



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASPECTOS GENERALES EN EL MANEJO
ODONTOLÓGICO EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ELENA BONIFANT RUIZ

TUTORA: C.D. LAURA HERNÁNDEZ BELMONT



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco eternamente a mi madre Martha Elena Ruíz Capulín a mi padre Luis Eduardo Bonifant Rico y a mi hermano Luis Eduardo Bonifant Ruíz por haberme apoyado incondicionalmente ofreciéndome su respaldo y ánimo, lo cual es un pilar fundamental en mi desarrollo profesional y personal ya que me brindaron su apoyo, me comprendieron, tuvieron tolerancia e infinita paciencia en todo momento permitiéndome así llevar adelante una meta más de familia, a ellos mi eterno amor y gratitud.

A mi abuela y mi tío Armando por su apoyo, la dedicatoria a la persona que me inspiró a realizar éste trabajo, mi prima: María Fernanda de la Cruz Ruíz un maravilloso ser con este padecimiento pero siempre con una hermosa sonrisa y amor hacia los demás.

A todas las personas que han vivido conmigo la realización de mis proyectos con sus altos y bajos que como yo sabemos desde lo más profundo de mi corazón les agradezco el haberme brindado su apoyo, colaboración, ánimo confianza y sobre todo cariño y amistad.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	7
1. ARTRITIS REUMATOIDE	8
1.1 Definición.....	8
1.2 Etiología.....	9
1.3 Epidemiología y estadística.....	10
1.4 Anatomía patológica y patogenia.....	11
1.5 Manifestaciones clínicas.....	14
1.5.1 Afectación temporomandibular.....	17
1.6 Criterios de diagnóstico.....	19
1.7 Tratamiento.....	21
1.7.1 férulas.....	22
1.7.2 Terapia farmacológica.....	23
1.8 Pronóstico.....	28
2. HISTOLOGÍA	31
2.1 Aspectos embriológicos.....	33
2.2 Anatomía.....	34
2.2.1 Aspectos anatómicos.....	36
2.3 Aspectos fisiológicos.....	39
2.3.1 Aspectos fisiopatológicos.....	45

3. MANEJO ODONTOLÓGICO	48
3.1 Tratamiento de la enfermedad.....	48
3.2 Protocolo a seguir para el manejo quirúrgico odontológico.....	50
3.3 Tratamiento quirúrgico.....	53

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes constituyen un nutrido grupo de trastornos en los que, por razones no bien esclarecidas, el sistema inmunitario encargado de la defensa del organismo, reacciona contra tejidos del propio cuerpo a los que identifica erróneamente como extraños, como si presentara una amenaza. Algunas enfermedades autoinmunes afectan a una estructura corporal determinada, por ejemplo la piel o la mucosa respiratoria, mientras que otras son «sistémicas», pues las lesiones que causan involucran al conjunto del organismo.

Las enfermedades reumáticas afectan a ambos sexos y a cualquier edad³ Es una enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, caracterizada por manifestaciones en las articulaciones (dolor, tumefacción y rigidez) y la presencia de síntomas generales (cansancio, sensación de malestar, fiebre ligera, inapetencia y pérdida de peso corporal). Con el paso del tiempo es común la aparición de algunas manifestaciones extra articulares (piel, vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones, los ojos y tejido hematopoyético).

En las fases avanzadas, y en ausencia de tratamiento, la enfermedad puede causar importantes limitaciones físicas y un marcado deterioro de la calidad de vida. Es mucho más frecuente en el sexo femenino que en el masculino y en general aparece en personas adultas mayores, aunque hay que tener en cuenta que puede iniciarse en cualquier etapa de la vida y afectar a cualquier persona, con independencia de la raza, el género y hábitos de vida. La evolución de la Artritis Reumatoide está ligada a la inflamación articular y es muy variable, en algunas personas, cesa de forma espontánea. Sin embargo, en la mayoría de los casos evoluciona durante muchos años, incluso de por vida, siendo característica la alternancia de períodos de exacerbación que

suelen durar unas cuantas semanas o unos pocos meses, con períodos de calma relativa o absoluta.

Influencias sistémicas, inmunológicas y psicológicas juegan un papel importante para mantener en equilibrio la salud oral y estado general del individuo, por lo que manifestaciones orales pueden surgir como primeras señales de un desorden sistémico.

OBJETIVO

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre el manejo odontológico indicada a pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide, manifestaciones clínicas, criterios de diagnóstico, terapia farmacológica, así como el protocolo a seguir para el manejo quirúrgico odontológico y medidas de prevención en su tratamiento.

1. ARTRITIS REUMATOIDE

La Artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmunitario que puede afectar a muchos tejidos y órganos, pero principalmente a las articulaciones, produciendo una sinovitis inflamatoria y proliferación no supurativa. En muchos pacientes avanza hasta destruir el cartílago articular y producir una anquilosis de las articulaciones. Las lesiones extraarticulares pueden afectar a la piel, los vasos sanguíneos, corazón y pulmones.⁸ La acción concertada de diferentes tipos celulares que, a través de una comunicación altamente específica, crean una gran variedad de signos y síntomas característicos (inflamación, dolor y discapacidad).⁵ Se manifiesta después de varios meses del establecimiento de la enfermedad. Por lo general se afectan las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas y las interfalángicas de ambas manos.

El curso natural de la enfermedad en la mayoría de los pacientes involucra la inflamación crónica de varias articulaciones, con períodos de mayor intensidad. Si no se trata agresivamente a estos pacientes, puede terminar en discapacidad y deformidad.¹⁴

1.1 Definición

La artritis reumatoide es una de las artropatías de mayor impacto por su capacidad de inducir daño articular permanente y ocasionar discapacidad funcional de grado variable que disminuye la expectativa de vida del paciente. Es simétrica ya que afecta primariamente las articulaciones de las manos y pies. Además de la inflamación del saco sinovial, el frente agresivo de tejido, invade y destruye las estructuras articulares locales ^{1, 2,4, 14}

Es de curso lento que afecta sobre todo a las articulaciones y desencadena un deterioro funcional y una disminución de la calidad de vida importante en la mayoría de los pacientes. Su tratamiento va dirigido a disminuir la actividad inflamatoria, preservar la capacidad funcional y retrasar las lesiones articulares que desencadenan una elevada morbilidad y mortalidad. El tratamiento suele comenzar con AINES y glucocorticoides, para aliviar los síntomas de la enfermedad y posteriormente se utilizan los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.^{5, 13} Figura 1

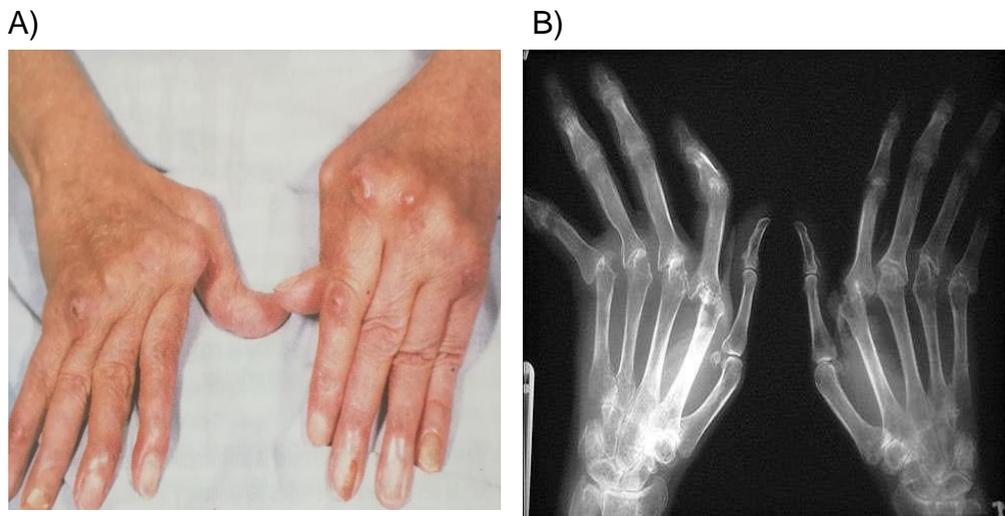


Fig. 1 A) Manos de una paciente con Artritis Reumatoide avanzada que se observa con inflamación de las articulaciones. B) Artritis Reumatoide avanzada que se observa en radiografía.²²

1.2 Etiología

Suele iniciarse entre los 20 y 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad, la susceptibilidad a la artritis reumatoide está determinada de manera genética. Los factores de riesgo no explican, en su totalidad.

La incidencia de la Artritis Reumatoide sugiere la participación de los factores ambientales en la etiología. Es ampliamente distribuida en el mundo.¹⁴

La prevalencia es aproximadamente del 1% de la población (oscila entre el 0.3 y el 2.1%); las mujeres se afectan aproximadamente con una frecuencia tres veces mayor a la de los varones.¹⁴

1.3 Epidemiología y estadística

Se estima que hasta 40 % de la población adulta padece alguna enfermedad reumática.³ La artritis reumatoide (AR) afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La frecuencia de aparición es 3 veces mayor en mujeres que en hombres. Puede afectar a niños, aunque lo normal es que aparezca en la edad adulta.⁵

Los estudios epidemiológicos que se han venido realizando en los últimos años han reafirmado el criterio de que las infecciones bucodentales se asocian con enfermedades sistémicas, entre ellas alteraciones cerebrovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, síndrome metabólico y enfermedades reumáticas.³

Resulta mucho más habitual en las personas mayores que en los adultos jóvenes, situándose su edad de inicio más frecuente en los 40 años de edad. En consonancia con estos datos, se estima que la AR afecta a alrededor del 5% de las mujeres mayores de 55 años de edad, entre quienes la enfermedad resultaría unas 5-10 veces más frecuente que en la población general, hay que tener presente que la Artritis Reumatoide realmente puede aparecer en cualquier período de la vida, sin excluir la infancia ni la adolescencia. Cabe matizar que es más frecuente en quienes tienen cierta predisposición genética a padecerla, aunque ello no significa que los hijos y familiares de un enfermo tengan necesariamente, y por esta razón, un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. También es más frecuente entre quienes presentan una proteína plasmática conocida como «factor reumatoide», que representan aproximadamente el 5% de la población

general. Es por ello que la detección del factor reumatoide forma parte de los análisis que se solicitan rutinariamente para realizar el diagnóstico y controlar la evolución de la enfermedad.⁷

