, et al. Gender specific association between serum fibroblast growth factor 23/alpha-klotho and coronary artery and aortic valve calcification. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(12):1338-1346.
101. Hu X, Ma X, Pan X, Hao Y, Luo Y, Lu Z, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with the presence of coronary artery disease and the number of stenotic vessels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015; 42(11):1152-1157.
102. Shah NH, Dong C, Elkind MS, Sacco RL, Mendez AJ, Hudson B, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid plaque presence and area: The northern Manhattan study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(9):2048-2053.
103. Andrukhoba O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6(6):744-759.
104. Vervloet MG, van Zuilen AD, Heijboer AC, Ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: an analysis of the MASTERPLAN cohort. *BMC Nephrol.* 2012; 13:20.
105. Haring R, Enserro D, Xanthakis V, Mitchell GF, Benjamin EJ, Hamburg NM, et al. Plasma Fibroblast Growth Factor 23: Clinical Correlates and

- Association With Cardiovascular Disease and Mortality in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7):e003486.
106. Mirza M, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Å Tivesten Å, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated With Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(1):219-27.
107. Montford JR, Chonchol M, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, et al. Low Body Mass Index and Dyslipidemia in Dialysis Patients linked to Elevated Plasma Fibroblast Growth Factor 23. *Am J Nephrol.* 2013; 37(3): 183-190.
108. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocr J.* 2008; 55(1): 23-31.
109. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:i61-64.
110. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. 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):2293-2299.
111. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DP. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(4):486-492.
112. Gerli R, Bartoloni BE, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(5):724-725.
113. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol.* 2004; 31(9):1746-1753.
114. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(9):1427-1435.

115. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(1):17-23.
116. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117(12): 4003-4008.
117. Ruppe MD, Jan de Beur SM. Disorder of phosphate homeostasis. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* American Society for Bone and Mineral Research; 2013. p. 601-12.
118. Bansal N, Katz R, de Boer IH, Kestenbaum B, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al. Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: The MESA study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4890-4898.
119. Jovanovich A, Bůžková P, Chonchol M, Robbins J, Fink HA, de Boer IH, et al. Fibroblast growth factor 23, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(8):3323-3331.
120. Marsell R, Mirza MA, Mallmin H, Karlsson M, Mellstrom D, Orwoll E, et al. Relation between fibroblast growth factor-23, body weight and bone mineral density in elderly men. *Osteoporos Int.* 2009; 20(7):1167-1173.
121. Lane NE, Parimi N, Corr M, Yao W, Cauley JA, Nielson CM, et al. Association of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and incident fractures in older men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(11):2325-2332.
122. Fernández-Real JM, Puig J, Serrano M, Sabater M, Rubió A, Moreno-Navarrete JM, et al. Iron and obesity status-associated insulin resistance influence circulating fibroblast-growth factor-23 concentrations. *PLoS One.* 2013; 8(3):e58961.
123. Imel EA, Liu Z, McQueen AK, Acton D, Acton A, Padgett LR, et al. Serum fibroblast growth factor 23, serum iron and bone mineral density in premenopausal women. *Bone.* 2016; 86:98-105.

124. Quarles LD. Fibroblast-growth factor 23 and α -Klotho co-dependent and independent functions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019; 28(1): 16-25.
125. Kuro-o. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(1): 27-44.
126. Dalton GD, Xie J, An SW, Huang CL. New insights into the mechanism of action of soluble Klotho. *Front Endocrinol*. 2017; 8:323.
127. Lim K, Groen A, Molostvov G, Lu T, Lilley KS, Snead D, et al. α -Klotho expression in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(10): E1308-1318.
128. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, Honjo H, Tsujikawa H, Yasui K, et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation*. 2004; 109(14): 1776-1782.
129. Hu MC, Shi M, Zhang J, Addo T, Cho HJ, Barker SL, et al. Renal production, uptake, and handling of circulation α -Klotho. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(1): 79-90.
130. Wang Q, Su W, Shen Z, Wang R. Correlation between soluble α -Klotho and renal function in patients with chronic kidney disease: a review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 9481475.
131. Nakanishi K, Nishida M, Harada M, Ohama T, Kawada N, Murakami M, et al. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2015; 5:14230.
132. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, et al. Klotho suppresses TNF- α induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation. *Endocrine*. 2009; 35(3):341-346.
133. Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Suárez-Alvarez B, Suárez-Alvarez B, Lopez-Larrea C, et al. The Inflammatory Cytokines TWEAK and TNF α Reduce Renal Klotho Expression through NF κ B. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(7): 1315-1325.

