

11247  
2e1  
41



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE  
LA NUTRICION "Salvador Zubirán"**

**OSTEOARTROSIS SECUNDARIA EN ARTRITIS  
REUMATOIDE EN REMISION**

**TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO**  
Que para obtener el título Universitario de:  
**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**  
p r e s e n t a

**Dra. Blanca Lilia Loya Merino**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**México, D. F. Diciembre de 1988**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

### HOJA

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>3</b>
<b>Métodos y Pacientes.....</b>	<b>4</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>5</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>17</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>26</b>

## INTRODUCCION

La osteoartritis (OA) es la enfermedad reumática más frecuente y antigua del ser humano que característicamente afecta las articulaciones interfalángicas de las manos. La primera descripción de tal alteración encontrada en la literatura médica, está en las memorias del Médico Inglés *William Heberden* (1), quién describió en esas articulaciones el crecimiento óseo nodal habitualmente indoloro no asociado a gota. Esos nódulos según apuntó *Heberden*, se desarrollan lentamente y con cierta predilección por las mujeres de edad media, con tendencia familiar y sin asociación frecuente a "artritis incapacitante". En 1884, *Bouchard* (1) describió nódulos semejantes en las articulaciones interfalángicas proximales (IFP), posteriormente múltiples autores han descrito la coexistencia osteoartrítica en ambos grupos de articulaciones (1).

En 1955, *Stecher* notó (2) que el 40% de los pacientes con nódulos de *Heberden* también tenían cambios degenerativos y sólo en raras ocasiones coexistían con alguna afección en las 2a., 3a., 4a. y 5a. articulaciones metacarpofalángicas (MCF). Desde entonces, la enseñanza clásica ha enfatizado la participación temprana en el 95% de las articulaciones MCF de los pacientes con artritis reumatoide (AR) y su rara afección en la OA (3).

Hasta la actualidad se ha considerado que el factor más importante para el desarrollo de la OA primaria es el daño al cartilago articular (4). Este proceso usualmente está acompañado de cambios periarticulares reactivos como la esclerosis subcondral y la formación de pseudoquistes y osteofitos (4). Por otro lado y de acuerdo a la Ley de *Wolff*, que postula que para minimizar la tensión y en respuesta a la carga aplicada sobre el hueso éste cambia su arquitectura externa e interna (5), los osteofitos serían entonces parte activa del proceso de remodelación. Esta remodelación o reorganización de la estructura ósea implica la eliminación de tejido en un punto y su formación en otro. Aunque el proceso histogenético del remodela-

miento óseo periarticular parece ser semejante al que ocurre en el hueso en general (5), en aquel es un poco más complejo ya que están involucrados tres compartimientos distintos como son el propio cartilago, la unión osteocondral y el hueso adyacente a la unión capsular. Los tres juntos actúan como un sistema que media y adapta la tensión mecánica aplicada.

Recientemente *Ehrlich* propuso que la osteoartritis pueda ser parte de la historia natural de las diferentes artritis inflamatorias que al dañar al cartilago y después de cesar la actividad inflamatoria, estimula los mecanismos normales de reparación (6). Con estas hipótesis, seleccionamos un grupo de pacientes con artritis reumatoide cuya enfermedad se encontraba en remisión clínica, para valorar si las articulaciones comunmente afectadas en la AR y raramente en la OA primaria desarrollan osteoartritis condrogénica post-inflamatoria.

**OBJETIVO**

**ESTUDIAR LA FASE DE REPARACION POST-IFLAMATORIA  
EN LAS RADIOGRAFÍAS DE PACIENTES  
CON ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISION**

## MÉTODOS Y PACIENTES

Revisamos el expediente clínico y radiológico de pacientes con AR que acuden a la consulta externa de Reumatología y que reunieran los siguientes criterios de inclusión:

**Criterios de inclusión.**- 1°. Remisión clínica de 2 o más años de duración inducida por medicamentos y de acuerdo a los criterios de remisión clínica propuestos por la *American Rheumatism Association* (7). 2°. Por lo menos 2 juegos completos de radiografías de manos (PA y oblicua) por cada paciente obtenidas tanto durante la actividad como durante la remisión clínica con la calidad técnica suficiente que permitieran su interpretación. Como grupo control comparativo se incluyeron pacientes con osteoartritis primaria.