1.4 Anatomía patológica y patogenia

Las superficies óseas no contactan directamente entre sí, sino que están tapizadas por una capa de tejido elástico, el cartílago articular, que evita las fricciones y el consiguiente desgaste.⁷

La artritis reumatoide es caracterizada por sinovitis y destrucción progresiva del cartílago articular y hueso subyacente, junto con diversas manifestaciones extraarticulares.⁸ La acción concertada de diferentes tipos celulares que, a través de una comunicación altamente específica, crean una gran variedad de signos y síntomas característicos (inflamación, dolor y discapacidad).⁵

—Mediadores de la lesión articular: los linfocitos y células plasmáticas del líquido sinovial sintetizan Ig, incluyendo algunas que actuarían como anticuerpos anti-IgG. Se cree que la presencia de complejos inmunes compuestos por IgG y anticuerpos anti-IgG, y la de anticuerpos antinucleares en el líquido sinovial, es la que desencadenaría la activación del complemento provocando la liberación de factores quimiotácticos y vasoactivos, que favorecerían la emigración de neutrófilos, linfocitos y macrófagos hacia la articulación. La estimulación de las células de defensa provoca la liberación de gran cantidad de citoquinas, de ellas las dos principales son TNF α , IL-1. Estas citoquinas regulan la producción de prostaglandinas y otros mediadores proinflamatorios responsables del dolor y la inflamación de la articulación. Actúan sobre los condrocitos, que al

estimularse liberan enzimas proteolíticas que causan la degradación de la matriz de colágeno.⁶

La IL-1 es la principal responsable de la destrucción articular que se produce en la AR. Estimula la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, favoreciendo los efectos destructores en la estructura del cartílago y la resorción ósea. En el desarrollo de la inflamación de la artritis reumatoide se distinguen tres fases:

Primera fase :

Se caracteriza por:

- Edema del estroma sinovial, lo que produce proyecciones vellosas hacia la cavidad.
- Proliferación de células sinoviales que se disponen en 6 a 9 capas. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes.
- Daño de pequeños vasos apareciendo tumefacción, trombosis y hemorragias perivasculares.

Segunda fase:

Si la inflamación persiste se desarrolla tejido de granulación que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago. En esta fase comienza la destrucción del cartílago bien directamente al desarrollarse el tejido granulatorio y proliferar las células sinoviales o bien por la liberación de enzimas lisosomales (proteasas, colagenasas, enzimas proteolíticas que fragmentan proteoglicanos y fibras colágenas).⁶

Tercera fase:

El tejido de granulación se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago y la fibrosis del espacio articular provoca la inmovilización articular (anquilosis).⁶ Figura 2

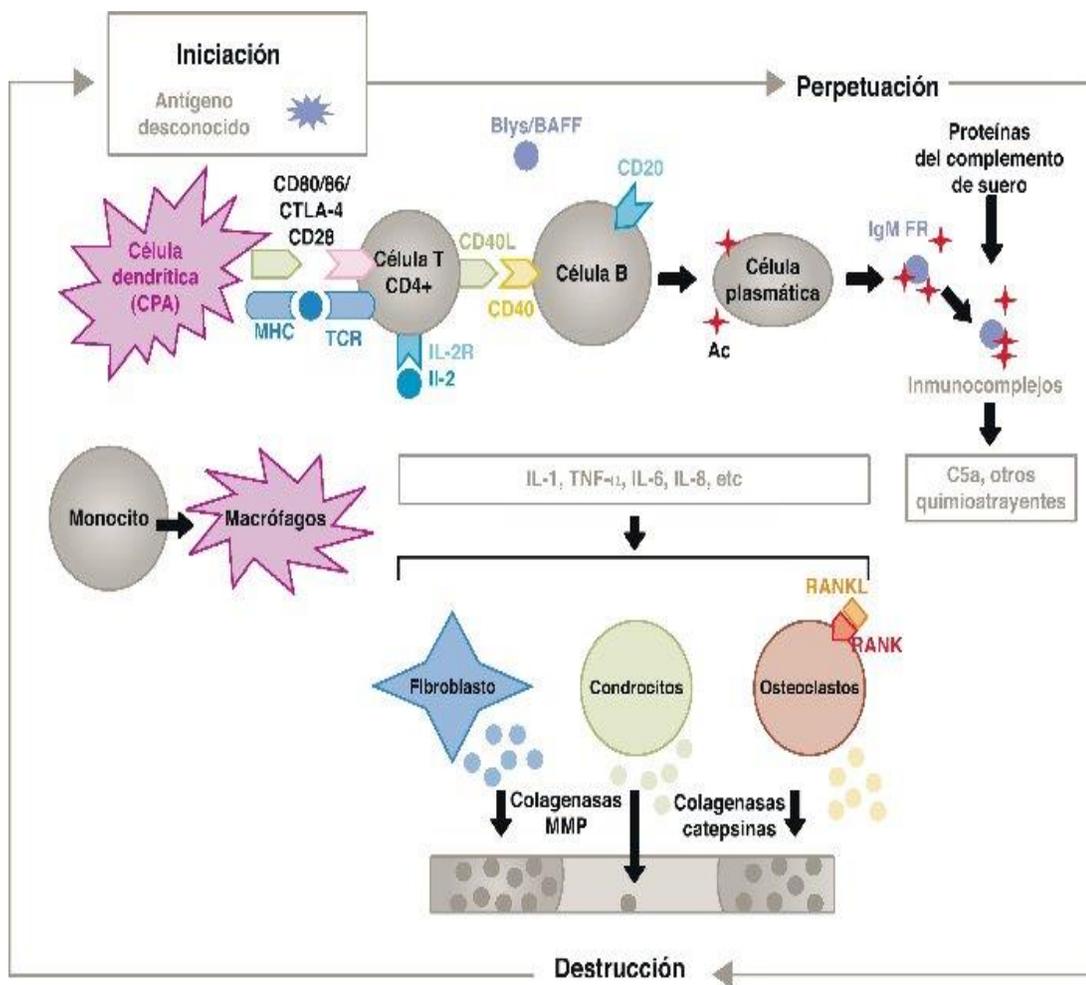


Fig. 2 Fisiopatología de la Artritis Reumatoide.³⁷

1.5 Manifestaciones clínicas

Se manifiesta después de varios meses del establecimiento de la enfermedad. Por lo general se afectan las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas y las interfalángicas de ambas manos. Figura 3



Fig. 3 A) Artritis en articulaciones de las manos en paciente juvenil. B) Artritis Reumatoide avanzada en diferentes pacientes.³⁷

El curso natural de la enfermedad en la mayoría de los pacientes involucra la inflamación crónica de varias articulaciones, con períodos de mayor intensidad.¹⁴ Figura 4

Si no se trata agresivamente a estos pacientes, puede terminar en discapacidad y deformidad (tabla 1).¹⁴

Tabla 1 Manifestaciones clínicas.

RIGIDEZ MATUTINA	Se produce el bloqueo o agarrotamiento de una o más articulaciones al despertarse por la mañana. Su duración suele ser igual o mayor a una hora y mejora con la actividad
ENROJECIMIENTO	Aumento de la temperatura (calor) e inflamación de las articulaciones (durante los brotes agudos especialmente).
DISTRIBUCIÓN SIMÉTRICA	Durante las primeras semanas, o incluso meses, en la evolución de la enfermedad, las articulaciones afectadas son simétricas y generalmente comienza por las manos y pies. Posteriormente se afectan otras articulaciones como hombros, tobillos y rodillas.



Fig. 4 Manifestaciones Clínicas Inflamación de rodillas en paciente juvenil.³⁷

Manifestaciones extra-articulares

Piel: El 20 a 35% de los pacientes aparecen nódulos subcutáneos (bultos debajo de la piel). No suelen producir síntomas. Aparecen en zonas de presión o roce como el pie y dedos de las manos. A veces son persistentes y en otras ocasiones pueden disminuir o desaparecer.

Ojos: La inflamación de la córnea y conjuntiva (queratoconjuntivitis seca), los pacientes también se quejan de sensación de "ojos secos" este síntoma se denomina xeroftalmia.

Sistema Nervioso: Los nervios periféricos se pueden comprimir en algunas zonas de su trayecto por la inflamación o el edema (neuropatía por atrapamiento) con aparición de dolor y alteración de la sensibilidad.

Pulmón: Puede ocurrir derrame pleural (presencia de líquido en el espacio pleural), aparecer nódulos o producir sensación de falta de aire (disnea) y dolor en pecho o costado.

Corazón: Aparición de una pericarditis (inflamación del pericardio o membrana que reviste el corazón), pueden aparecer también una afectación de las válvulas cardíacas.

1.5.1 Afectación temporomandibular

El curso clínico puede variar desde una leve molestia articular hasta una poliartritis crónica con deformidad articular importante que puede incluir la afección de la ATM, iniciando con dolor al realizar los movimientos mandibulares hasta la anquilosis.¹⁶

Los desórdenes de la ATM (daño en la ATM) son comunes en la población adulta; algunos de los factores etiológicos son: condiciones psicosociales que afecten el aparato masticatorio, trastornos neurológicos, alteraciones vasculares, neoplasias, infecciones, traumatismos, tratamientos dentales que dañen la oclusión, trastornos degenerativos y enfermedades reumatológicas, en particular la AR.¹⁶

En los casos en los que la enfermedad es clínicamente detectable podemos encontrar dolor con los movimientos de la mandíbula, crepitación y restricción de la apertura bucal. También se han descrito otros síntomas como cefalea y dolor auricular. En la exploración física a veces se ve una desviación de la

mandíbula, disminución de la apertura bucal, mala oclusión y alteraciones morfológicas características como crecimiento asimétrico de la mandíbula, un perfil facial más convexo (cara de pájaro), micrognatia y retrognatia. Con el tiempo puede llegarse a la destrucción y anquilosis de la articulación que limitan la mordida.¹⁷ Las lesiones erosivas generalmente aparecen en estadios tardíos de la misma¹⁶

El degeneramiento interno de la ATM: es una relación anormal del menisco articular con el cóndilo mandibular, la fosa y la eminencia articular¹⁰