134. Verde Z, González-Moro JM, Chicharro LM, Reinoso-Barbero L, Bandrés F, Gómez-Gallego F, et al. A Paradox: α -Klotho Levels and Smoking Intensity. *Lung*. 2017; 195(1):53-57.
135. Pace TW, Mletzko TC, Alaqbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(9): 1630-1633.
136. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007; 30(9): 1145-1152.
137. Xie J, Cha SK, An SW, Kuro OM, Bimbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012; 3:1238.
138. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, Murakami M, Ishikawa K, Kimura T, et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca^{2+} channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(45):19308-19313.
139. Wu YL, Xie J, An SW, Oliver N, Barrezueta NX, Lin MH, et al. Inhibition of TRPC6 channels ameliorates renal fibrosis and contributes to renal protection by soluble klotho. *Kidney Int*. 2016; 91:830-841.
140. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012; 125(18):2243-2255.
141. Song S, Gao P, Xiao H, Xu Y, Si LY. Klotho suppresses cardiomyocyte apoptosis in mice with stress-induced cardiac injury via downregulation of endoplasmic reticulum stress. *Plos One*. 2013; 8(12):e82968.
142. Yang K, Wang C, Nie L, Zhao X, Gu J, Guan X, et al. Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(10):2436-2446.
143. Yamagishi T, Sato Y, Nakamura T, Takeda S, Kanai H, Sumino H, et al. Troglitazone improves endothelial function and augments renal klotho

- mRNA expression in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETE) rats with multiple atherogenic risk factors. *Hypertens Res.* 2001; 24:705-709.
144. Saito Y, Nakamura T, Ohyama Y, Suzuki T, Iida A, Shiraki-Iida T, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276:767-772.
145. Rhee EJ, Oh KW, Yun EJ, Jung CH, Lee WY, Kim SW, et al. Relationship between polymorphisms G395A in promoter and C1818T in exon 4 of the KLOTHO gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women. *J Endocrinol Investig.* 2006; 29:613-618.
146. Majumdar V, Christopher R. Association of exonic variants of Klotho with metabolic syndrome in Asian Indians. *Clin Chim Acta.* 2011; 412:1116-1121.
147. Arking DE, Atzmon G, Arking A, Barzilai N, Dietz HC. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ Res.* 2005; 96:412-418.
148. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science.* 2007; 316(5831):1615-1618.
149. Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund IN, Henrissat B, Fujimori T, et al. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem.* 2004; 279(11):9777-9784.
150. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science.* 2005; 310(5747):490-493.
151. Cha SK, Ortega B, Kurosu H, Rosenblatt KP, Kuro OM, Huang CL. Removal of sialic acid involving klotho causes cell surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(28):9805-9810.
152. Papagianni A. Fibroblast Growth Factor-23: A Novel Biomarker for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017; 38(2):19-27.

153. Lavi MV, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299(4):F882-F889.
154. Kuro-O M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15:437-41.
155. Maruyama N, Shibata Y, Mochizuki A, Yamada A, Maki K, Inoue T, et al. Bone micro-fragility caused by the mimetic aging processes in α -klotho deficient mice: in situ nanoindentation assessment of dilatational bands. *Biomaterials*. 2015; 47:62-71.
156. Chalhoub D, Marques E, Meirelles O, Semba R, Ferrucci L, Satterfield S, et al. Association of serum klotho with loss of bone mineral density and fracture risk in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64(12): e304-e308.
157. Ix JH, Chonchol M, Laughlin GA, Shlipak MG, Whooley MA. Relation of sex and estrogen therapy to serum fibroblast growth factor 23, serum phosphorus, and urine phosphorus: the Heart and Soul Study. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(5): 737-745.

10. ANEXOS

10.1. Anexo I: Abreviaturas

- ACPAs:** anticuerpos antipéptidos citrulinados
- ACR:** American College of Rheumatology
- AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos
- AR:** Artritis Reumatoide
- Anti-TNF:** Anti factor de necrosis tumoral
- Big-ET-1:** Big-endotelina-1
- CV:** Cardiovascular
- DAS:** Disease activity score
- DAS28:** Disease activity score 28
- DE:** Desviación estandar
- DM:** Diabetes Mellitus
- ECE:** Enzima convertidora de endotelinas
- ECV:** Enfermedad cardiovascular
- eGFR:** filtrado glomerular
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- ERC:** Enfermedad renal crónica
- ET-1:** Endotelina-1
- ETA:** Receptores de endotelinas tipo A
- ETB:** Receptores de endotelinas tipo B
- EULAR:** European League Against Rheumatism
- EV:** Endovenoso
- FAME:** Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
- FAMEb:** Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico
- FAMEs:** Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético
- FAMEsc:** Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético clásico
- FAMEsd:** Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético diana específico