**Evaluación radiográfica.**- Las radiografías fueron evaluadas por dos observadores ( $R^2=0.90$ ), quienes desconocían el diagnóstico, estado clínico y la fecha de la obtención de la placa. Para la recolección de los datos utilizamos el método de *Sharp* y colaboradores (8) modificado por nosotros para incluir las articulaciones IFD y la valoración de los osteofitos. Las radiografías de cada paciente fueron interpretadas en pares y en forma aleatoria con la ayuda de una forma de evaluación. Utilizamos también una lupa para lecturas más precisas en sitios difíciles de evaluar. Después de cada sesión de aproximadamente 2 horas de duración, revisamos las formas de evaluación y aclaramos las diferencias hasta llegar a un consenso. La evaluación radiográfica incluyó 8 articulaciones IFD y 8 MCF por cada par de radiografías; incluimos también ambas apófisis estiloides del cúbito. A cada articulación se le valoró individualmente la presencia de erosiones y/o de osteofitos de acuerdo al siguiente sistema de graduación: 0=normal, 1=dudoso, 2=mínimo, 3=moderado y 4=grave (9). Se requirió de un grado de 2 o más para considerar presente a cada alteración. Así, 8 fue el grado máximo por juego de radiografías y para cada variable.

Las articulaciones IFs y carpometacarpianas de los dedos pulgares fueron eliminadas de nuestro análisis por ser sitios habituales de afección en la OA primaria (3).

### ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico para la comparación de grupos fue hecho con la prueba T. de *Student* de doble cola (pareada y no pareada) o mediante el coeficiente de correlación de *Pearson* según el caso.

### RESULTADOS

**Hallazgos clínicos.**- Encontramos en la consulta externa de Reumatología 100 pacientes con AR en remisión (7) de los cuales identificamos a 38 (32 mujeres) que reunieron los criterios de inclusión enunciados en la sección de pacientes y métodos además de 12 pacientes con osteoartritis primaria. Las características demográficas de los pacientes con AR incluidos al entrar al estudio se encuentran en la Tabla 1, ésta muestra que la mediana de la edad de los pacientes fue de 36 años (12-71a) y una mediana del tiempo de duración de la enfermedad de 13 años (3-43a). El período de remisión clínica fue de 2.5 años (2-16a). En la misma Tabla se encuentran los datos demográficos de los pacientes con OA primaria. Otros datos no mostrados, señalaron que no hubo diferencia significativa en otras variables analizadas en el grupo total de pacientes como fueron título de factor reumatoide, agente modificador de la enfermedad ni manifestaciones clínicas extra-articulares.

**Hallazgos radiológicos.**- Del grupo de pacientes con AR leímos 204 placas, (102 PA y 102 oblicuas), las cuales como lo muestra la Tabla 2, 3 juegos de placas pertenecieron como promedio a cada paciente con extremos de 2 a 6. La mediana entre la primera y la última placa fue de 3 años (1-20a), la mediana de la edad al momento de la 2a. placa fue de 48 años (19-79a). La aparición de osteofitos en las articulaciones MCF en las placas obtenidas durante la remisión clínica, separó nuestro grupo de pacientes con AR en dos grupos. 21 pacientes (Grupo I) desarrollaron un promedio de 3 osteofitos (1-8) en las articulaciones MCF cuando en-



traron en remisión. Este resultado es significativamente diferente cuando se compara con las placas tomadas durante la actividad ( $p < 0.0005$ ) y (por definición) con las radiografías obtenidas durante la remisión de los 17 pacientes que no desarrollaron osteofitos en las MCF (Grupo II). En la Figura 1 se muestra la ubicación topográfica de los osteofitos en las articulaciones MCF. Como puede verse, la mayoría de los osteofitos se distribuyeron simétricamente en la 3a. articulación MCF, seguida por la 2a., 4a. y 5a. Aproximadamente el 50% de los osteofitos se encontraron en el lado falangiano de la articulación. Tres pacientes desarrollaron osteofitos en sitios de erosiones marginales preexistentes, la Figura 2 muestra una radiografía que ejemplifica este hallazgo.

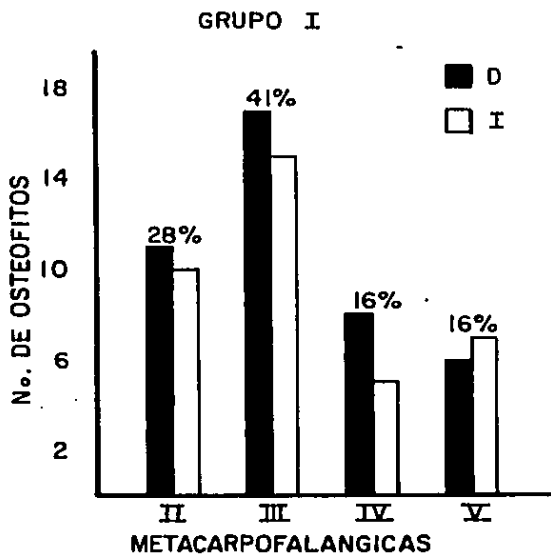
Aunque identificamos primordialmente dos formas de osteofitos, Figura 3 (OF en pico) y Figura 4 (OF en gancho), en la mayoría de nuestros pacientes encontramos también pequeños crecimientos marginales de 1 a 3 mm localizados tanto en las falanges como en los huesos metacarpienos. Ya que 7 pacientes del Grupo I desarrollaron AR sobre OA primaria pues les identificamos al mismo tiempo osteofitos en las MCF y en la IFD, fue de interés el analizar si el desarrollo de osteofitos en las MCF podría correlacionar con la presencia de éstos en las IFD. En la Figura 5 se despliega el resultado de éste análisis que muestra claramente que la aparición de osteofitos en las articulaciones MCF fue independiente de su desarrollo en las IFD ( $R^2 = 0.014$ ). Nueve pacientes del Grupo I desarrollaron un interesante remodelamiento óseo en las apófisis estiloides del cúbito, a este signo radiográfico no descrito con anterioridad le hemos llamado "mega-estiloides" (Figura 6). El remodelamiento óseo algunas veces también adquirió la apariencia de imagen "en serpiente" alrededor de la cabeza del cúbito (Figura 7). Como lo han informado otros autores (8), nuestra concordancia interobservadores con respecto a la estimación de la osteopenia y del espacio articular fue pobre (datos no mostrados) por lo que esas variables fueron excluidas de nuestro análisis.

**TABLA 2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON AR EN REMISION**

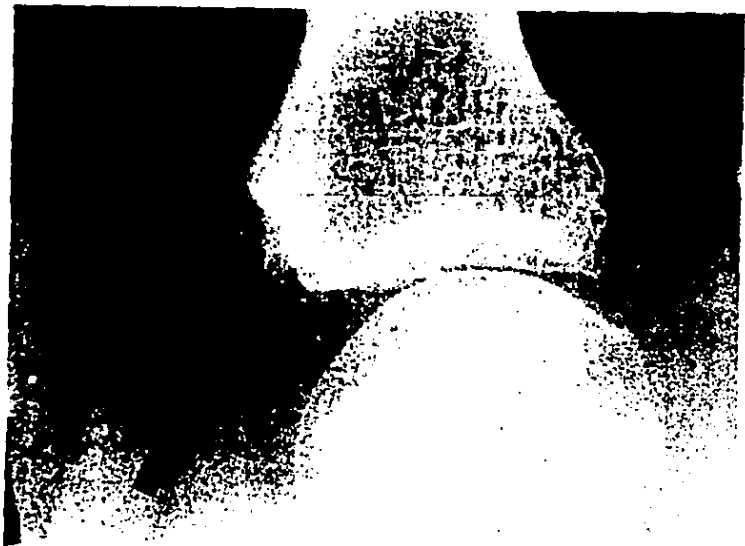
	OSTEOFITOS (MCF)	
	SI	NO
PACIENTES (n)	21	17
EDAD (años)	36 (15-71)	35 (18-47)
SEXO (F/M)	17/4	15/2
DURACION DE LA ENFERMEDAD (años)	13 (3-43)	11 (3-32)
TIEMPO EN REMISION (años)	2.5 (2-16)	3 (2-10)

**TABLA 3. DATOS RADIOLOGICOS DE PACIENTES CON AR EN REMISION**

	OSTEOFITOS (MCF)	
	SI	NO
PLACAS (n/pt)	3 (2-6)	3 (2-6)
INTERVALO ENTRE PLACAS (años)	4 (1-7)	4 (1-20)
OSTEOFITOS (n)	3 (1-8)	0



**Figura 1.** Distribución topográfica de los osteofitos en las articulaciones metacarpofalángicas. D=Derechas. I= Izquierdas.



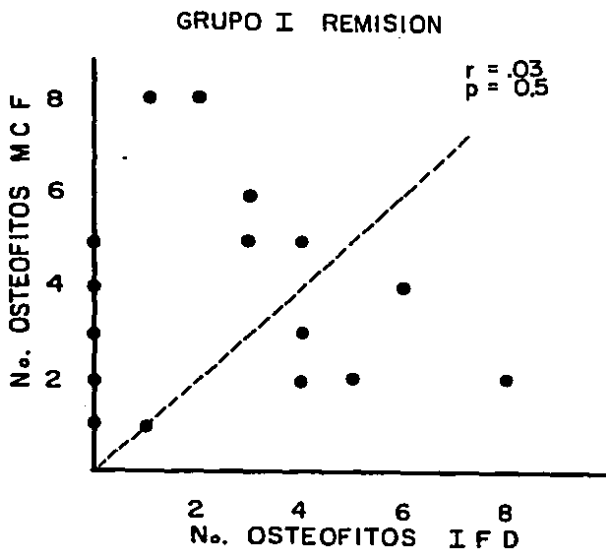
**Figura 2.** Osteofito en forma de pico en sitio de erosión previa (flecha). Nótese también un osteofito en el lado opuesto.



*Figura 3. Osteofito en forma de pico.*



*Figura 4.* Osteolitos en forma de gancho.



**Figura 5.** Correlación entre la presencia de osteofitos en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y osteofitos en las articulaciones interfalángicas distales (IFD). La línea punteada muestra solamente lo que sería la distribución ideal.





*Figura 6. Mega-apófisis estiloides.*



*Figura 7.* Remodelamiento en forma de "serpentina" en la cabeza del cúbito.

## DISCUSION

La OA y la AR son enfermedades que afectan frecuentemente las articulaciones de las manos, cada una de ellas tiene un patrón topográfico característico (10). La OA involucra primordialmente las articulaciones IFD, siendo la afección en las MCF en menor grado, sus signos radiológicos clásicos son el aumento en la densidad ósea subcondral, disminución irregular del espacio articular y una marcada tendencia a la formación de osteofitos (3,4,10,11). La AR por otro lado, daña principalmente las articulaciones MCF e IFP afectando sólo ocasionalmente las IFD (3,12). Las alteraciones más tempranas y frecuentes se encuentran en la 2a. y 3a. MCF y en la 3a. IFP (3,12). A diferencia de la OA, la AR se acompaña de osteopenia yuxta-articular, disminución regular del espacio articular además de erosiones centrales y marginales (3,12).

Recientemente *Ehrlich* propuso que cualquier artritis inflamatoria puede inducir secundariamente OA al ceder la actividad y por lo tanto esta enfermedad podría ser parte de la historia natural de las artritis inflamatorias (6). En este trabajo evaluamos las radiografías de manos de pacientes con AR obtenidas en las fases de actividad y de remisión clínica para comprobar esta hipótesis y como un intento para desarrollar un modelo radiográfico en el estudio de la fase reparadora post-inflamatoria. Utilizamos para ello un sistema cuantitativo de puntuación previamente publicado (8) y encontramos que aproximadamente el 55% de nuestros pacientes con AR desarrollaron osteofitos en las articulaciones MCF por lo menos 2 años después de lograda la inactivación clínica con medicamentos inductores de remisión (13). Es importante anotar aquí que esos osteofitos no se encontraron en las placas obtenidas durante la actividad clínica de la enfermedad. Otras enfermedades que afectan las articulaciones MCF también presentan éste signo radiológico. *Bywaters* describió en 1950 (14) que la artritis de Jaccoud cursa con ganchos óseos secundarios a erosiones sobre la superficie radial de la cabeza de los metacarpianos. *Schumacher*

(15) informó que la artropatía asociada a la hemocromatosis tiene cambios degenerativos en la 2a. y 3a. MCF como son disminución del espacio articular, irregularidad de la corteza subcondral además de la presencia de osteofitos prominentes en forma de gancho en la cabeza de los metacarpianos. Revisiones posteriores han confirmado estos hallazgos (16-17).

La presencia de osteofitos en las articulaciones MCF en asociación con nódulos de *Heberden* también ha sido descrita en pacientes con OA primaria (21). En nuestro estudio sin embargo los osteofitos en las articulaciones MCF no parecieron depender de su localización en las IFD (Figura 5).

Entre los diferentes mecanismos etiopatogénicos propuestos en la formación de los osteofitos están la respuesta a una sinovial inflamada, estiramiento de la membrana sinovial, hiperplasia vascular e inestabilidad mecánica (22). Disecciones post-mortem de las articulaciones MCF han mostrado adherencias de las fibras distales cubitales y dorsales de los músculos interóseos palmares a la porción proximal de la cápsula adyacente a los ligamentos colaterales (23). La inserción de la cápsula en este punto corresponde precisamente al área en donde se han observado los osteofitos en forma de gancho. La tensión sobre los ligamentos y la cápsula causados por la contracción de los interóseos, podría entonces explicar la dirección centripeta de esa forma tan peculiar de los osteofitos. A diferencia de lo que ocurre en la OA primaria donde los osteofitos en las articulaciones IFD parecen ser puramente de naturaleza reactiva, los ganchos encontrados en nuestros pacientes con AR en remisión en las articulaciones MCF, probablemente representen un mecanismo semejante al descrito para la artropatía de *Jaccoud* (24) y la artropatía deformante del lupus eritematoso generalizado (25), en donde la desviación cubital y la subluxación de las falanges proximales están asociadas a la formación de osteofitos por pulsión. Los tres pacientes que en nuestro estudio desarrollaron osteofitos en las MCF en sitios en los que previamente tenían erosiones marginales, sugiere por otro lado que los

mecanismos patogénicos en este tipo de osteofitosis pudiera ser similar al de la OA primaria en esas mismas articulaciones (22).

La eficacia de las diferentes pruebas clínicas utilizadas para la evaluación de la respuesta terapéutica en la AR ha sido difícil de interpretar debido quizá a la naturaleza subjetiva y heterogénea de algunas de las manifestaciones clínicas (26-28). Las pruebas de laboratorio aunque objetivas reflejan sólo la respuesta inflamatoria e inmunológica del huésped al daño y no miden directamente el proceso de la enfermedad, por estos motivos, la valoración radiológica ha sido generalmente considerada desde los estudios británicos (29-31), como un método estándar y útil para probar la efectividad de los medicamentos en la AR. A este respecto, la mayoría de esos estudios han utilizado la progresión radiológica de las lesiones para valorar la respuesta a los diferentes medicamentos utilizados en la inducción de remisión en la AR, quizá por los problemas inherentes a este tipo de estudios como la heterogeneidad de los pacientes estudiados, éstos también han dado resultados contradictorios (26,31-35). Por ejemplo, *Scott* y colaboradores (26) en un análisis prospectivo estudiaron pacientes con artritis reumatoide dividido en dos grupos uno seguido durante un año y otro durante diez años. Después de que los pacientes fueron tratados con diversos medicamentos de segunda línea los resultados mostraron que en el estudio a corto plazo, 57 pacientes tuvieron progresión radiológica de la enfermedad estudiada por el índice de *Larsen*. Contrastando con esto, la mayoría de estos pacientes mejoraron clínicamente y con respecto a la VSG y las cifras de hemoglobina. En el estudio a largo plazo también hubo una divergencia entre los exámenes de laboratorio y los cambios vistos en las radiografías; estas mostraron una reducción en el índice de progresión radiológica estudiadas con el método modificado por *Steinbroker* (26). En este estudio se enfatiza claramente el punto que arriba hemos tocado, y es el que se refiere a la heterogeneidad de los pacientes estudiados. En la primera parte de ese estudio por ejemplo, los pacientes con AR

tenían 6 años de haber iniciado su enfermedad, el tratamiento que recibieron no fue protocolizado y la duración del mismo fue muy variable. En el estudio a 10 años la duración de la enfermedad al inicio del análisis, fue de 5.2 años con unos extremos entre 0.5 y 15 años. En el mismo año, *Pullar* y cols (33) estudiaron 67 pacientes con AR activa en tratamiento con oro, penicilamina, levamisol y 10 pacientes sin tratamiento que habían rehusado tomarlos. Estos pacientes fueron seguidos clínica y radiológicamente durante dos años. El tiempo medio de duración de la enfermedad fue de 1 a 26 años. A los pacientes se les obtuvieron radiografías al inicio y al final del estudio y se utilizó el método de *Sharp* para su evaluación. Los pacientes con oro y penicilamina mejoraron en su VSG y en las cifras de hemoglobina lo cual no fue encontrado en los pacientes controles ni en aquellos tratados con levamisol. Aunque hubo una tendencia hacia la detención en la progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes tratados con oro y penicilamina, el índice radiográfico en los 4 grupos mostró deterioro significativo. Los autores de este artículo comentan que es posible que la causa más obvia en la falla del tratamiento sea por que los medicamentos utilizados no tengan utilidad para detener el curso de la enfermedad. Otro problema encontrado frecuentemente en estos estudios es el número de pacientes que se necesitarían para mostrar cambios radiológicos significativos. Por ejemplo, se requerirían 120 pacientes en tratamiento con oro durante dos años y 161 con penicilamina para mostrar cambios significativos entre el grupo control y los pacientes tratados; si se calcula que el índice de deserción es de alrededor de 2 pacientes por mes, se necesitarían 3 ó 4 veces más el número de pacientes anotados para que los resultados alcanzaran valor estadístico significativo y de esa manera evitar el error tipo  $\beta$  (33). A este respecto nuestro estudio mostró, como comentamos abajo, que los criterios de inclusión que utilizamos, particularmente el que se refiere al tiempo de remisión sea una solución alternativa. El que el 55% de nuestros pacientes con AR hayan desarrollado osteofitos en las articulaciones

MCF cuando entraron en remisión, parecería a primera vista una cifra alta, pero creemos que la búsqueda orientada y sistemática de ellos además de los criterios rigurosos que empleamos en la selección de los pacientes estudiados contribuyeron a la obtención de ese porcentaje. Por eso creemos que la aparición de osteofitos en las articulaciones MCF al igual que la mega-apófisis estiloides y la imagen en serpiente pericapital del cúbito pueden ser utilizados como signos radiológicos veraces de remisión en artritis reumatoide. Hasta donde sabemos esta es la primera vez que se describen tales hallazgos.

Como se discutió arriba (31-35) otros autores ya han enfatizado la pobre o nula correlación que existe entre la mejoría de los parámetros de laboratorio (disminución de la velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva y recuperación de la anemia) con la progresión radiológica de las lesiones. En nuestro estudio corroboramos indirectamente esos hallazgos ya que no encontramos diferencia significativa entre los pacientes del Grupo I con los del Grupo II por lo que respecta a los datos de laboratorio mencionados. Es posible pues que la normalización de las pruebas de laboratorio, la remisión clínica y la remisión radiológica como aquí la definimos, sean el resultado de diferentes mecanismos patogénicos.

El equilibrio entre la resorción osteoclástica y la formación osteoblástica (36-37) en el proceso de remodelamiento y mantenimiento de la arquitectura ósea, es un concepto que actualmente se entiende como una regulación local en donde la matriz extracelular y los factores de crecimiento protéicos y no protéicos derivados del propio hueso tienen gran importancia (37). El control del metabolismo óseo es también el resultado de la interacción concertada de otros factores como vitamina D, hormona de crecimiento, glucocorticoides, insulina y prostaglandinas (37). Estas últimas en particular se piensa que sean las responsables de la osteopenia yuxta-articular ampliamente reconocida en las artropatías inflamatorias (38).

Aunque el papel fisiológico de los derivados del ácido araquidónico en la regulación del crecimiento y remodelación ósea aún no está bien establecido, hay algunos experimentos *in vitro* que han demostrado que estos compuestos pueden tener función local reguladora en el metabolismo del hueso (39). Se sabe por ejemplo, que hay varios factores que inducen la síntesis de PGE<sub>2</sub> y prostaciclina en hueso fetal de pollo en cultivo y en células derivadas de osteosarcoma humano (40-41). Los estudios que han analizado los efectos de las prostaglandinas (PG) sobre la síntesis de colágena *in vitro* por osteoblastos, han revelado resultados pleiotrópicos, por un lado, las prostaglandinas, informaron *Raisz y Kream* (39), estimulan la incorporación de prolina a proteínas colagénicas y por el otro y dependiendo de las dosis utilizadas, los mismos autores encontraron inhibición de la producción de matriz extracelular en respuesta a ellas (41). Es posible que la producción autocrina de prostaglandinas sea cuando menos parcialmente la responsable de la disparidad de estos resultados, esto está apoyado en algunos experimentos que han demostrado que el tratamiento de los mismos cultivos con inhibidores de la ciclooxigenasa causa además de la inhibición de la síntesis de PG, una disminución en la formación de DNA y colágena inducidos por cortisol (41).

Los mecanismos de destrucción tisular en la artritis reumatoide han sido estudiados ampliamente. A través de los últimos años, la interleuquina-1 (IL-1) ha sido aceptada como uno de los principales mediadores de la destrucción tisular de la AR (42). Varias actividades biológicas de la IL-1 apoyan esta idea, la IL-1 está presente en el líquido sinovial de las articulaciones artríticas (43) sintetizada por la misma membrana sinovial (41), la IL-1 estimula la síntesis de enzimas colagenolíticas por fibroblastos de membrana sinovial (44), la IL-1 también es un potente mediador de la reabsorción ósea cuando se estimulan cultivos de cráneo de ratón neonato *in vitro*, este efecto puede ser directo (44) o a través de la estimulación de la síntesis de PG particularmente las de la serie E<sub>2</sub> (45-46). Otros estudios recien-



tes han demostrado la capacidad artritogénica de la IL-1 en un modelo experimental (47).

La síntesis local de IL-1 por la membrana sinovial y sus efectos sobre el metabolismo del cartilago también tienen especial relevancia en los mecanismos de destrucción tisular en la AR y quizá en los procesos de reparación post-inflamatoria. Towle y colaboradores (48) han estudiado *in vitro* el efecto de un factor producido por medio condicionado por sinovial que estimula la síntesis y secreción de enzimas proteolíticas por condrocitos humanos en cultivo. Una de esas proteasas ha sido purificada y se ha demostrado su capacidad para digerir proteoglicanos y otras proteínas (48). Una propiedad biológica característica de esta enzima también es su capacidad para activar la colagenasa (48). La IL-1 es uno de los factores responsables de la estimulación de la síntesis y secreción de esta enzima (48). Otros autores han encontrado que la IL-1 estimula también la síntesis de DNA y de proteínas colagénicas y no colagénicas y de proteoglicanos por condrocitos humanos en cultivo (49).

De lo anteriormente expuesto podemos proponer el siguiente mecanismo de formación de osteofitos post-inflamatorios en pacientes con AR en remisión: Ya mencionamos que la respuesta a una sinovial inflamada, el estramamiento de la membrana sinovial y la pulsión tendinosa son algunos de los factores que contribuyen a que la neoformación ósea por remodelación adopte la forma de osteofitos en gancho. Es posible que al cesar la actividad inflamatoria intra-articular y al obtener una verdadera remisión bioquímica, esto sea suficiente estímulo para la síntesis local de factores de crecimiento óseos como son factor activador de osteoblastos, factores de crecimiento derivados de hueso y de prostaglandinas. No descartamos que al cesar la actividad colagenolítica inducida por IL-1, aquella por sí misma sea otro factor en la inducción de remodelación ósea y cartilaginosa al entrar en juego los factores de crecimiento locales atrapados en la matriz extracelular y que éstos a su

vez estimulen el crecimiento y la diferenciación osteoblástica con depósito ulterior de material osteoide. Es pues factible que en nuestros pacientes con AR al entrar en remisión inducida por medicamentos, la remodelación en forma de osteofitos, meaga-apófisis estiloides e imagen en serpiente sea independiente de los medicamentos administrados y más bien parecería ser reflejo de la respuesta reparadora normal (50).

## CONCLUSIONES

- 1.- El 55% de nuestros pacientes con AR desarrollaron una mediana de tres osteofitos (en forma de gancho o pico) en las articulaciones MCF al entrar en remisión clínica.
- 2.- La presencia de los osteofitos en las articulaciones MCF fue independiente de su aparición en las articulaciones IFD.
- 3.- Las erosiones marginales no siempre precedieron el desarrollo de osteofitos.
- 4.- El desarrollo de osteofitos en las MCF no dependió de la edad, duración de la enfermedad, medicamentos inductores de remisión ni factor reumatoide.
- 5.- La aparición de osteofitos en forma de gancho en las articulaciones MCF y el remodelamiento óseo de la apófisis estiloides pueden ser signos radiológicos de remisión en AR.
- 6.- Nuestro estudio sugiere que la fase reparadora de la inflamación induce y mantiene el desarrollo de osteoartritis secundaria en articulaciones raramente afectadas en la OA primaria.
- 7.- Nuestro estudio también apoya la idea de la existencia de diferentes mecanismos patogénicos en la inducción de osteofitos.

## REFERENCIAS

- 1.- Swanson A and Swanson G de Groot: Osteoarthritis in the hand. *Clin Rheum Dis* 11:393-420, 1985
- 2.- Stecher RM: Heberden's nodes: A clinical description of osteoarthritis of the finger joints. *Ann Rheum Dis* 14:1-10, 1955
- 3.- Resnick D and Niwayama T: Diagnosis of bone and joint disorders. Degenerative Diseases. *Saunders Co editors*. 2nd edition, 1988
- 4.- Cooke TA: Pathogenetic mechanisms in polyarticular osteoarthritis. *Clin Rheum Dis* 11:203-238, 1985
- 5.- Sokoloff L: Osteoarthritis as a remodeling process. *J Rheumatol* 14:7-10, 1987
- 6.- Ehrlich GE: Osteoarthritis before, during and after rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 11: 123-124, 1982
- 7.- Pinals RS, Masi TA and Larsen RA: Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24:1308-1315, 1981
- 8.- Sharp JT, Lidsky MD and Collins LC et al: Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 14:706-820, 1971
- 9.- Dictionary of the Rheumatic Diseases. Scoring of radiographic findings. pp 92-94. Volume II. Diagnostic testing. American Rheumatism Association. *Contact Associates International Ltd. New York, NY., 1985*
- 10.- Dray GJ and Jablon M: Clinical and radiological features of primary osteoarthritis of the hand. *Hand Clinics* 3:351-367, 1987
- 11.- Martel W, Snarr JW and Horn JR: The metacarpophalangeal joints in interphalangeal osteoarthritis. *Radiology* 108: 1-7, 1973
- 12.- Martel W, Hayes JT and Duff IF: The pattern of bone erosion in the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Radiology* 84: 204-214, 1965.

- 13.-Lipsky PE: Remission-inducing therapy in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 31:40-49, 1983
- 14.-Bywaters EGL: The relation between heart and joint disease including "rheumatoid heart disease" and chronic post-rheumatic arthritis (type Jaccoud). *Brit Heart J* 12:101, 1950
- 15.-Schumacher RH: Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum* 7:41-50, 1964
- 16.-Gordon AD and Litle HA: The arthropathy of hemochromatosis without hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 16:305-312, 1973
- 17.-Hirsh JH, Kiellen CH and Troupin RH: The arthropathy of hemochromatosis. *Radiology* 118:591-596, 1976
- 18.-Doherty M, Watt I and Deeppe P: Influence of primary generalised osteoarthritis on development of secondary osteoarthritis. *Lancet* 2: 8-11, 1983
- 19.-Resnick D, Shaul S, and Robins J: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: extraspinal manifestations of Forestier's disease. *Radiology* 115:513-524, 1975
- 20.-Williams WV, Cope R, Gaunt WD, Adelstein EH, Hoyt TS, Singh A, Pressly TA, English R, Shumacher HR, Jr and Walker SE: Metacarpophalangeal arthropathy associated with manual labor (Missouri metacarpal syndrome). Clinical, radiographic, and pathologic characteristics of an unusual degenerative process. *Arthritis Rheum* 30: 1362-1371, 1987
- 21.-Swezey RL, Peter JB and Evans PL: Osteoarthritis of the metacarpophalangeal joint: Hook-like osteophytes. *Arthritis Rheum.* 12:405-410, 1969
- 22.-Moskowitz RW and Golberg VM: Osteophyte evolution: Studies in a experimental partial meniscectomy model. *J Rheumatol* 14:116-118, 1987
- 23.-Kelgreen JH and Moore R: Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Brit Med J* 1:4751, 1952
- 24.-Zvaifler N: Chronic post-rheumatic fever (Jaccoud's) arthritis. *N Engl J Med* 267:10, 1962

- 25.-Alarcón-Segovia D, Mendoza-Abud C et al: Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 15:65-69, 1988
- 26.-Scott DL, Grindulis KA et al: Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 43:8-17, 1984
- 27.-Dixon JS, Pickup ME et al: Discriminatory indices of response of patients with rheumatoid arthritis treated with D-Penicillamine. *Ann Rheum Dis* 39:301-311, 1980
- 28.-Sharp JT, Lipsky MD and Duffy J: Clinical responses during gold therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 25:540-549, 1982
- 29.-Empire Rheumatism Council. Multi-center controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 16:277-289, 1957
- 30.-Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicenter controlled trial. *Ann Rheum Dis* 20:315-333, 1961
- 31.-Medical Research Council and Nuffield Foundation. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesic in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 19: 331-337, 1960
- 32.-Hansen TM, Dickmeiss E et al: Combination of methylprednisolone pulse therapy and remission inducing drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 46:290-295, 1987
- 33.-Pullar T, Hunter JA and Copell HA: Does second-line therapy affect the radiological progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 43:18-23, 1984
- 34.-Vignon E, Arlot M, Hartmann D, Moyen B and Ville G: Hypertrophic repair of articular cartilage in experimental osteoarthroses. *Ann Rheum Dis* 42: 82-88, 1983
- 35.-Larsen A and Thoen J: Hand radiographic of 200 patients with rheumatoid arthritis. Repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 16:395-401, 1987

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 36.-Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrazi MD et al. Growth bone factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-sepharose. *J Biol Chem* 261:12665-12674, 1986
- 37.-Raisz LG and Kream BE: Regulation of bone formation (First of two parts). *N Engl J Med* 309:29-35, 1983
- 38.-Williams RC Jr and McCarty DJ. Clinical picture of rheumatoid arthritis. Chapter 38, in Arthritis and allied conditions. pp 605-619, *Lea & Febiger Editors, Tenth edition, Philadelphia, PE. 1985.*
- 39.-Raisz LG and Kream BE: Regulation of bone formation (Second of two parts). *N Engl J Med* 309:83-89, 1983
- 40.-Blumenkrantz N and Sondergard J: Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> and F<sub>1</sub> on biosynthesis of collagen. *Nature* 239:246, 1972
- 41.-Chyun YS and Raisz LG: Opposing effects of prostaglandin E<sub>2</sub> and cortisol on bone growth factor in organ culture. *Clin Res* 39:397A, 1982
- 42.-Alarcón-Riquelme ME y Alarcón-Segovia D: Interleuquina-1. Factor multipotencial en la patogenia de la enfermedad. *Dolor & Inflamación* 2:95-103, 1988
- 43.-Wood DD and Hamerman D. Presence and role of interleukin-1 in human arthritis. *Progress in Leukocyte Biology: In The physiologic, metabolic, and immunologic actions of interleukin-1.* Kluger MJ, Oppenheim JJ and Powanda MC editors, 2:63-71, 1985
- 44.-Postlethwaite DE, Lackman LB et al: Interleukin 1 stimulation of collagenase production by cultured fibroblast. *J Exp Med* 157:801-806, 1986
- 45.-Saklatvala J. Interleukin-1: Purification and biochemical aspects of its action on cartilage. *J Rheumatol* 14:52-54, 1987
- 46.-Steinberg JJ Hubbard JR and Sledge CB: Chondrocyte mediated breakdown of cartilage. *J Rheumatol* 14:55-58, 1987
- 47.-Pelippher ER, Higgs GA and Henderson B: Interleukin-1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in synovial joints. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 83:8749-8753, 1986

- 48.-Towle CHA, Trice M, Treadwell BV: Regulation of cartilage remodeling by IL-1: Evidence for autocrine synthesis of IL-1 by chondrocytes *J Rheumatol* 14:11-13, 1987
- 49.-Castor CW, Ragsdale CG, Cabral AR et al: Anabolic and catabolic response of human articular cells to growth factors. *J Rheumatol* 14:67-69, 1987
- 50.-Cabral AR, Loya BL and Alarcón-Segovia D: Development of secondary MCP osteoarthritis (OA) upon remission of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 31:S42, 1988