Para poder establecer un adecuado diagnóstico se requiere un examen clínico integral junto con estudios de imagen complementarios, entre los cuales se pueden incluir radiografías simples, ultrasonido, tomografía computarizada y resonancia magnética. Los cambios más precoces en la ATM ocurren en la membrana sinovial, que se vuelve hiperémica y está infiltrada por linfocitos y células plasmáticas, lo que resulta en la acumulación de líquido sinovial e hiperplasia de la membrana.¹⁶

Este proceso inflamatorio, caracterizado por el aumento de la infiltración de células inflamatorias y la hiperplasia sinovial, produce un tejido inflamatorio que crece y se extiende sobre la superficie articular, y puede erosionar el cartílago y el hueso subcondral por medio de enzimas degradantes como las metaloproteasa.^{16, 17} Figura 5



Fig. 5 Apertura máxima en paciente pediátrico con Artritis Reumatoide.³⁸

1.6 Criterios de diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en la clínica. Se deben evaluar inicialmente una serie de parámetros que permiten determinar si la enfermedad está activa o no en ese momento con la duración de seis semanas.⁶

- Dolor al movimiento o a la presión por lo menos en una articulación
- Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas
- Prueba de Aglutinación positiva (Demostración del factor reumatoideo)
- Alteración histológica caracterizada en nódulos que muestran focos granulomatosos con zonas centrales de necrosis celular, rodeadas de macrófagos proliferados y fibrosis periférica

- Sinovitis en 3 o más articulaciones.
- Rigidez matutina
- Inflamación
- Carácter simétrico de la afectación articular
- Artritis afectando a las articulaciones de las manos
- Escaso precipitado de mucina del líquido sinovial

Una vez diagnosticada la Artritis Reumatoide, la selección del tratamiento más adecuado requiere valorar el pronóstico de la enfermedad. Un comienzo de la enfermedad más temprano, títulos altos de Factor reumatoide, más de 20 articulaciones inflamadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares, sugieren un peor pronóstico. Posteriormente los pacientes deben tener revisiones médicas periódicas en las que se ha de valorar si la enfermedad en ese momento es activa o no y así evaluar si se está consiguiendo.^{6, 17}

Parámetros para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño en pacientes con Artritis Reumatoide

Subjetivos:

Duración de la rigidez matutina

Duración de fatiga

Limitación funcional

Examen médico:

Número de articulaciones inflamadas

Problemas en la articulación (pérdida de movimiento, inestabilidad, deformación).

Laboratorio:

-Factor reumatoide FR

Los Factores Reumatoides (FR) son auto anticuerpos de diferentes clases de inmunoglobulinas dirigidas primariamente contra sitios específicos de la región Fc de moléculas de IgG. Estos anticuerpos son detectados en aproximadamente 70 – 80 % en los pacientes con artritis reumatoide del adulto. El origen y la patogenia todavía no es claro, mientras tanto, inmunocomplejos capaces de activar complemento y que están constituidos por factor reumatoide IgM e IgG, se encuentran depositados en la región sinovial y vasos sanguíneos de pacientes portadores.³³

1.7 Tratamiento

La AR generalmente requiere tratamiento de por vida que incluye:

Medicamentos

-Fisioterapia

-Ejercicio-Educación

-Posiblemente cirugía.

El tratamiento agresivo y oportuno para este tipo de artritis puede retardar la destrucción de la articulación ^{7,15}.

Junto al reposo, los ejercicios de fortalecimiento y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los medicamentos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD, siglas en inglés) representan el tratamiento de referencia para la AR. Bajo esta denominación se agrupa una serie de fármacos potencialmente capaces de influir sobre la evolución de la enfermedad reumática, a diferencia de los AINEs, cuya acción es eminentemente sintomática (alivio del dolor y reducción de la expresión inflamatoria).¹⁵

1.7.1 Férulas

Las férulas oclusales reducen los síntomas al alterar el estado oclusal habitual del paciente; mejoran la posición condílea, al aumentar la dimensión vertical de este y proporcionan de manera temporal una situación oclusal que permite a las articulaciones adoptar una posición más estable desde el punto de vista ortopédico. Por otra parte, ayudan a establecer en el paciente un estado oclusal óptimo que reorganiza la actividad refleja neuromuscular; reducen la actividad muscular anormal, a la vez que protegen las estructuras dentarias y de sostén de fuerzas anormales que pueden desgastarlas y /o alterarlas²⁰

Entre los requisitos que deben cumplirse para la colocación de una férula se encuentran:

- Corresponderse con el diagnóstico de trastorno temporomandibilar.
- Poseer estabilidad oclusal.
- Presentar buena retención (el mínimo riesgo de accidente)
- Ser estéticas
- Estar confeccionadas de un material inocuo para los tejidos
- Ser de fácil manipulación.²⁰

Férulas permisivas: Permiten el libre movimiento de la mandíbula según el contacto con los dientes antagonistas y su misión es dirigir los cóndilos a una posición musculoesquelética más estable (relación céntrica). Estas tienen diseños muy heterogéneos y existen diferentes tipos: férulas blandas, de dimensión vertical, neuromiorrelajantes así como de tipo Michigan.

Férulas directrices: Se usan para tratar a pacientes con trastornos de alteración discal fundamentalmente cuando el menisco de encuentra adelantado o luxado, lo cual provoca chasquido al movimiento de apertura o incluso bloqueo. Su misión es proporcionar la mandíbula en una posición protusiva para que el cóndilo pueda relacionarse con el disco en vez de quedarse situado en una posición posterior.²⁰

1.7.2 Terapia farmacológica

La terapia farmacológica consiste en la administración de una amplia gama de medicamentos, por lo general de forma combinada y durante períodos prolongados. Los analgésicos y antiinflamatorios, que disminuyen el dolor y la inflamación, se encuentran entre los más utilizados, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los corticoides. Con todo, los medicamentos más importantes en el tratamiento de la AR son los llamados «fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad» (FAME), que reciben esta denominación porque su acción tiende a detener la actividad inflamatoria, por lo que pueden mejorar el curso de la enfermedad.⁷

Terapia farmacológica:

- Analgésicos
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Corticoides
- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)
 - FAME tradicionales
 - FAME biológicos

Los analgésicos: Los denominados analgésicos simples, como el paracetamol, actúan disminuyendo el dolor y la fiebre. En la AR, a veces se indican puntualmente para reducir estos síntomas, pero no suelen integrar los planes de tratamiento básicos porque no actúan sobre la inflamación y porque pueden alterar la actividad de otros fármacos⁷

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo de medicamentos que actúan por diversos mecanismos dando lugar a un alivio del dolor y una reducción de la inflamación⁷. Ejercen su acción mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través del bloqueo de la enzima ciclooxigenasa, por lo cual sus principales efectos son: analgésico, antipirético y antiinflamatorio pero no en su totalidad.¹⁸

Los AINE no previenen el desarrollo de las lesiones articulares ni tampoco mejoran el pronóstico de la enfermedad. Además, tienen el inconveniente de poder generar diversos tipos de efectos adversos de importancia y de aliviar eficazmente la inflamación sólo cuando se indican en dosis elevadas y durante al menos un período de 2-4 semanas de tratamiento^{7, 17, 18}

Los «AINE no selectivos» y los «AINE selectivos»: Los «AINE no selectivos» se encuentran el ácido acetilsalicílico (aspirina), el ibuprofeno, el diclofenaco, el naproxeno y la indometacina. Por su parte, los «AINE selectivos» se denominan así porque actúan de forma específica sobre una enzima denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2) que participa en el proceso inflamatorio. Entre estos fármacos se encuentran el celecoxib, el rofecoxib, el valdecoxib y el etoricoxib. Ambos tipos de AINE son igualmente eficaces en el alivio del dolor y en la reducción de la inflamación, aunque los AINE selectivos generan menos efectos adversos gastrointestinales que los AINE no selectivos, por lo que se indican en las personas con AR que ya presentan este tipo de problemas (tabla 2).⁷

Efectos adversos de los AINE:

Los AINE se utilizan con especial precaución en pacientes:

- Con más de 65 años de edad.
- Con insuficiencia cardíaca congestiva.
- Con cirrosis hepática.
- Con alteraciones en la función renal.
- Que toman diuréticos.
- Que siguen un tratamiento anticoagulante.

Tabla 2 Antiinflamatorios no esteroideos

continuación

CLASE Nombre Genérico	DOSIS / DÍA	NOMBRE COMERCIAL PRESENTACIÓN	Y
DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO			
ACIDO ACETIL SALICILICO	2-3 g	Aspirina, Asawin, Rodhine tab x 500 mg 15 min N.D. Ascriptín tab x 300 mg Bufferin tab x 324 mg Ecotrin x 324 y 650 mg	
DERIVADOS DEL ACIDO ACETICO			
DICLOFENAC	150 mg	Voltaren x 50mg, amp x 75 mg y sup x 100mg Voltaren Retard x 100 mg Diclofenac x 25 y 50 mg	

INDOMETACINA	150 mg	Indocid cap x 25, 50 y 75 mg, Indometacina cap x 25 mg
INHIBIDORES ESPECIFICOS DE LA COX-2		
CELECOXIB	200-400 mg	Celebrex cap x100 y 200 mg
LUMIRACOXIB	100-400 mg	Prexige tab x 100 y 400 mg

Continuación Tabla 2 Antiinflamatorios no esteroideos

Los efectos gastrointestinales de los AINE adquieren trascendental importancia. Estos efectos pueden ser clasificados en tres grandes grupos (tabla 3).⁷

Tabla 3 Efectos Gastrointestinales de las AINE.

Dispepsia	Náuseas, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal. Puede estar presente hasta en 50% de los pacientes que los toman y es una causa frecuente de su interrupción (20% al cabo de seis meses).
Lesiones de la mucosa	Úlceras establecidas diagnosticadas por endoscopia o radiografía, las cuales en su gran mayoría son asintomáticas.
Complicaciones gastrointestinales severas:	Hemorragia catastrófica y perforación

Corticoides: Los corticoides son medicamentos que poseen un efecto antiinflamatorio potente y resultan muy eficaces a la hora de aliviar el dolor, la rigidez y la inflamación articular. Entre los corticoides más empleados en la AR destacan la prednisona, la metilprednisona y el deflacort. En general, se toman por vía oral, aunque también pueden administrarse mediante inyecciones intramusculares o intravenosas, e incluso se pueden inyectar directamente en la articulación o tejidos próximos mediante un procedimiento conocido como «infiltración».⁷

Los corticoides pueden originar efectos adversos relevantes, sobre todo cuando se administran en dosis elevadas y durante períodos prolongados de tiempo.^{7, 15, 17, 18}

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

tradicionales: Se utilizan desde hace tiempo en el tratamiento de la AR, habiéndose constatado que no sólo son eficaces para reducir los síntomas, sino que también pueden retrasar la evolución de la enfermedad.⁷

No obstante, entre sus desventajas hay que mencionar que actúan lentamente (tabla 4).⁷

Tabla 4 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Fármaco	Forma de administración	Efectos adversos
Metotrexato	Oral/inyectable	Náuseas, diarrea y caída de cabello,
Sulfasalacina	Oral	Náuseas, vómitos Erupciones cutáneas Molestias oculares

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

biológicos: Los FAME biológicos más utilizados son los que actúan contrarrestando o bloqueando el TNF- α , una proteína que participa de forma muy activa en los procesos inflamatorios, como es el caso de la inflamación de la membrana sinovial. Los FAME biológicos no se administran por vía oral, sino mediante inyecciones subcutáneas o endovenosas con una frecuencia de una o dos veces por semana.⁷

1.8 Pronóstico

El pronóstico depende de un conjunto de interacciones de factores genéticos, psicosociales, bioquímicos, hormonales y relacionados con el tratamiento¹³

La evolución de la artritis reumatoide es muy variable y difícil de predecir en un paciente individual. El enfoque terapéutico actual consistente en la intervención intensiva incipiente, al parecer ha mitigado la evolución clínica de esta enfermedad y ha resultado en inflamación menos persistente, invalidez, lesión articular y mortalidad.²⁹

Alrededor de 15% de los pacientes con artritis reumatoide presenta un proceso inflamatorio de corta duración que remite sin causar incapacidad importante. Estos pacientes no suelen presentar las características mencionadas y que se vinculan con los cuadros más agresivos. Existen varias características en los pacientes con artritis reumatoide que parecen tener importancia pronóstica. Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año. Las mujeres de raza blanca suelen presentar una sinovitis más persistente con evolución hacia la erosión, en comparación con los varones. Las personas que presentan títulos

altos de factor reumatoide, de anticuerpos anti-CCP, de proteína C reactiva también tienen un pronóstico peor, al igual que aquellos con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial. La actividad mantenida de la enfermedad durante más de un año implica una mala evolución y la elevación persistente de los reactivos de fase aguda parece relacionarse fuertemente con el avance radiológico.²⁹

Antes del tratamiento intensivo en las primeras etapas de la enfermedad, una gran proporción de las articulaciones inflamadas manifestaban erosiones en los dos primeros años, en tanto que la evolución subsiguiente de las erosiones era muy variable; sin embargo, en general, el daño radiográfico parece evolucionar a una velocidad constante en pacientes con artritis reumatoide. Las articulaciones de los pies son afectadas con más frecuencia que las de las manos. Pese a la disminución en la rapidez del daño articular gradual, la invalidez funcional, que sobreviene en una etapa incipiente del padecimiento, continua agravándose con la misma rapidez, si bien la tasa más rápida de pérdida de la función ocurre en los primeros dos años de la enfermedad. En las primeras etapas de la evolución de la artritis reumatoide, la invalidez se acompaña más de dolor e inflamación, en tanto que en etapas más avanzadas de la enfermedad la lesión a las estructuras articulares contribuye en mayor grado.²⁹

La mediana de esperanza de vida de personas con artritis reumatoide se acorta de tres a siete años. Del incremento de 2.5 tantos en la tasa de mortalidad, la artritis reumatoide en si es una manifestación contribuyente en 15 a 30 % de los casos. El aumento en la tasa de mortalidad al parecer está limitado a pacientes con artropía más grave y puede atribuirse a gran parte a la infección y a la hemorragia gastrointestinal así como a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. También se ha demostrado recientemente que las enfermedades cardiovasculares contribuyen al aumento de la

mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide, lo que al parecer disminuye con un tratamiento antiinflamatorio eficaz. El tratamiento farmacológico también puede desempeñar alguna función en el aumento de la tasa de mortalidad que presentan estos pacientes. Los factores relacionados con la muerte precoz son la discapacidad, la duración o gravedad de la enfermedad, la administración de corticosteroides, la edad al inicio y el bajo nivel socioeconómico o de escolaridad.²⁹

2. HISTOLOGÍA

Las articulaciones se clasifican en diartrosis, que permiten un movimiento importante de los huesos, y sinartrosis, en las que los movimientos de los huesos son escasos o nulos. Según el tejido que une los elementos óseos, hay tres tipos de sinartrosis: sinostosis, sincondrosis o sindesmosis. En la sinostosis, los huesos están unidos por tejido óseo y carecen totalmente de movimientos. Así es tan unidos los huesos planos del cráneo en las personas de edad avanzada. En los niños y adultos jóvenes, la unión de estos huesos tiene lugar mediante tejido conjuntivo denso.²⁷

Las sincondrosis son articulaciones en las que existen movimientos limitados y en las que los elementos óseos están unidos por cartílago hialino. Un ejemplo de este tipo de articulación es el de la primera costilla con el esternón. Al igual que las sincondrosis, las sindesmosis permiten algo de movimiento y el tejido que une a los huesos es tejido conjuntivo denso. Son ejemplos de este tipo de articulación la sínfisis del pubis y la articulación tibioperonea inferior.²⁷

Las diartrosis son las articulaciones que muestran una movilidad mayor y que generalmente une los huesos largos. En las diartrosis hay una capsula que une los extremos de los huesos delimitando una cavidad cerrada denominada cavidad articular. Esta cavidad contiene un líquido incoloro, transparente y viscoso, el líquido sinovial. Este líquido es un dializado del plasma sanguíneo que muestra una concentración elevada de ácido hialurónico sintetizado por las células de la cubierta sinovial. El deslizamiento de las superficies articulares revestidas por cartílago hialino, sin pericondrio, queda facilitado por el efecto lubricante del ácido hialurónico.²⁷

El líquido sinovial representa un mecanismo de transporte de sustancias entre el cartílago articular (avascular) y la sangre de los capilares de la cubierta sinovial. Los nutrientes y el O_2 pasan desde la sangre hacia el cartílago articular mientras que el CO_2 muestra difusión en sentido contrario. La resistencia del cartílago es un factor de amortiguación eficiente respecto a las presiones mecánicas intermitentes que se ejercen sobre el cartílago articular. Las moléculas de proteoglicanos aisladas o en agregados son un filtro que contiene un elevado número de moléculas de agua. Estos componentes de la matriz, ricos en glucosaminoglicanos muy ramificados y fuertemente hidratados, actúan como una especie de muelle biomecánico.²⁷ La aplicación de una fuerza de presión da lugar a la salida de agua del cartílago hacia el líquido sinovial. La expulsión de agua condiciona la aparición de otro mecanismo que contribuye a la resistencia del cartílago. Este mecanismo es la repulsión electrostática recíproca entre los grupos carboxilo y sulfato de los glucosaminoglicanos, ambos con carga eléctrica negativa. Estas cargas negativas también son responsables de la separación de las ramificaciones de los glucosaminoglicanos, con formación de espacios que posteriormente son ocupados por las moléculas de agua. Cuando desaparezcan las fuerzas de presión, el agua vuelve a ser atraída hacia los intersticios que quedan entre las ramificaciones de los glucosaminoglicanos. El movimiento del agua, con los nutrientes y los gases disueltos en ella, se desencadena por el uso de la articulación. Este movimiento de líquido es esencial para la nutrición del cartílago y para los intercambios de O_2 y CO_2 entre el cartílago y el líquido sinovial.²⁷

La capsula de las diartrosis presenta estructuras distintas según la articulación considerada, aunque en general es una articulación constituida por dos capas: la capa fibrosa externa y la capa o cubierta sinovial interna.

El revestimiento de la capa sinovial está formado por dos tipos de células. Una de estas células es similar al fibroblasto y la otra muestra un aspecto y una actividad funcional semejantes a los macrófagos. La capa fibrosa de la capsula articular está formada por tejido conjuntivo denso.²⁷

2.1 Aspectos embriológicos

El desarrollo de las articulaciones se inicia durante la sexta semana y para finales de la octava se asemejan a las articulaciones del adulto. Las articulaciones se clasifican del siguiente modo:

Articulaciones fibrosas

Articulaciones cartilagosas

Articulaciones sinoviales

Las articulaciones con escaso o ningún movimiento se clasifican en función del tipo de material que mantiene unidos los huesos, por ejemplo, los huesos de las articulaciones fibrosas están unidos por tejido fibroso.²⁵

Articulaciones fibrosas: A lo largo del desarrollo de una articulación fibrosa, el mesénquima interzonal situado entre los huesos en desarrollo se diferencia en tejido fibroso denso; por ejemplo, las suturas del cráneo son articulaciones fibrosas.²⁵

Articulaciones cartilagosas: Durante el desarrollo de las articulaciones cartilagosas, el mesénquima interzonal que se encuentra entre los huesos en desarrollo da lugar a cartílago hialino (como las articulaciones costocondrales) o fibrocartílago, como la sínfisis púbica entre los cuerpos de los huesos púbicos.²⁵

Articulaciones sinoviales: Durante la formación de este tipo de articulación, el mesénquima interzonal entre los huesos en proceso de desarrollo se diferencia:

A nivel periférico, forma el ligamento capsular y otros ligamentos. En la parte central desaparece y el espacio resultante se convierte en la cavidad sinovial (articular)

En las zonas donde recubre la capsula fibrosa y las superficies articulares, forma la membrana sinovial, una parte de la capsula articular. Probablemente como consecuencia de los movimientos articulares, las células mesenquimatosas desaparecen posteriormente de las superficies de los cartílagos articulares. Un ambiente intrauterino anómalo que restrinja el movimiento embrionario y fetal puede interferir en el desarrollo articular y causar la fijación de las articulaciones.²⁵

2.2 Anatomía

Las articulaciones son las estructuras que conectan los huesos entre sí y proporcionan el necesario grado de movilidad y estabilidad a los distintos segmentos esqueléticos. Algunas son fijas, pero la mayoría son más o menos móviles.⁷

Las articulaciones están constituidas por un conjunto de formaciones anatómicas que unen dos o más huesos. Clasificación: según su grado de movimiento:

-Articulaciones inmóviles (sinartrosis) de acuerdo con el tejido articular: fibrosas.

-Articulaciones semimóviles (anfiartrosis) y de acuerdo con el tejido articular: cartilaginosas

-Articulaciones móviles (diartrosis) y por tener líquido sinovial: sinoviales

Articulaciones fibrosas (sinartrosis)

Este tipo de articulación se encuentra entre los huesos del cráneo y los de la cara.

Según la configuración de las superficies articulares, las suturas (sinfibrosis) se dividen en:

-Suturas dentadas: presentan engranamientos o dentelladuras

-Suturas escamosas: las superficies en contacto están talladas en bisel

-Suturas planas, armónicas: en ellas se ponen en contacto superficies planas y rugosas

-Esquindílesis: una superficie en forma de cresta se articula con una ranura.⁸

Articulaciones cartilaginosas: En este tipo de articulación los movimientos son limitados y de poca amplitud.

Carecen de cavidad sinovial.

Las superficies articulares, que están cubiertas por un cartílago articular, poseen formaciones fibrosas o fibrocartilaginosas que se interponen entre ambos huesos.

Presentan ligamentos periféricos que rodean la articulación.⁸

Articulaciones sinoviales: Son articulaciones muy móviles, particularmente interesantes por su complejidad anatómica y su diversidad funcional. Tienen en común las formaciones anatómicas de base que las constituyen:

- Las superficies óseas están revestidas de cartílago de tipo hialino
- Los huesos están unidos por una capsula articular y ligamentos
- La capsula presenta un revestimiento sinovial en su cara interior.⁸

2.2.1 Aspectos anatómicos

Superficies articulares:

Forma: es variable según la articulación considerada

Clasificación: Forma:

-Esferoides (enartrosis): las superficies articulares son esféricas o casi esféricas.

-Condíleas (elipsoidales) las superficies articulares están representadas por dos segmentos elipsoidales dispuestos en sentido inverso (articulación radiocarpiana: cóndilo carpiano convexo, extremo inferior del radio cóncavo).

Se distinguen en dos subgéneros:

1) bicondíleas simples: dos superficies convexas deslizan una sobre la otra (articulación temporomandibular de menisco interpuesto)

2) bicondíleas dobles: dos cóndilos de una epífisis entran en contacto con superficies más o menos cóncavas o planocóncavas (articulación de la rodilla).

-Ginglmo (troclear, trocleartrosis): una de las superficies tiene forma de polea, en donde se aloja la saliente de la superficie articular opuesta (articulación humerocubital).

-Trocoidea (trocoides): las superficies articulares son segmentos de cilindro, uno convexo y otro cóncavo (articulación radioulnar superior)

-Articulación plana (artrodias): presentan superficies articulares mas o menos planas que se deslizan una sobre la otra (procesos articulares vertebrales)

-Sinsarcosis: se da esta denominación a espacios celulosos de deslizamiento y no a articulaciones verdaderas (espacios interserratotoracico, interserratoescapular, espacio previsceral y retrovisceral del cuello).^{8,9}

Cartílago articular: Cada superficie articular esta revestida por un cartílago articular hialino que se adhiere íntimamente al hueso. Su superficie libre es pulida y de coloración blanquecina. Maleable, extensible y comprensible, se deforma bajo la influencia de presiones, para retornar a su espesor original cuando estas cesan.

Su espesor varía entre 0.2 y 2mm. Es más espeso en los puntos de presión y de deslizamiento de la articulación. No posee vasos sanguíneos, se nutre por imbibición a expensas del líquido sinovial.⁸

Labios articulares, discos (meniscos): Son dispositivos de aspecto fibrocartilaginoso formados por tejido fibroso denso.

-Labio (rodetes): Generalmente se disponen en forma de anillo alrededor de ciertas cavidades articulares a las que aumentan su superficie articular.⁸

Disco articular (meniscos): Interpuestos entre superficies articulares, mejoran su concordancia. Su presencia divide a la articulación en dos cavidades secundarias. Puede observarse una perforación en su centro. Por su cara periférica se fija a la capsula articular. Sus otras caras se moldean siempre a las superficies articulares, a menudo irregulares.⁸

Capsula y ligamentos: Constituyen un dispositivo que asegura el contacto entre las superficies articulares. La capsula se inserta en la vecindad del revestimiento del cartílago articular. La capsula articular presenta engrosamiento en los lugares donde se ejercen fuerzas de tracción, que constituyen los ligamentos. Algunos ligamentos se encuentran a distancia de la articulación: corresponden a músculos o tendones periarticulares. Los ligamentos poseen formas variables: banda o cinta, cordón diferenciado, espesamiento adherente a la capsula, etc. De resistencia considerable, le confieren a la articulación gran firmeza.^{8,9}

Los ligamentos presentan una extensión variable:

- Ligamentos fibrosos: prácticamente inextensibles, su extensión limita el movimiento.
- Ligamentos elásticos: son algo más extensibles, como por ejemplo los ligamentos amarillos de las articulaciones vertebrales.

Con la edad, los ligamentos pierden su elasticidad y flexibilidad volviéndose más rígidos y con mayor tendencia a acortarse. Así, el ejercicio físico tiende a mantener la flexibilidad aun en individuos de edad avanzada. A ambos lados de sus inserciones óseas, la capsula se continua con el periostio de los huesos que une. Está cubierta por un tejido conjuntivo periarticular al cual se aplican músculos que entran así en contacto con la articulación (músculos yuxtaarticulares).⁸ Figura 6

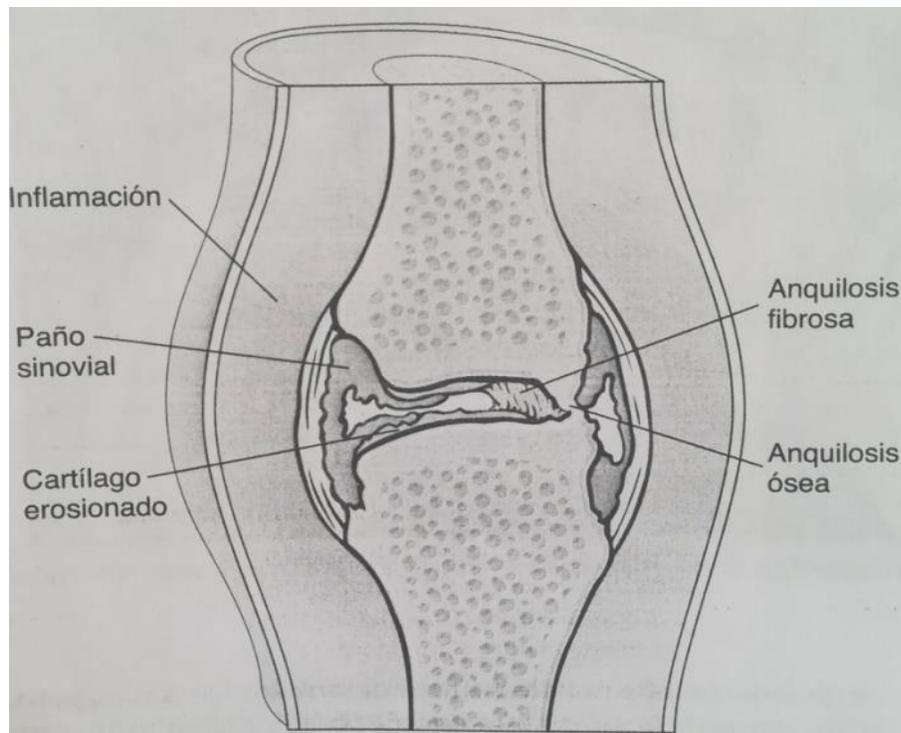


Fig. 6 Características morfológicas de la articulación con AR.²²

Sinovial: Es una membrana delgada que tapiza la capsula articular por su superficie interior. Se inserta por sus extremos en el contorno del revestimiento cartilaginoso de las superficies articulares. La sinovial presenta prolongaciones de volumen variable en el interior de la articulación, se las denomina pliegues sinoviales y se encuentran frente a las interlineas articulares rellenando los espacios libres. La sinovial es la parte más ricamente vascularizada de la articulación.

El manguito capsular, tapizado por la sinovial, sirve de pared a la cavidad articular. Es de dimensiones muy variables tanto más vastos cuanto más amplios son los movimientos. Su forma también es variable.

Vascularización: Las arterias son numerosas a nivel de las grandes articulaciones de los miembros: proceden de los grandes troncos supra, latero y subyacentes a la articulación, los que se ramifican y anastomosan formando círculos periarticulares. Las venas, satélites de las arterias, drenan la sangre de la articulación.

Inervación: Proporcionada por los nervios periarteriales, las articulaciones poseen nervios propios: somáticos o autónomos. Se reparten en la capsula, los ligamentos y la sinovial formando una amplia red; en su terminación presentan corpúsculos nerviosos.²⁶

2.3 Aspectos fisiológicos

El sistema inmunitario es vital para la supervivencia, porque nos protege de los microorganismos patógenos infecciosos que abundan en el ambiente. Como cabe suponer, las inmunodeficiencias convierten al sujeto en presa fácil de las infecciones. Pero el sistema inmunitario también puede, por sí mismo, causar lesión y enfermedad tisular.²⁸

La respuesta inmunitaria normal: La definición clásica de la inmunidad es la protección frente a los microorganismos patógenos infecciosos. Los mecanismos de defensa contra los microbios se incluyen en dos categorías amplias: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

La inmunidad innata (también llamada inmunidad natural, o nativa) se refiere a los mecanismos que están listos para reaccionar frente a las infecciones incluso antes de que ocurran, y que han evolucionado hasta reconocer y combatir específicamente a los microbios. Los principales componentes de la inmunidad innata son barreras epiteliales que bloquean la entrada de los microbios, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas y varias proteínas plasmáticas, como las proteínas del sistema de complemento.²²

La inmunidad innata comprende lo siguiente:

- Destrucción de microorganismos ingeridos por las secreciones ácidas del estómago y las enzimas digestivas.
- Resistencia de la piel a la invasión por microorganismos
- Presencia en la sangre de ciertos compuestos químicos que se unen a microorganismos o toxinas extraños y los destruyen

Esta inmunidad innata hace al cuerpo humano resistente a enfermedades como algunas infecciones paralizantes de los animales, el cólera del cerdo, la peste bovina y el moquillo.^{22, 23}

La inmunidad adaptativa (también llamada inmunidad adquirida o específica) consta de mecanismos que estimulan (o se adaptan) a los microbios y que son capaces de reconocer sustancias microbianas y no microbianas.²²

El sistema inmunitario adaptativo comprende los linfocitos y sus productos, lo que incluye los anticuerpos.²³

Hay dos tipos de inmunidad adaptativa: la inmunidad humoral, que protege contra los microbios extracelulares y sus toxinas, y la inmunidad mediada por células (o celular) que es responsable de la defensa contra los microbios intracelulares. La inmunidad humoral esta mediada por los linfocitos B (derivados de la medula ósea) y sus productos secretados, los anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas, Ig) y la inmunidad celular esta mediada por los linfocitos T (derivados del timo). Las dos clases de linfocitos expresan receptores muy específicos para una amplia variedad de sustancias, que se llaman antígenos. ^{22, 23}

Debido a que la inmunidad adquirida no aparece hasta después de la invasión por un microorganismo o una toxina extraña, está claro que el cuerpo debe disponer de algún mecanismo para reconocer la invasión. Cada toxina o cada tipo de microorganismo contienen siempre uno o más compuestos químicos que son diferentes de todos los otros compuestos. Se tratan en general de proteínas o grandes polisacáridos, y son ellos los que inician la inmunidad adquirida. Estas sustancias se llaman antígenos y generan anticuerpos.

La inmunidad adquirida es producto de los linfocitos. Los linfocitos son esenciales para la supervivencia del ser humano. Los linfocitos se localizan más extensamente en los ganglios linfáticos, pero también se encuentran en tejidos linfáticos especiales como el bazo, la submucosa del aparato digestivo, el timo y la medula ósea. El tejido linfático se distribuye de una forma ventajosa en el cuerpo para interceptar a los microorganismos invasores o toxinas antes que se propaguen de forma generalizada.^{9, 22}

Las articulaciones permiten el movimiento y proporcionan estabilidad mecánica. Se dividen como solidas (no sinoviales) y con cavidad (sinoviales).

Las articulaciones sólidas, también denominadas sinartrosis, proporcionan integridad estructural y permiten una movilidad mínima. Carecen de espacio articular y se clasifican según el tipo de tejido conjuntivo (tejido fibroso o cartílago) que une los extremos de los huesos.²²

Las articulaciones sinoviales tienen un espacio articular que permite gran amplitud de movimiento. Situados entre los extremos de los huesos formados por osificación endocondral, están protegidas por una capsula fibrosa densa reforzada por ligamentos y músculos. El límite del espacio articular es la membrana sinovial que se ancla con firmeza a la capsula subyacente y no cubre la superficie articular. Su contorno es liso, excepto cerca de la inserción ósea, donde se proyecta en numerosos pliegues vellosos. Las membranas sinoviales están tapizadas por dos tipos de células dispuestas en una a cuatro capas de espesor. Los sinoviocitos de tipo A son macrófagos especializados con actividad fagocítica. Los sinoviocitos de tipo B son parecidos a los fibroblastos y sintetizan ácido hialurónico y distintas proteínas. El revestimiento sinovial carece de membrana basal, lo que permite un intercambio eficiente de nutrientes, productos de desecho y gases entre la sangre y el líquido sinovial. El líquido sinovial es un filtrado del plasma que contiene ácido hialurónico, que actúa como lubricante viscoso y nutre el cartílago hialino articular.²² Figura 7

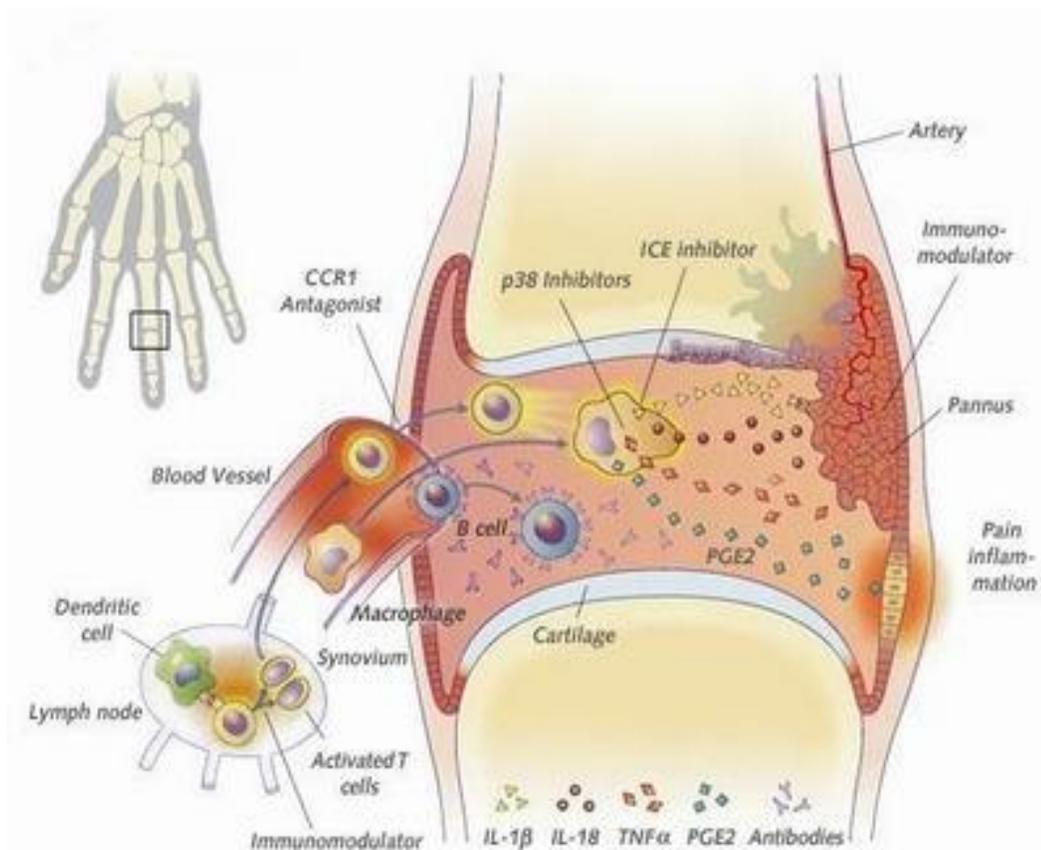


Fig. 7 Fisiopatología Artritis Reumatoide.³⁶

El cartílago hialino es un tejido conjuntivo especializado idealmente preparado para actuar como amortiguador elástico y superficie resistente al desgaste. Está formado por agua (70%), colágeno de tipo II (10%), proteoglicanos (8%) y condrocitos. Las fibras de colágeno permiten al cartílago soportar fuerzas de tensión y transmitir fuerzas verticales. El agua y los proteoglicanos proporcionan al cartílago hialino su resistencia a la compresión y desempeñan un papel importante para disminuir la fricción. Los condrocitos sintetizan la matriz y también realizan su digestión enzimática, con una vida media de los diferentes componentes entre semanas (proteoglicanos) y años (colágeno de tipo II). Los condrocitos segregan

enzimas degradantes en forma inactiva y aportan inhibidores enzimáticos a la matriz.²²

La estabilidad con los movimientos la brindan la capsula fibrosa articular, los ligamentos y los tendones y el tono muscular. La elasticidad del cartílago articular permite la adaptación a cambios de presión y amortigua los impactos a los cuales está sometido el esqueleto. El líquido sinovial viscoso forma una interfase líquida resistente con la superficie del cartílago, de manera que puede producirse movimiento con muy poca fricción. Con una carga reducida, la presencia de una proteína sensible a la tripsina en el líquido sinovial actúa como un lubricante situado entre las superficies del cartílago. La molécula de ácido hialurónico no proporciona una contribución importante para la lubricación. A cargas elevadas el cartílago también ayuda a proteger las superficies y atenuar la fuerza del impacto. Durante la carga con el impacto el musculo y el hueso, más que el cartílago, absorben la mayor parte de la fuerza biomecánica que se aplica a la articulación.²⁴

La lubricación articular es tan eficaz que el coeficiente de fricción es menor que el de hielo que se desliza sobre hielo. Como las superficies articulares no se corresponden perfectamente en toda la amplitud del movimiento, esta falta de congruencia permite el desarrollo de espacios en cuña llenos de líquido sinovial. La presión intraarticular aumenta durante el movimiento y es máxima cuando los cartílagos articulares están muy cerca uno de otro. En muchas articulaciones, estructuras intraarticulares fibrosas y fibrocartilaginosas, como meniscos y discos, y cúmulos de grasa y pliegues de sinovial ayudan a distribuir al líquido sinovial.²⁴

En las articulaciones, este concepto clásico de lubricación hidrodinámica debe modificarse para tomar en consideración el hecho de que el líquido sinovial es absorbido por el cartílago articular. Esto, junto con la proteína

sensible a la tripsina, proporciona un elemento de lubricación en los límites donde las superficies en movimiento están separadas por una capa de lubricante que se adhiere o está incorporada a la superficie y requiere tener solo unas cuantas moléculas de espesor.²⁴

2.3.1 Aspectos fisiopatológicos

En el desarrollo de la inflamación de la AR se distinguen 3 fases.

La primera fase:

Se caracteriza por edema del estroma sinovial, lo que produce eminencias o proyecciones vellosas hacia la cavidad (hipertrofia vellosa), proliferación de células sinoviales dispuestas en 6 a 9 capas (normalmente se disponen en 1 a 3 capas), gran infiltración de células redondas: linfocitos, que pueden disponerse a manera de folículos linfáticos (cuerpos de Allison- Ghormley), células plasmáticas, monocitos y macrófagos y escasos leucocitos, exudado fibrinoso en la superficie sinovial y, en menor grado en el estroma. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes, daño de pequeños vasos que consiste en tumefacción endotelial, engrosamiento de la pared, infiltración de algunos leucocitos, trombosis y hemorragias perivasculares y microfocos de necrosis.¹⁵ Figura 8



Fig. 8 Histogénesis de la Artritis Reumatide.²²

La segunda fase:

Responde a la de persistencia de la inflamación la cual conlleva a desarrollar tejido de granulación abundante, que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago. El daño del cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por 2 mecanismos: desarrollo de tejido de granulación junto a proliferación de células sinoviales con destrucción directa del cartílago articular así como liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos, como proteasas ácidas y neutras, colagenasas y enzimas proteolíticas capaces de fragmentar proteoglicanos y fibras colágenas. La prostaglandina PGE₂, sintetizada por la sinovial afectada, tiene una función importante en la reabsorción ósea, así como las enzimas del líquido sinovial.^{8, 15}

En la tercera fase:

Se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido de granulación producido en la segunda fase se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). En esta etapa son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos.¹⁵

Casi todos los tipos de enfermedad articular pueden comprenderse a base de dos procesos anatomopatológicos: degeneración e inflamación. Los cambios degenerativos dependen sobre todo de la capacidad limitada del cartílago articular para repararse. La inflamación puede ser de predominio exudativo, de predominio proliferativo, o una combinación de los dos. No debe sorprender que ambos cambios, degenerativos e inflamatorios, frecuentemente ocurran en una misma articulación. El cartílago que ha sido lesionado a consecuencia de inflamación se ha vuelto más vulnerable para cambios degenerativos.² Figura 9

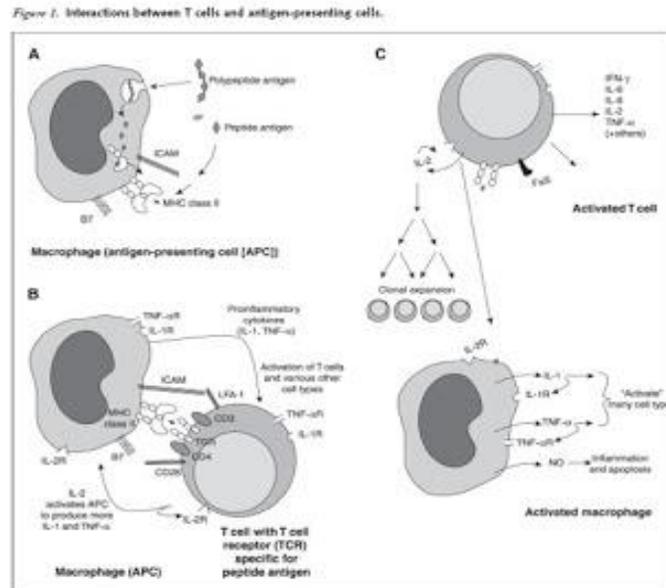


Fig. 9 Fisiopatología de la Inflamación

3. MANEJO ODONTOLÓGICO

La artritis reumatoide puede producir manifestaciones a nivel orofacial como afectación de la articulación temporomandibular, xerostomía, síndrome de Sjögren secundario con sus respectivas manifestaciones y enfermedad periodontal entre otras. La primera connotación importante de esta enfermedad es la dificultad para la higiene oral que presentan estos pacientes y que es debida a la pérdida de función en las articulaciones de las manos. Este hecho, sumado a la pérdida de saliva condicionará una mayor susceptibilidad a las infecciones como la enfermedad periodontal y la caries.³²

3.1 Tratamiento de la enfermedad

Manejo sugerido para los problemas asociados a la artritis reumatoide en el consultorio dental:

-El grado de limitación motriz de las manos tomando en cuenta que puede verse afectada también por la articulación temporomandibular.

-Las dificultades en los movimientos en general del paciente.

-La comodidad física del paciente en el sillón dental: alterar la posición de la silla, permitir que el paciente cambie de posición, usar almohadas y otros elementos para su comodidad y programar citas más cortas.

-El tratamiento que lleva el paciente, los fármacos que emplea, los efectos secundarios de cada medicamento y las interacciones con otros fármacos.

-Correlación con otras alteraciones como el síndrome de Sjorgen, en donde puede presentar otros signos y síntomas el paciente aunados a los propios de la artritis.

-Tomar en cuenta si el paciente es portador de alguna prótesis ya que en este caso debe considerarse el empleo de una profilaxis antimicrobiana.

-La higiene bucal en casa puede ser un reto debido a la destreza manual reducida, se pueden recomendar sostenedores de hilo dental, cepillos de dientes eléctricos, dispositivos de irrigación y enjuagues de clorhexidina (tabla 5).³

Tabla 5 Manejo sugerido para los problemas asociados a la artritis reumatoide en el consultorio dental.

Problema dental	Manejo
Enfermedad periodontal	<ul style="list-style-type: none"> -Instrucciones de higiene bucal -Recomendación de cepillos de dientes eléctricos y ayudas interdetales de limpieza con mangos más anchos -Visitas regulares al consultorio para limpieza dental
Disfunción temporomandibular	<ul style="list-style-type: none"> -Aplicación de compresión caliente - Fisioterapia - Dieta de alimentos blandos - Uso a corto plazo de AINES (tópico o sistémico) - Férula oclusal (suave o dura) durante la noche

Candidosis oral / queilitis angular	<ul style="list-style-type: none"> - Prescribir antifúngicos tópicos o sistémicos - No recomendar el uso de la dentadura en la noche
Ulceración oral	<ul style="list-style-type: none"> - Revise que el paciente esté tomando sus medicamentos (especialmente metotrexato) a la dosis e intervalos de tiempo prescritos. - Prescribir un enjuague bucal
Disfunción de glándulas salivales	<ul style="list-style-type: none"> - Visitas dentales frecuentes - Revisión de la medicación - Aconsejar que se mantenga hidratado con sorbos regulares de agua - Instrucción de higiene oral - Barniz de fluoruro, crema dental con receta o enjuague bucal - Aconsejar reducir la ingesta de azúcar / ácido. - Sustitución de la saliva (geles, enjuagues bucales, pastas dentífricas, pastillas)

continuación Tabla 5 Manejo sugerido para los problemas asociados a la artritis reumatoide en el consultorio dental.

3.2 Protocolo a seguir para en manejo quirúrgico odontológico

La correcta evaluación preoperatoria nos marcará las dificultades que pueden hallarse o las complicaciones que pueden ocurrir. Es por ello la terapéutica destinada además de un estudio del periodonto y estructuras bucales así como articulares analizando los motivos de consulta.²¹

Se debe tener en cuenta:

Estudios previos de laboratorio

-Tiempo parcial de Tromboplastina Activado: El TPTA es una prueba global que explora los factores o componentes plasmáticos relacionados con las vías intrínseca y común de la coagulación (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y II) por lo que está indicado para el diagnóstico de las anomalías de estas vías y la vigilancia de la terapia con Heparina.^{30, 31}

-Tiempo de Protrombina e INR: Es la prueba de elección para el control de la elección de anticoagulantes orales.³¹ La prueba PT también puede llamarse prueba INR (índice internacional normalizado) es un modo de estandarizar los resultados de protrombina.³⁰

-Tiempo de Trombina: Esta prueba permite explorar de forma rápida y simple el tiempo para la formación de Fibrina (tabla 6).³⁰

Tabla 6 Tiempo de Protrombina.

PRUEBAS	VALORES
Tiempo de Coagulación	5 – 10 minutos
Tiempo de Protrombina	10 – 14 segundos
INR	0.8 – 1.2
Tiempo de Trombina	9 – 35 segundos
Tiempo de Tromboplastina activado	25 – 45 segundos

-Historia Clínica del paciente

Listado interpersonal de síntomas así como una serie de signos vitales básicos:

Presión arterial

Frecuencia respiratoria

Temperatura corporal

-Exploración de la cavidad bucal

Estudio local y regional de los dientes, periodonto y estructuras bucales analizando especialmente los motivos de la exodoncia. Valorar el tamaño de la boca y su maxilares, observando el estado séptico y el nivel de higiene de la boca del paciente.²¹

-Estudios complementarios

Estudio radiográfico

Examen psicológico según la profundidad que requiera el caso

Estudio básico cardiopulmonar

Posición del paciente y odontólogo.

El paciente debe estar ubicado confortablemente en el sillón dental con la espalda apoyada en el respaldo y con la cabeza colocada cómodamente pero consiguiendo que esta quede relativamente fija.²¹

La altura a la que se coloca el sillón y la ubicación del odontólogo según la técnica que se aplique en el maxilar superior o la mandíbula y el diente a extraer. Actualmente se tiende a colocar el paciente en posición horizontal o prácticamente acostado y el profesional sentado.²¹

Indicación de la Extracción:

-Patología dentaria

-Patología periodontal

-Motivos protésicos

-.Motivos estéticos

Contraindicaciones de la Extracción Dentaria:

Alteraciones sistémicas así como una profilaxis antibiótica por lo que debe considerar antes del tratamiento:

- Administrar profilaxis antibiótica debido a prótesis articular cuando esté indicado
- Administrar profilaxis antibiótica debido a inmunosupresión cuando esté indicado
- Administrar reemplazo de glucocorticoides cuando esté indicado
- Indagar sobre una posible alteración en la hemostasia.

Durante el tratamiento:

- Reconocer y encontrar ulceraciones y agrandamiento gingival debido a la medicación que reciben estos pacientes
- Reconocer y localizar complicaciones asociadas a la xerostomía
- Reconocer y localizar periodontitis asociada a la enfermedad

Después del tratamiento:

- Evitar interacciones medicamentosas cuando se elija la medicación postoperatoria
- Mejorar y modificar las instrucciones sobre higiene oral

3.3 Tratamiento Quirúrgico

Cuando la AR no se puede controlar adecuadamente mediante el tratamiento, la inflamación puede acabar originando lesiones graves e irreversibles en la membrana sinovial, el cartílago articular y el hueso. Tales lesiones, a su vez, pueden causar dolor, importantes limitaciones en la movilidad articular, desviaciones esqueléticas y una marcada dificultad para llevar a cabo las actividades laborales o incluso las tareas más elementales, como vestirse, lavarse, peinarse, comer o desplazarse con autonomía.¹⁴

Toda intervención quirúrgica consta de tres tiempos operatorios

a) Preoperatorio

- Diéresis o incisión de los tejidos

b) Peroperatorio

Intervención quirúrgica propiamente dicha

c) Postoperatorio

-Síntesis o sutura de los tejidos

Estudios previos

-Tiempo de Trombina

-Tiempo de Protrombina

-Tiempo de Tromboplastina

-INR

Historia Clínica del paciente y signos vitales básicos:

1) Presión arterial

2) Frecuencia respiratoria

3) Temperatura corporal

Procedimientos dentales para los cuales está indicada la profilaxis antibiótica

- Extracciones dentales

- Procedimientos periodontales

- Implante dental y reimplantación de dientes avulsionados

- Instrumentación endodóntica

- Colocación inicial de bandas ortodónticas

- Anestesia local intraligamentaria

- Limpieza profiláctica de dientes o implantes cuando el sangrado es anticipado

Regímenes de profilaxis antibiótica recomendados Nota: no se recomienda segundas dosis de cualquiera de estos regímenes