FGF: Fibroblast growth factor
FGF23: Fibroblast growth factor 23
FGFR1: Fibroblast growth factor receptor 1
FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3
FGFR4: Fibroblast growth factor receptor 4
FR: Factor reumatoide
GIM: grosor íntima-media
HAQ: Health Assesment Questionnaire
HCQ: Hidroxicloroquina
HDL-colesterol: High density lipoprotein
HLA-DRB1: Antígeno leucocitario humano DRB1.
HTA: Hipertensión arterial
HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo
IAM: Infarto agudo de miocardio
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Ig: Inmunoglobulina
IL-1: Interleuquina 1
IL-1 β : Interleuquina 1 Beta
IL-6: Interleuquina 6
IMC: Índice de masa corporal
ITB: Índice tobillo-brazo
LDL-colesterol: Low density lipoprotein
mKlotho: Klotho unido a membrana
mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero
mSCORE: Índice de riesgo coronario
MTX: Metotrexato
NAD: Número de articulaciones dolorosas
NAT: Número de articulaciones tumefactas
NC-IUPHAR: Comité Farmacológico Internacional de Nomenclatura y Clasificación de Drogas
NYHA: New York Heart Association
PA: Presión arterial

- p-AKT:** Proteína serina-treonina cinasa
- PCR:** Proteína C reactiva
- p-ERK:** Pathway extracelular signal regulated kinases
- PEG:** Polietilengligol
- pro-BNP:** propéptido natriurético cerebral
- PTH:** Parathormona
- RCV:** Riesgo cardiovascular
- RM:** Resonancia magnética
- ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- RS3PE:** Sinovitis simétrica seronegativa remitente y edema
- Sc:** Subcutáneo
- sKlotho:** Klotho soluble
- SPSS:** Statistical Package for the Social Science
- TAD:** Tensión arterial diastólica
- TAM:** Tensión arterial media
- TAS:** Tensión arterial sistólica
- TCZ:** Tocilizumab
- TNF:** Factor de necrosis tumoral
- TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- TSS:** Índice Total Sharp Score
- VDR:** Vitamin D receptor
- VSG:** Velocidad de sedimentación globular
- 1,25(OH)₂ D₃:** 1,25-dihidroxi vitamina D
- 25(OH) D:** 25-hidroxi vitamina D

10.2. Anexo II: Resumen

Introducción: Los pacientes adultos con AR tienen aproximadamente 1,5 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular, incluso en ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos. El FGF-23 y su correceptor Klotho son nuevas moléculas que juegan un papel clave en las alteraciones del metabolismo mineral óseo, y se ha propuesto que pueden estar implicadas en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Objetivos: Comparar los niveles de Klotho y FGF-23 entre pacientes con AR y un grupo de control de sujetos sanos. Valorar la posible relación entre FGF-23 y su correceptor Klotho con diferentes características de la enfermedad y su papel potencial como marcador subrogado de enfermedad cardiovascular.

Métodos: Sesenta y tres pacientes con AR fueron reclutados en el Hospital Vega-Baja, Orihuela, desde Noviembre del 2016 a Mayo del 2018 y sesenta y cinco controles sanos de la misma edad y sexo fueron incluidos en el estudio. Los niveles de Klotho y FGF-23 fueron analizados mediante ELISA.

Resultados: Los pacientes con AR tenían niveles de Klotho más altos que el grupo control ($p < 0,0001$). Se encontró una asociación positiva con la presencia de anticuerpos anti-péptido citrulinado y factor reumatoide ($p < 0,05$). Los niveles séricos de Klotho en pacientes con AR fueron más elevados en aquellos que estaban en tratamiento con terapia biológica ($p = 0,008$). Sin embargo no encontramos asociación con el grosor íntima-media carotideo. Aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de FGF-23 en suero entre pacientes con AR y el grupo control ($p = 0,43$); los niveles de FGF-23 se asociaron positivamente con los de lipoproteínas de baja densidad ($p < 0,05$) y con el consumo de tabaco ($p = 0,008$) en pacientes con AR.

Conclusiones: El incremento de los niveles de Klotho en pacientes con AR, especialmente en aquellos que se encontraban en tratamiento con terapia biológica, podría indicar un potencial papel en la patogénesis de

la enfermedad. Aunque los niveles de FGF-23 se correlacionaron con las lipoproteínas de baja densidad, el eje FGF-23/Klotho no parece relacionarse con la arteriosclerosis subclínica en la AR.

Palabras clave: FGF-23, Klotho, Artritis Reumatoide, enfermedad cardiovascular.