- Pacientes no alérgicos a las penicilinas: cefalexina, cefradina o amoxicilina. 2 g por VO una hora antes del procedimiento.
- Pacientes no alérgicos a la penicilinas e incapacitados de recibir medicaciones por VO: cefazolina (1 g) o ampicilina (2 g) intramuscular o intravenosa una hora antes del procedimiento dental.
- Pacientes alérgicos a la penicilina: clindamicina, 600 mg por VO, una hora antes del procedimiento.
- Pacientes alérgicos a la penicilina e incapaces de recibir medicación por VO: Clindamicina 600 mg por vía IV una hora antes del procedimiento.¹⁴

Con una terapia a base de glucocorticoides de largo plazo, la insuficiencia renal secundaria es un potencial problema. Reemplazar la terapia para pacientes suprimidos adrenalmente puede ser necesario para prevenir colapso cardiovascular, debido a que su respuesta al estrés quirúrgico puede resultar en una caída brusca de la presión arterial. En tales casos, una inyección intramuscular o intravenosa de hidrocortisona puede ser necesaria. Anestésicos locales de larga duración (como la bupivacaína) y medicación analgésica postoperatoria deben ser usados con este tipo de pacientes, también sedantes de efectos intermedio en los pacientes más aprehensivos.¹⁴

Los pacientes con síndrome de Sjögren pueden requerir instrucción adicional en higiene oral personal, instrucción dietética, modificaciones en la terapia con fluoruros y clorhexidina, tratamiento para su xerostomía, controles más seguidos y un plan de tratamiento más conservador.¹⁴

Guía para la prevención de caries en pacientes con síndrome de Sjögren y/o flujo salival reducido (tabla 7).¹⁴

Tabla 7 Prevención de caries en pacientes con síndrome de Sjögren.

TERAPIA	LINEAMIENTO
1. Plan de tratamiento	Controles cuatro veces al mes, radiografías bitewing de alta calidad, restauraciones conservadoras basadas en la higiene del paciente, uso de flúor y susceptibilidad a caries dental.
2. Higiene personal oral	Cepillarse por lo menos dos veces diariamente con un dentífrico fluorado, usar seda dental y, si el espacio lo permite, usar cepillos interproximales.
3. Xerostomía	Agua, saliva artificial, gomas de mascar sin azúcar, 5 mg de pilocarpina hidrocloreuro 3 a 4 veces por día (tener en cuenta las reacciones adversas a la pilocarpina, sudoración excesiva en el 40% de los pacientes).
4. Instrucciones dietéticas	Limitar la ingestión de carbohidratos fermentables entre comidas y usar edulcorantes no cariogénicos como aspartame, sorbitol o xilitol.
5. Flúor	Flúor acidulado al 1,23% en gel por cuatro minutos o flúor al 2,25% en barniz aplicado directamente en las piezas cuatro veces al año.
6. Clorhexidina	Aplicación de gel de clorhexidina al 1% por 5 minutos o la aplicación de barniz de clorhexidina altas concentraciones directamente sobre los dientes.

CONCLUSIONES

La artritis reumatoide es una enfermedad con una gran variedad de signos y síntomas característicos (inflamación, dolor y discapacidad) de gran impacto por su capacidad de inducir un daño articular permanente lo cual implica la disminución y expectativa de vida del paciente. Los ejercicios articulares específicos mejoran la fuerza, función física así como la terapia ejerce un efecto positivo combinado con un adecuado control de medicamentos y tratamiento dental indicado a cada paciente de acuerdo a sus necesidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.-Nogueira, B. M. L.; Domínguez, M. C. L.; de Menezes, S. A. F.; da Dilva e Souza, P. A. R. & MENEZES, T. O. A. Manifestaciones orales en Pacientes Reumatológicos. Int. J. Odontostomat., 9(3):413-418, 2015.

2.-Acosta de Camargo MG, Bolívar M, Giunta C, Mora K.. Manejo odontológico de pacientes pediátricos comprometidos sistemáticamente. 2015 Vol 5 N° 1 Pág. 50

3.-Solis Cartas U., García González V., Lino Bascó E., Gloria Barbón Pérez, Gisela Quintero Chacón, Marian Muñoz Balbín.

Manifestaciones bucales relacionadas con el diagnóstico de enfermedades reumáticas. Rev Cubana Estomatol. 2017;54(1)

4.-Prada Hernández D. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología 48 Revista Cubana de Reumatología. Volumen XVII, Número 1, Ene-Abr; 2015: 48-60 Disponible en: www.revreumatologia.sld.cu

5.-Sánchez Ramón,^a JavierLópez-Longo^b LuisCarreño^b. Interleucinas en la Fisiopatología de la Artritis Reumatoide: más allá de las Citocinas Proinflamatorias. Reumatología Clínica Volumen 6, Supplement 3, March 2011, 20-24

6.- Alcalde E., S. Cantero Blanco, F. J. Sánchez García, J. J. Gómez Castillo. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. FARM HOSP (Madrid) Vol. 27. N.º 6, pp. 360-370, 2003.

7.-Romero Jurado M., Stajnsznajder P., Cassan A. Artritis Reumatoide Información para Pacientes y Familiares. España. Letra médica SCP. 2010.

8.-Rivero Serrano O., Tratado de Medicina

Interna., Vol. 1 El Manual Moderno S. A de C.V. México D.F. 1993.

9.-Vinay Kumar., Patología Estructural y Funcional., Elsevier. Barcelona España 1998.

10.-Correa E. Enfoque Quirúrgico en los problemas de ATM Cirugía Maxilofacial Blog. Medellin. Colombia 2009.

11.-Werner C., Sonia Kaliski K1, Karina Salazar Q., Luis Bustos M, María Teresa Rojas R, Carlos Baumert L, Hellmuth Leal. Nivel de conocimiento de los pacientes con artritis reumatoide acerca de su enfermedad y tratamiento Facultad de Medicina-Departamento de Medicina Interna, Rev Méd Chile 2006; 134: 1500-1506

12.-Ariana Morales López* Artritis Reumatoide. Revista Médica de costa rica y Centroamérica LXX (607) 523 - 528, 201 REUMATOLOGÍA

13.- Carlo Vinicio Caballero Uribe. Artritis Reumatoide como enfermedad de alto costo. Especialista en Gerencia en Salud. Unidad de Reumatología. Hospital Universidad del Norte. VOL. 11 No. 3, septiembre 2004, pp. 225-231

14.-Rodríguez Flores A., Reyna Gutiérrez, Fisiopatología de la Artritis Reumatoide. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Departamento de Medicina del Hospital Arzobispo Loayza. Facultad de Odontología. Octubre 2007.

15.-Miriam Noa Puigl, Ferreiroll R.; Sarahí Mendoza Castaño; Maikel Valle Clara. Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de Artritis Reumatoide. Revista Cubana de Farmacia 2011;45(2):297-308 Disponible en:<http://scielo.sld.cu>

16.-Ilan Vinitzky-Brenera, Sandra Muñoz-López, Fedra Irazoque-Palazuelos, Cristian Arvizu-Estefania, Tamara Amper-Polaka. Disfunción de la articulación temporomandibular en pacientes con artritis reumatoide. Elsevier. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial Facultad de Ciencias de la Salud, Naucalpan de Juárez, México. . 2017;39(2):85–90

17.-Díaz-Borjónb A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Jorge Iván Gámez-Navad, Leonor A. Barile Fabrise, César Pacheco Tenaf., Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología., Elsevier España, S.L 2014;10(4):227–240.

18.-Vinicio Caballero C, Herman González, Edwin Antonio Jáuregui., Guías para el Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología Bogotá D.C., Colombia.2007.

19.-Valia García González ^I, Urbano Solis Cartas ^{II}, Alberto Ulloa Alfonso ^{III}. Incidencia de la alveolitis dental en pacientes con afecciones reumáticas. [Revista Cubana de Reumatología](#). Rev Cuba Reumatol vol.16 no.1 La Habana ene.-abr. 2014

20.-Castañeda Deroncelé M., Ramón Jiménez R., Uso de férulas oclusales en pacientes con trastornos temporomandibulares., Universidad de Ciencias Médicas, MEDISAN vol.20 no.4 Santiago de Cuba abr.-abr. 2016.

21.-Cosme Gay Esconda., Cirugía bucal., Madrid España ediciones ERGON S. A. 1999.

- 22.-Robbin R, David S. Strainer., Fundamento clínico patológico en medicina., ED. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams y Wilkins 6 edición, México 2012.
- 23.-Stanley Robbins. M.D. Patología Humana., Interamericana Mc Graw-Hill 4 Edición. México1990.
- 24.-William M. Soderman, J.R. Fisiopatología de Soderman Mecanismos de prevención de los síntomas 7 Edición 2009.
- 25.-Moore Keith L., *Anatomía con Orientación Clínica.*, Ed.7a WOLTERS KLUWER/LIPPINCOT W. W. 2013.
- 26.-Latarjet. Michel., *Anatomía Humana*, 4a ED. Panamericana. 2005.
- 27.-Junqueira L. C., *Histología Básica.*, Edición 12a. Panamericana. Argentina. 2015.
- 28.-Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Medica, ELSEVIER Edición 29 McGraw-Hill. 2016.
- 30.-E. Gregory Thompson., Adam Husney. Medicina Familiar, Art. Rev 5 octubre 2017.
- 31.-López Santiago N. Pruebas de Coagulación. México, Julio 2016 274243.
- 32.-<https://www.saludintweb.com/manejo-odontologico-de-la-artritis-reumatoide.html>
- 33.-López Longo F, González Fernández C, Monteagudo Sáez I, Carreño Pérez L. Anticuerpos en la artritis reumatoide. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. 12/04/2018.
- 34.-<http://nihhealth.gov/arthritis/toc.htm>.
- 35.-<http://artritisreumatoidea.bioquimica.blogspot.mx/2008/11.html>
- 36.-<http://puramedicinauaem.blogspot.mx/2012/10/artritis-reumatoide-etipatogenia.html>
- 37.- <http://www.reumatologomanuelromero.com/2014/01/29/fisiopatologia-de-la-artritis-reumatoide.html>
- 38.-Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders 2001; 218-321.