10.4. Anexo IV: Índice de tablas y figuras

10.4.1. Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de la ACR/EULAR 2010 para la clasificación de AR.....	15
Tabla 2. Características de un FAME.....	19
Tabla 3. Clasificación de los FAMEsc y sus características principales.....	21
Tabla 4. Características diferenciales entre los FAMEb y los FAMEde.....	30
Tabla 5. Criterios de inclusión.....	52
Tabla 6. Criterios de exclusión.....	54
Tabla 7. Criterios de inclusión de los controles.....	54
Tabla 8. Características de los pacientes con artritis reumatoide y de los controles sanos.....	62
Tabla 9. Resultados de laboratorio de los pacientes con AR y los controles sanos.....	64
Tabla 10. Correlación entre Factor de Crecimiento Fibroblástico-23 y los parámetros a estudio en los pacientes con Artritis Reumatoide.....	67
Tabla 11. Correlación entre el Klotho y los parámetros a estudio en los pacientes con Artritis Reumatoide.....	69
Tabla 12. Correlación entre las características de la Artritis Reumatoide y los factores de riesgo cardiovascular.....	72

10.4.2. Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática de los factores relevantes en el desarrollo de la AR.....	9
Figura 2. Estirpes celulares y citoquinas implicadas en la destrucción ósea en la AR.....	11
Figura 3. Clasificación de los FAME.....	20
Figura 4. Estructura molecular de los diferentes fármacos biológicos anti-TNF.....	26

Figura 5. Mecanismos de acción de rituximab mediante los que produce la depleción de los linfocitos B.....	27
Figura 6. Mecanismo de acción de abatacept.....	28
Figura 7. Citoquinas que actúan a través de vía JAK-STAT.....	31
Figura 8. Mecanismo de acción de FGF23 y su correceptor Klotho.....	42
Figura 9. Concentraciones medias séricas de Klotho en pacientes con AR y en controles sanos.....	65
Figura 10. Concentraciones medias séricas de FGF-23 en pacientes con AR y en controles sanos.....	65

10.5. Anexo V: Artículo: FGF23-Klotho axis in patients with rheumatoid arthritis

Ver artículo completo en documento adjunto.

Cita bibliográfica: Alvarez-Cienfuegos A, Cantero-Nieto L, Garcia-Gomez JA, Robledo G, González-Gay MA, Ortego-Centeno N. FGF23-Klotho axis in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2019 Apr 16. [Epub ahead of print]. PMID: 31025926.

Received: 02/01/2019 - **Accepted:** 11/03/2019 - **In Press:** 16/04/2019.

Revista: Clinical and Experimental Rheumatology.

ISSN: 0392-856X.

Factor de Impacto: 3.238.

Cuartil: Q1.

SJR: 1.26.

H index: 87.

FGF23-Klotho axis in patients with rheumatoid arthritis

A. Alvarez-Cienfuegos¹, L. Cantero-Nieto², J.A. Garcia-Gomez³, G. Robledo⁴,
M.A. González-Gay⁵⁻⁷, N. Ortego-Centeno⁸⁻¹⁰

¹Department of Rheumatology, Hospital Vega-Baja, Alicante, ²Department of Emergency, Hospital Santa Ana, Granada, ³Infectious Diseases Unit, Hospital General de Elche, Alicante; ⁴Institute of Parasitology and Biomedicine López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada; ⁵Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Rheumatology Division, IDIVAL, Santander; ⁶School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain; ⁷Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁸Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital Universitario San Cecilio, Granada; ⁹School of Medicine, University of Granada, ¹⁰Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS, Granada, Spain.

Abstract

Objective

We aimed to compare serum Klotho and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels between rheumatoid arthritis (RA) patients and healthy controls. Possible association between FGF-23 and soluble Klotho with different characteristic of the disease as well as their potential role as surrogate markers of cardiovascular disease (CVD) were studied.

Methods

Sixty-three patients with RA recruited at Vega-Baja Hospital, Orihuela (Spain) from November 2016 to May 2018 and sixty-five age- and sex-matched healthy controls were included in this study. Serum Klotho and FGF-23 were analysed using ELISA.

Results

Patients had higher serum levels of Klotho than healthy controls ($p < 0.0001$). They were positively associated with the presence of anticitrullinated peptide antibody and rheumatic factor ($p < 0.05$). Klotho serum levels were higher in RA patients treated with biologic agents than in those undergoing conventional therapy ($p = 0.008$). However, no association with carotid intima media thickness was found. Although no significant differences in serum FGF-23 levels between patients and controls were found ($p = 0.43$), FGF-23 levels were positively associated with low-density lipoprotein (LDL-c) level ($p < 0.05$) and smoking ($p = 0.008$) in patients with RA.

Conclusion

The increased serum Klotho levels in RA patients, especially in those undergoing biologic therapy, may indicate a potential implication in the pathogenesis of the disease. Although levels of FGF-23 were related to LDL-c levels, the FGF-23-Klotho axis does not seem to be related to subclinical arteriosclerosis in RA.

Key words

FGF-23, Klotho, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease