



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ARTRITIS REUMATOIDE, TRATAMIENTO Y ASPECTOS  
BUCODENTALES**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**VICTORIA PEÑALOZA PÉREZ**

**DIRECTORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ  
ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ**



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.

*A mis padres por estar toda su vida a mi lado, por todo el apoyo que me han brindado y por todo lo que me han dado, que ha sido demasiado. A ti mamá por tus cuidados, por lo que me has dedicado y sobre todo por tu cariño que me has brindado.*

*A mi hija que me inspira a seguir adelante día con día, y a mi esposo por su apoyo brindado desde que lo conocí, por ser tan especiales y esenciales en mi vida, por ser como son.*

*A mis hermanas quienes son un ejemplo para mí, por lo que ellas también han logrado, por estar siempre ahí a mi lado.*

*A mis hermanos a quienes también me apoyaron durante mi carrera.*

*Por esto y por todo lo que significan en mi vida les agradezco y les dedico lo que he logrado y este trabajo que es una de tantas de mis grandes metas en la vida.*

*Les amo.*

Quisiera agradecer a la C.D. Luz del Carmen González por todo su tiempo y apoyo dedicados para la elaboración de este trabajo, por brindarme su confianza y estar ahí dispuesta a aclarar mis dudas, a mi directora C.D. Laura Margarita Méndez y a mi asesor C.D. Rodrigo Guzmán Álvarez por su colaboración y dirección.

Así como a mi hermana Elizabeth quien fuera la fuente de inspiración para la realización de este trabajo, por su ayuda, apoyo y por estar ahí a pesar de todo.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

### CAPÍTULO I GENERALIDADES

- Definición de artritis reumatoide.....	7
- Antecedentes históricos.....	8
- Sistema articular: definición, clasificación y estructuras.....	10
- Inflamación: aguda y crónica.....	20
- Respuesta inmune: inespecífica y específica.....	27
- Inmunidad y enfermedad.....	36
- Autoinmunidad.....	37

### CAPÍTULO II ARTRITIS REUMATOIDE

- Etiología y factores de riesgo asociados.....	40
- Epidemiología.....	45
- Anatomía patológica y patogenia.....	46
- Signos y síntomas de la afección articular.....	54
- Manifestaciones clínicas extraarticulares.....	58
- Diagnóstico y pruebas auxiliares de diagnóstico.....	65
- Pronóstico de la enfermedad.....	69
- Mortalidad.....	70

### CAPÍTULO III TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

- Objetivos terapéuticos.....	72
- Evolución clínica, funcional y radiográfica de la AR.....	73
- Estadíos anatómicos de la AR.....	75
- Criterios de remisión.....	75
- Antiinflamatorios no esteroides (AINEs).....	78
- Glucocorticoides.....	83

- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).....	88
- Agentes Biológicos.....	108
- Efectos adversos de los agentes biológicos.....	117
- Rituximab.....	124
- Inhibidor de las moléculas de coestimulación CTLA4-Ig.....	127
- Terapia hormonal.....	129
- Cirugía.....	136
- Costos asociados a la AR.....	136
CAPÍTULO IV TERAPIA ALTERNATIVA PARA ARTRITIS REUMATOIDE	
- Fitoterapia.....	138
- Acupuntura.....	140
- Fisioterapia.....	142
- Electroterapia.....	144
- Láser de baja energía.....	144
- Masaje.....	144
- Balneoterapia.....	145
- Consideraciones generales:reposo, ejercicio, dieta, protección articular	146
CAPÍTULO V ASPECTOS BUCODENTALES ASOCIADOS AL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE	
- Afectación de la articulación temporomandibular.....	149
- Enfermedad periodontal.....	154
- Compromiso de glándulas salivales.....	156
- Infecciones orales.....	158
- Lesiones orales.....	160
- Manejo del paciente en el consultorio dental.....	161
CONCLUSIONES.....	164
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	167

## INTRODUCCIÓN

El contenido de este trabajo tiene como objetivo ampliar los conocimientos sobre la Artritis Reumatoide, que es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, autoinmune y de etiología desconocida. El dolor en esta enfermedad es una constante, la atrofia y destrucción articular se acentúan con el tiempo lo que implica incapacidad funcional del paciente e incluso laboral, con un deterioro en la calidad de vida.

Abundando en diferentes aspectos, es relevante conocer cuáles son las causas actualmente conocidas como desencadenantes y/o perpetuantes de esta enfermedad, que manifestaciones clínicas presentan estos pacientes, como se diagnostica, cuál es su tratamiento y sobre todo cuáles son los aspectos bucodentales relacionados a estos pacientes que a los Cirujanos Dentistas competen.

La profesión de Cirujano Dentista implica de un amplio conocimiento de enfermedades con significativa prevalencia en la población, ya que el contacto frecuente con estos pacientes lo requiere a fin de brindar una atención odontológica de mejor calidad.

La Artritis Reumatoide es una de ellas, con una prevalencia de 1 a 3 % de la población a nivel mundial.

Por tanto al ser una enfermedad progresiva y en la actualidad incurable, los tratamientos utilizados son múltiples, y permite ver a estos pacientes desde otro punto de vista, que con una buena calidad de atención dental basada en el conocimiento podría mejorar su calidad de vida ya tan deteriorada.

# **CAPÍTULO I. GENERALIDADES**

## **DEFINICIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE**

El término artritis viene del griego arthron que significa articulación, y el sufijo ítis: inflamación. Literalmente artritis significa inflamación de las articulaciones. El término reuma es un vocablo griego y significa “sustancia que fluye”, un humor que se origina en el cerebro<sup>4</sup> y baja a las cavidades articulares y a los músculos produciendo dolor. En la actualidad el término se utiliza para referirse a todos los dolores músculoesqueléticos, que afecten tendones, ligamentos, músculos u otras estructuras de sostén.<sup>1</sup>

Así pues, la Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica<sup>2, 3, 6</sup>, de carácter autoinmune y etiología desconocida, cuyo órgano diana principal son las articulaciones diartroidales.<sup>3</sup> Produce una grave morbilidad, deterioro de la capacidad funcional e incapacidad laboral, con disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad del paciente.<sup>32</sup>

La alteración característica de la AR es una sinovitis inflamatoria persistente que habitualmente afecta las articulaciones periféricas (manos y pies)<sup>4</sup>, de forma simétrica, provocando la destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores.<sup>2</sup>

La evolución de la artritis reumatoide es muy variable<sup>2</sup>, su presentación clínica rodea un amplio espectro<sup>5</sup>, desde un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, hasta una polioartritis progresiva e imparable<sup>2</sup> que causa daño estructural irreversible e incapacidad del paciente.<sup>5</sup>

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El examen de restos humanos de la antigüedad en Europa y en el norte de África muestra varias formas de artritis, pero las características de lesiones reumatoideas con erosiones marginales del hueso-interfase cartílago de pequeñas articulaciones son casi ausentes. En contraste, estudios paleontológicos de especímenes que datan de miles de años muestran una clara evidencia de AR en tribus nativas Americanas en Norteamérica.<sup>4</sup>

Botticelli en el siglo XIV representa deformidades como de AR en algunos sujetos de sus pinturas.<sup>19</sup> Evidencia de AR en Europa aparece a principios del siglo XVII especialmente en el arte holandés.<sup>4</sup>



La familia de Jordanes en un jardín, se nota hinchazón en las falanges y en sus articulaciones, 1630. Imagen cortesía del Museo del Prado, Madrid <sup>4</sup>

Sydenham publica el 1<sup>er</sup> caso reportado en 1676.<sup>4</sup> Subsecuentemente intermitentes casos fueron reportados; y no fue sino hasta 1800 que Agustín-Jacob Landre-Beauvais, proporcionó la primera descripción clínica de Artritis Reumatoide, quien la clasificó, como una variante de la gota.<sup>19</sup>

A mediados de 1800 Charcot y Cornil, describen la Artritis Crónica Juvenil.<sup>19</sup>

En 1859 Garrod nombra a la enfermedad Artritis Reumatoide para distinguirla de las hasta entonces conocidas: fiebre reumática y gota. Y hasta principios del siglo XX la Artritis Reumatoide fue vista como algo distinto de la osteoartritis (artritis deformante).<sup>4</sup>

En 1924 Felty describe el síndrome, de Artritis Reumatoide crónica asociada con esplenomegalia y leucopenia.<sup>19</sup>

Nociones relevantes sobre la patogénesis de la Artritis Reumatoide han evolucionado desde la mitad del siglo XX cuando los primeros conceptos de hiperreactividad inmune fueron considerados.<sup>4</sup>

Entre 1930 y 1940 observaciones independientes por Waaler en Noruega y Rose en EAU, observan que los eritrocitos de ovejas revestidos con suero de conejo se aglutinaban en presencia del suero de individuos con AR; esto permitió el desarrollo de un examen de diagnóstico para la enfermedad, el Factor Reumatoide.<sup>4</sup>

A finales de los 40's los corticosteroides fueron introducidos por Hench y colegas para el tratamiento de la AR. Posteriormente entre los 60's y 70's la inmunosupresión como terapia con azatioprina y subsecuentemente metotrexato fue introducida.<sup>19</sup>

En 1973 Zvaifler describe el potencial patogénico del factor reumatoide como un iniciador del complejo inmune.<sup>4</sup>

En 1976 Stanstny describe el papel de los Linfocitos T en la AR.<sup>4</sup>

En 1980 nuevas técnicas moleculares fueron disponibles para medir las citocinas en sinovio y fluido sinovial en AR, que confirmaron el rol de las células T en la AR, así como de macrófagos y fibroblastos incluyendo interleucinas (IL) 1, 6, 15, 18 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).<sup>4</sup>

En 1987 el Colegio Americano de Reumatología introduce una revisión de los criterios para la clasificación esquemática de la AR.<sup>19</sup>

En 1994 y 95 se introducen inmunoterapias experimentales, anticuerpos monoclonales contra citocinas (especialmente TNF $\alpha$  IL-1 y linfocitos).<sup>19</sup>

Para comprender y abundar un poco más en el tema revisaremos algunos aspectos anatómicos y relacionados.

## **SISTEMA ARTICULAR**

Constituido por articulaciones, este sistema es el elemento fundamental del movimiento. El estudio de las articulaciones lo constituye la artrología.<sup>12</sup>

Una articulación es el medio de unión entre diversas piezas (huesos o cartílagos)<sup>7</sup> del esqueleto entre sí, o entre un diente y un hueso.<sup>11</sup>

Las funciones del sistema articular son:

- a) Mantener acoplados unos a otros los huesos que protegen partes blandas.
- b) Contribuir a mantener la postura corporal.
- c) Participar en el desplazamiento mutuo de las partes del cuerpo.
- d) Con músculos y huesos, son los órganos de la locomoción, en la cual le corresponde un papel pasivo.<sup>12</sup>

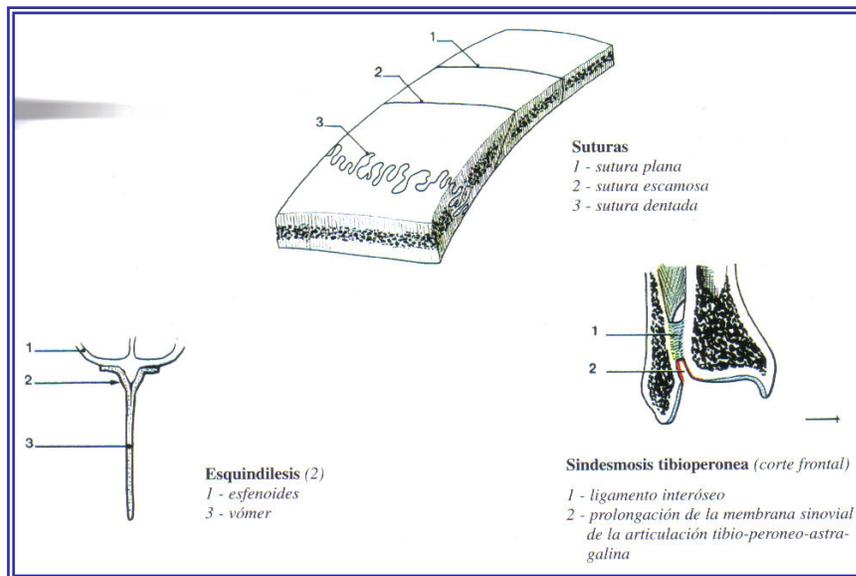
Todas las articulaciones derivan del mesénquima. El primer esbozo articular de los miembros aparece a partir de la 5<sup>ta</sup> semana de desarrollo. El mesénquima se transforma, bien en tejido fibroso, o en tejido cartilaginoso. Ambos tejidos secundariamente son invadidos progresivamente por tejido óseo. La interzona mesenquimatosa transitoria se transforma y origina los 3 tipos de articulación: fibrosa, cartilaginosa y sinovial.<sup>12</sup>

## **CLASIFICACIÓN DE LAS ARTICULACIONES**

A. FIBROSAS.- También llamadas sinartrosis. Son articulaciones rígidas, sin movilidad y unidas por el crecimiento del hueso, o por un cartílago fibroso resistente.<sup>7</sup> Estas a su vez se clasifican en:

- 1) Sindesmosis. Une 2 huesos por tejido fibroso. Ej. Articulación tibiofibular distal, presuturas de la calota craneal,<sup>11</sup> (que permiten el modelado del cráneo durante el parto).<sup>12</sup>
- 2) Sutura. El tejido fibroso que unía inicialmente los huesos, o presutura, posteriormente se osifica. Ej. Articulaciones de la calota craneal.
  - Dentada: superficies articulares en forma de sierra, engranadas.
  - Escamosa: superficies articulares talladas en bisel. Ej. Temporoparietal.
  - Plana: superficies articulares planas y regulares. Ej. Internasal.
  - Esquindelesis: cresta introducida en una ranura. Ej. Esfenovomeriana.<sup>12</sup>

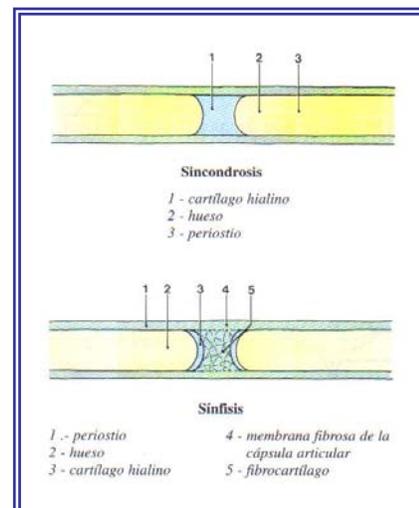
- 3) Gonfosis: une el diente al alveolo dentario por tejido fibroso, denominado periodonto de inserción.<sup>11</sup>



Representación esquemática de algunas articulaciones fibrosas.<sup>11</sup>

**B. CARTILAGINOSAS.-** También llamadas sínfisis.<sup>7</sup> La interzona articular esta ocupada por tejido cartilaginoso, carecen de cavidad articular.<sup>11</sup> Son articulaciones de escasa o reducida movilidad.<sup>7</sup> Se clasifican en:

- 1) Sincondrosis. Articulaciones con frecuencia transitorias. La interzona articular esta constituida por cartílago hialino. Ej. Articulaciones de la base del cráneo, diafisoepifisaria.
- 2) Sínfisis. La interzona articular está formada por un fibrocartílago. Ej. Articulación de los cuerpos vertebrales.<sup>11</sup>



Representación esquemática de las articulaciones cartilagosas.<sup>11</sup>

C. SINOVIALES.- También llamadas diartrosis,<sup>7</sup> son articulaciones especialmente móviles. Constan de:

- Superficies articulares de morfología variable y recubiertas de cartílago hialino.
- Cavidad articular.
- Cápsula articular, que encierra a la cavidad articular y une a los huesos de la articulación; constituida por 2 membranas: fibrosa y sinovial.<sup>11</sup>

Además algunas articulaciones sinoviales también contienen ligamentos accesorios, llamados intracapsulares y extracapsulares y/o cojinetes de fibrocartílago que se encuentran entre las superficies articulares de los huesos y que se unen en sus márgenes a la cápsula fibrosa. Estos cojinetes se llaman discos articulares o meniscos que generalmente dividen a la cavidad sinovial en dos espacios separados, ayudando a mantener la estabilidad de la articulación y dirigiendo el líquido sinovial a zonas de mayor fricción.<sup>14</sup> Estas articulaciones sinoviales a su vez se clasifican.

Por el número de huesos en:

- Simples: donde intervienen 2 huesos y una cavidad articular.
- Compuestas: donde intervienen varios huesos, hay una capsula articular común y una cavidad articular única o dividida. Ej. Rodilla.<sup>12</sup>

Por el número de ejes se clasifican en:

- Monoaxiales: permiten el movimiento solo en torno a 1 eje (rotación).
- Biaxiales: permiten el movimiento en torno a 2 ejes, que permiten abducción-aducción y flexión-extensión.
- Poliaxiales: los movimientos son posibles en torno a 3 ejes o más,<sup>12</sup> (flexión-extensión, abducción-aducción y rotación-circundación).<sup>8</sup>

Por la forma de sus superficies articulares se clasifican en:

- 1) Esferoidea (o cotiloidea). Enfrenta 2 segmentos de esfera, un macizo y otro hueco. Poliaxial.<sup>11</sup> Ej. Articulación escapulo humeral del hombro.<sup>14</sup>
- 2) Elipsoidea. En ella se oponen 2 superficies articulares, una cóncava y otra convexa, talladas como 2 elipsoides.<sup>5</sup> Biaxial. Ej. Articulación en la muñeca, entre el radio y los huesos carpianos.<sup>14</sup>
- 3) En silla de montar (o en encaje recíproco). De las 2 superficies articulares una es cóncava en un sentido y convexa en el otro; y la otra superficie inversamente configurada. Biaxial.<sup>11</sup> Ej. Articulación entre el trapecio del carpo y el metacarpo del pulgar.<sup>14</sup>
- 4) Ginglimo (antes troclear). Superficies articulares en forma de bisagra. La superficie abacial es cilíndrica, cóncava, en reloj de arena (hiperboloide), o convexa, en tonel (paraboloide). Monoaxial. Ej. Articulaciones del codo, tobillo e interfalángicas.<sup>14</sup>
- 5) Trocoide. Tiene 2 segmentos de cilindro, un macizo y otro hueco. Monoaxial. Ej. Articulación entre el atlas y el axis.<sup>11</sup>
- 6) Plana (o artrodia) enfrenta 2 superficies no verdaderamente planas, presentando por tanto infinidad de ejes. Sin embargo sus movimientos son reducidos de lado a lado y de atrás para delante. Ej. Articulaciones entre los huesos del carpo, huesos del tarso, el esternón con la clavícula y la escápula con la clavícula.<sup>14</sup>
- 7) Bicondilea. Presenta 2 superficies condíleas, una generalmente muy convexa y la otra casi plana. Articulación compleja, monoaxial (extensión y flexión) y a menudo 2 ejes accesorios. Ej. Rodilla.<sup>14</sup>

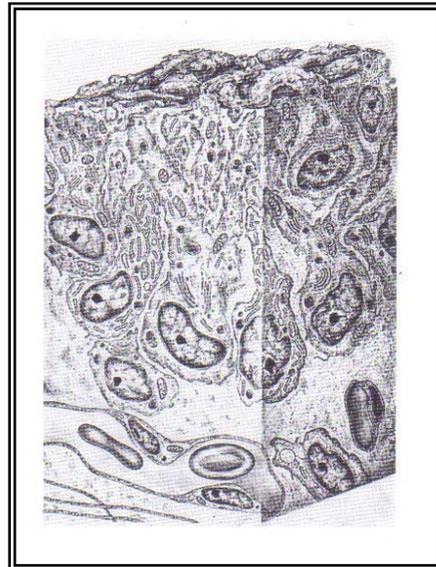
## ESTRUCTURAS ARTICULARES

A. DE PROTECCIÓN. Representada por la cápsula articular, que cierra la cavidad articular: una membrana fibrosa y una sinovial.<sup>11</sup>

- 1) Membrana fibrosa de la cápsula. Es la más externa, constituida de tejido conectivo denso (colágena).<sup>14</sup>
  - Es un manguito fibroso muy resistente y poco elástico; prolongación del periostio. Insertada tanto más alejadamente del cartílago articular cuanto más móvil es la articulación.
  - A veces algunas fibras recurrentes alcanzan las superficies articulares, son los frenos capsulares (o frénula capsulae).
  - Sus fibras tienen una orientación diferente según las articulaciones: longitudinales, circulares ó arciformes.
  - Garantiza la protección mecánica de la articulación.<sup>11</sup>
  
- 2) Membrana sinovial de la cápsula. Membrana conjuntiva delgada y transparente que se adhiere a la cara profunda de la membrana fibrosa. Recubre las partes óseas, tendones y ligamentos intracapsulares, excepto el cartílago y los discos articulares que están “desnudos”. Compuesta de tejido conectivo laxo con fibras elásticas y tejido adiposo en cantidad variable.<sup>14</sup>
  - Su superficie interna es lisa y brillante en ella se encuentran los sinoviocitos, en 1 ó 2 capas celulares.<sup>16</sup>
  - A veces forma repliegues en los fondos de saco (pliegues sinoviales).
  - Secreta el líquido sinovial o sinovia.
  - Su irritación mecánica ó infecciosa incrementa la producción del líquido sinovial ó durante el movimiento.
  - Posee buena vascularización y es rica en células histiocitarias.
  - Asegura la defensa de la articulación contra los gérmenes.<sup>11</sup>

Los sinoviocitos producen y secretan los componentes de la matriz extracelular en la membrana sinovial, como colágenos y proteoglicanos. Además producen los componentes celulares que son secretados al líquido articular: hialuronano y lubricina (sustancia similar a los proteoglicanos).<sup>16</sup>

Existen 2 tipos de sinoviocitos: los tipo A, similares a macrófagos y de posible origen en células madre mononucleares de la médula ósea; y los tipo B similares a fibroblastos, de origen incierto.<sup>16</sup>

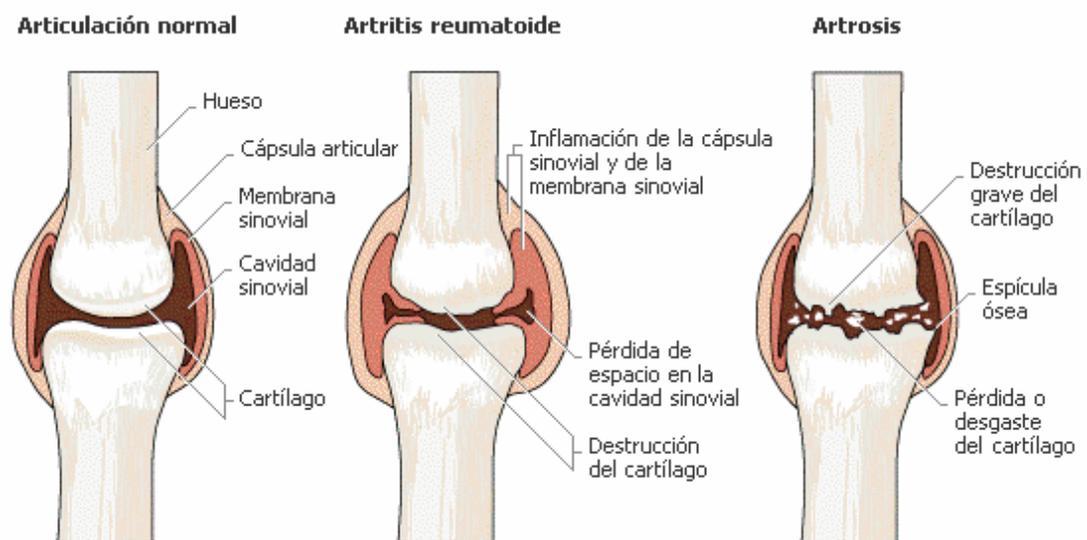


Dibujo esquemático 3d de la superficie de la membrana sinovial (capa de sinoviocitos) orientada hacia el espacio articular.<sup>16</sup>

Las células A tienen la capacidad de eliminar restos celulares y tisulares de la cavidad articular mediante fagocitosis. Además poseen marcadores de superficie que sugieren la posibilidad de su función como células presentadoras de antígeno, contribuyendo a desencadenar una respuesta inmunológica ante la presencia de material antigénico en la cavidad articular.<sup>16</sup> La artritis se debe a una inflamación de la sinovial.<sup>7</sup>

**B. DE AMORTIGUACIÓN DE PRESIONES.** Son aquellas estructuras cuya función principal es la de reducir, amortiguar y repartir las fuerzas que la presión ejerce sobre las articulaciones.

- 1) Cartílago articular. Cartílago hialino que protege a las articulaciones del desgaste. <sup>11</sup>Es liso, de color blanco azulado y de un espesor de 1 a 7 mm, valor máximo en las articulaciones grandes de individuos jóvenes. <sup>15</sup>
- Su amplitud esta en función directa de la amplitud del movimiento.
  - Su espesor es proporcional a la presión por unidad de superficie. <sup>11</sup>
  - Es deformable en todos los sentidos, pudiendo perder hasta el 50% de su espesor por la acción de la presión, que recupera rápidamente de por efecto de la movilización dinámica sostenida. <sup>11</sup>
  - Es avascular, <sup>16</sup> y se nutre por imbibición favorecida por los movimientos articulares, que determinan un fenómeno de bombeo a través de los canales cartilaginosos de 60 Å de diámetro. <sup>15</sup> Las sustancias nutritivas son proporcionadas por los vasos de la membrana sinovial, la cápsula fibrosa y de la parte profunda del cartílago. <sup>16</sup>
  - Compuesto por una red de fibras de colágeno tipo II (que forman más del 50% del peso en seco y se encargan del mantenimiento e integridad del tejido) y proteoglicanos (viscosos e hidrófilos, que permiten una gran resistencia a la compresión), producidos por los condrocitos. <sup>15</sup> La artrosis está en relación con alteraciones de los cartílagos articulares, ya sea por envejecimiento o mecánicas. <sup>11</sup>



Representación esquemática de las estructuras articulares y sus afecciones. <sup>7</sup>

- Si se destruye no se regenera.<sup>5</sup> No tiene inervación (la percepción del dolor se realiza por las terminaciones nerviosas de la membrana sinovial, hueso subcondral, cápsula articular y músculo).<sup>16</sup>
- 2) Líquido sinovial. Es un líquido transparente, viscoso, incoagulable, que recuerda a la clara de huevo.<sup>11</sup>
- Ultrafiltrado del plasma sanguíneo (al igual que el líquido tisular), pero sin las moléculas proteicas más grandes, y más rico en mucina. Con agregado de hialuronano sintetizado por los sinoviocitos que le provee la viscosidad para lubricar las superficies articulares y lubricina.<sup>16</sup>
  - Contiene una población mixta y escasa de células, compuesta principalmente por monocitos, macrófagos, linfocitos, sinoviocitos libres y leucocitos granulares.<sup>16</sup>
  - Su viscosidad depende de las presiones que sufre, y disminuye con el movimiento. El aumento de presión conduce a la gelificación.<sup>11</sup>
  - Su cantidad varía en las diferentes articulaciones del cuerpo, con un rango que va desde una capa viscosa delgada hasta una capa de casi 3.5 ml de líquido libre en una articulación larga.<sup>16</sup>

C. DE ADAPTACIÓN DE LAS SUPERFICIES ARTICULARES. Son fibrocartílagos que aseguran la congruencia de las superficies articulares.

- 1) Lambrum o rodete articular. Es un anillo marginal, triangular al corte. Presenta una cara libre y dos caras adherentes, una a la capsula articular y otra a una superficie articular.
- 2) Menisco. Es un anillo marginal con 2 caras libres y 1 adherente a la cápsula. Sus extremos a veces están fijados por un ligamento meniscal.
- 3) El disco. Es un tabique interarticular adherido a la cápsula por su borde periférico. Subdivide la cavidad articular.

Estos fibrocartílagos están formados por 3 partes:

- Central, esencialmente cartilaginosa, que constituye sus  $\frac{3}{4}$  partes.
- Periférica fundamentalmente fibrosa.
- Adherida, vascularizada por contigüidad, es la zona de regeneración.<sup>11</sup>

D. DE MANTENIMIENTO. Se oponen a la dislocación de la articulación.

Sus elongaciones y sus roturas son responsables de los esguinces. La elongación es una lesión benigna pero muy dolorosa. La rotura o desgarre ligamentosa implica problemas funcionales con dolores fuertes y equimosis.

- 1) Membrana fibrosa de la cápsula articular.
- 2) Ligamentos. Son láminas fibrosas que unen las piezas constitutivas de una articulación, se clasifican en:
  - Capsulares: engrosamientos de la membrana fibrosa de la cápsula.
  - Extracapsulares: son formaciones autónomas, independientes de la cápsula articular, y situados por fuera de la cavidad articular.
  - Intracapsulares situados en la cavidad articular. Están rodeados por un manguito sinovial.
- 3) Tendones de los músculos periarticulares. Juegan un papel de contención muy importante.<sup>11</sup>

E. DE DESLIZAMIENTO. Favorecen el desplazamiento de las superficies articulares directa o indirectamente.

- 1) Cartílago articular.
- 2) Líquido sinovial.
- 3) El labrum, menisco y disco que favorecen la expresión de la sinovia.<sup>11</sup>

## INFLAMACIÓN

Es la reacción del tejido vivo vascularizado a una agresión local por estímulos exógenos o endógenos. Fundamentalmente es una respuesta de carácter protector, cuyo objetivo principal es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular (por ejemplo microorganismos patógenos) y de las consecuencias de la misma (células y restos tisulares tóxicos).<sup>10</sup> De acuerdo a su duración se le describe como aguda o crónica.<sup>7</sup>

Agentes causales de la inflamación:

- 1.- Microorganismos vivos: especialmente bacterias.
- 2.- Alergeno y otras reacciones de origen inmune.
- 3.- Agentes físicos como calor, frío, traumatismos, descargas eléctricas, etc.
- 4.- Agentes químicos como ácidos, toxinas, fármacos y sustancias cáusticas.
- 5.- Cuerpos extraños.
- 6.- Reparación de los tejidos.<sup>10</sup>

No obstante los procesos de inflamación y reparación pueden ser perjudiciales para el organismo ya que pueden constituir el mecanismo patogénico básico de las reacciones de hipersensibilidad, y de algunas enfermedades crónicas como la artritis reumatoide.<sup>13</sup>

La respuesta inflamatoria tienen lugar en el tejido conjuntivo vascularizado, e implica al plasma, las células circulantes (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos, y plaquetas); los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares: (mastocitos (situados alrededor de los vasos sanguíneos), fibroblastos del tejido conjuntivo, y ocasionales macrófagos y linfocitos residentes); y extracelulares del tejido conjuntivo (proteínas fibrilares estructurales: colágeno y elastina, glucoproteínas de adhesión: fibronectina, laminina, etc. y proteoglicanos).<sup>13</sup>

Las fases de la inflamación en general son:

- Respuesta inflamatoria inmediata relacionada con la causa.
- Amplificación de la respuesta inicial por la acción de mediadores químicos que potencializan la acción vascular.
- Cronicidad de la inflamación y/o reparación de los tejidos.<sup>10</sup>

### **INFLAMACIÓN AGUDA**

Es la respuesta temprana de un tejido a la lesión, considerada como la primera línea de defensa contra las lesiones. Se caracteriza por alteraciones en la microcirculación, con exudado de líquido y emigración de leucocitos de los vasos sanguíneos hasta el área de la lesión. Las principales células que interfieren en la inflamación aguda son los neutrófilos y monocitos. Acontecimientos microscópicos que corresponden a los signos de la inflamación aguda son:

- Cambios vasculares: vasoconstricción inmediata, vaso dilatación (rubor y dolor) y aumento de la permeabilidad (edema tisular).
- Celulares mediados por leucocitos: marginación, pavimentación, adherencia, diapédesis, migración y quimiotaxis.
- Fagocitosis: reconocimiento (opsonización), englobamiento y destrucción.

Durante la quimiotaxia y la fagocitosis, los leucocitos activados pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas fuera de las células y potencialmente causar daño a los endotelios y tejidos, (causando dolor e impotencia o pérdida de la función).<sup>10</sup>

Un estímulo inflamatorio inicial desencadena la liberación de mediadores químicos que son sustancias originadas del plasma, o de las células que regulan las respuestas subsecuentes vasculares y celulares de la inflamación.<sup>10</sup> Los mediadores derivados del plasma (por ejemplo el

complemento) están presentes en el plasma en formas precursoras que deben ser activadas. Los mediadores derivados de las células permanecen normalmente secuestrados en gránulos intracelulares (por ejemplo la histamina en los gránulos de los mastocitos) que deben ser secretados o sintetizados de novo. Las principales células que secretan o sintetizan mediadores son: plaquetas, neutrófilos, mastocitos y monocitos/macrófagos, también las células mesenquimales (del endotelio, músculo liso y fibroblastos) y las de los epitelios también pueden elaborar algún mediador.<sup>13</sup>

La mayoría de los mediadores actúan uniéndose a receptores específicos situados en las células diana y pueden estimular la liberación de moléculas por parte de las propias células diana, que amplían o contrarrestan la acción. Sin embargo algunos de ellos tienen actividad enzimática directa (proteasas lisosomales) o producen una lesión de tipo tóxica (metabolitos del oxígeno).<sup>13</sup>

Mediador	Origen	Acción		
		PV	Q	Otros
Histamina serotonina	Mastocitos plaquetas	+	-	
Bradicinina	Sustrato plasmático	+	-	Dolor
C3a	Proteína plasmática a través del hígado	+	-	Fragmento opsónico (C3b)
C5a	Macrófagos	+	+	Adhesión leucocitaria
Prostaglandinas	Mastocitos de los fosfolípidos de membrana	Potencia a otros M	-	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrieno B <sub>4</sub>	Leucocitos	-	+	Adhesión leucocitaria
Leucotrieno C <sup>4</sup> D <sub>4</sub> E <sub>4</sub>	Leucocitos Mastocitos	+	-	Broncoconstricción, Vasoconstricción
Metabolitos del O <sub>2</sub>	Leucocitos	+	-	Lesión endotelial y tisular
PAF	Leucocitos Mastocitos	+	+	Broncoconstricción, cebado de leucocitos
IL-1 y TNF	Macrófagos, otros	-	+	Reacciones de fase aguda, activación endotelial
Quimiocinas	Leucocitos, otros	-	+	Activación leucocitaria
Oxido Nítrico	Macrófagos, endotelio	+	+	Vasodilatación citotóxica

Resumen de los mediadores de la inflamación aguda.<sup>13</sup>

Una vez activados y liberados de la célula los mediadores se: degradan (por ejemplo los metabolitos del ácido araquidónico), se inactivan por acción de enzimas (por ejemplo la cininasa inactiva a la bradicinina), son “barridos” (los antioxidantes barren los metabolitos tóxicos del oxígeno) o inhibidos (por ejemplo los inhibidores del complemento). Por lo tanto existe un sistema de control y equilibrio en la regulación de las acciones de los mediadores.

## **INFLAMACIÓN CRÓNICA**

Inflamación de duración prolongada en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación. Aunque puede evolucionar desde un cuadro de inflamación aguda con frecuencia se inicia en forma insidiosa como una respuesta solapada de baja intensidad y a menudo asintomática. Se observa en los siguientes contextos.<sup>13</sup>

1. Infecciones persistentes producidas por ciertos microorganismos, como el bacilo de la tuberculosis y algunos hongos, que tienen una patogenicidad baja e inducen una reacción inmunitaria llamada hipersensibilidad retardada. En ocasiones la respuesta inflamatoria adopta un patrón morfológico específico denominado reacción granulomatosa.
2. Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos exógenos o endógenos. La aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial, inducido, al menos en parte por componentes lipídicos plasmáticos endógenos de carácter tóxico.
3. Autoinmunidad. Reacciones inmunitarias contra los propios tejidos de la persona que las padece (enfermedades autoinmunitarias). En estas enfermedades los antígenos propios inducen una reacción inmunitaria que se mantiene a sí misma y que da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos.<sup>13</sup>

La inflamación crónica se caracteriza por:

- Infiltración de células mononucleares, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que refleja una reacción persistente a la lesión.
- Destrucción tisular, inducida principalmente por células inflamatorias.
- Intentos de reparación mediante sustitución de tejido lesionado por tejido conjuntivo, y en especial con fibrosis.<sup>10</sup>

## CÉLULAS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

**MACRÓFAGO:** es la “prima donna” de la inflamación crónica, es sólo uno de los componentes del sistema mononuclear fagocítico, el cual está constituido por células procedentes de la médula ósea muy relacionadas entre sí: los monocitos de la sangre y los macrófagos de los tejidos. Se originan a partir de una célula precursora común en la médula ósea, que origina a los monocitos de la sangre y estos al migrar hacia los diferentes tejidos se transforman en macrófagos. Los macrófagos se encuentran de forma difusa en el tejido conjuntivo, o agrupados en algunos órganos como hígado, bazo, ganglios linfáticos y pulmones. La vida media de los monocitos en la sangre es de un día, mientras que la de los macrófagos es de varios meses. Esta transformación desde las células precursoras de la médula ósea hasta los macrófagos tisulares está regulada por diferentes factores de crecimiento y diferenciación: citocinas, moléculas de adhesión e interacciones celulares.<sup>13</sup>

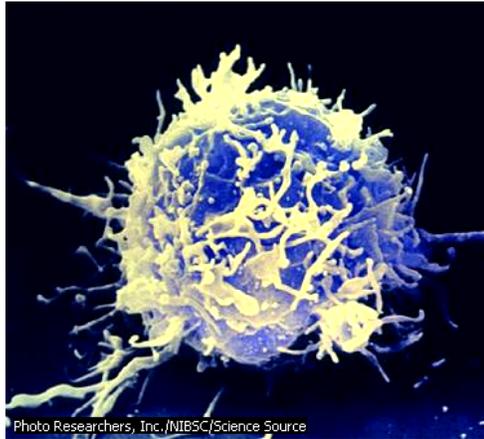
Al ser activados por señales de citocinas (IFN $\gamma$ ) secretadas por linfocitos T sensibilizados, endotóxicas bacterianas, otros mediadores químicos y proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina, los macrófagos, secretan una amplia variedad de productos biológicamente activos, que cuando no son contrarrestados, son mediadores importantes de la

destrucción tisular, en la proliferación vascular y en la fibrosis característica de la inflamación crónica, entre las que se encuentran:

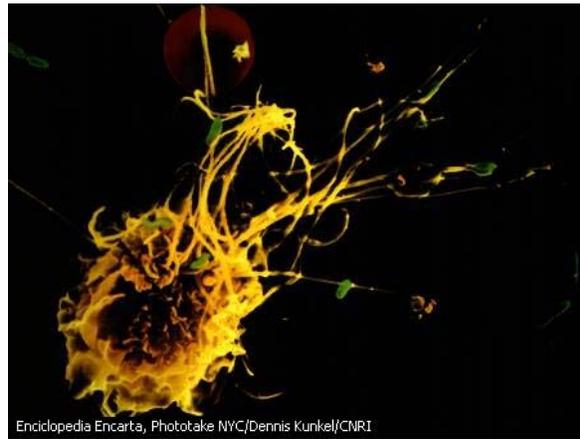
- Enzimas: elastasa, proteasas neutras (tóxicas para la matriz extracelular), colagenasa, activador del plasminógeno, hidrolasas ácidas, fosfatasas, lipasas.
- Componentes del complemento (C1 a C5, properdina).
- Factores de coagulación (por ejemplo V, VIII, factor tisular).
- Metabolitos reactivos del oxígeno (tóxico para las células).
- Eicosanoides.
- Citocinas, quimiocinas (IL-1, TNF, IL-8) que atraen a otras células.
- Factores de crecimiento (PDGF, EGF, FGF, TGF- $\beta$ ) que dan lugar a la proliferación de fibroblastos, depósito de colágeno y a la angiogénesis.
- Óxido nítrico.<sup>1</sup>

LINFOCITOS: se movilizan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y por células, y también por razones desconocidas en los cuadros de inflamación mediada por mecanismos no inmunitarios. Los linfocitos de diferente tipo (T y B) ó estado (activados ó T de memoria) utilizan distintas moléculas de adhesión ( $\alpha\beta$ /VCAM-I e ICAM-I/LFA-1, predominantemente) y quimiocinas (RANTES, linfotactina) para migrar hacia la zona de inflamación. Presentan una relación recíproca con los macrófagos en la inflamación crónica. Los linfocitos se pueden activar por el contacto con el antígeno, ya activados secretan linfocinas, una de ellas (IFN- $\gamma$ ) que es uno de los principales factores estimuladores de monocitos y macrófagos. A su vez, las citocinas producidas por los macrófagos activados (monocinas) activan los linfocitos que por su parte, secretan mediadores inflamatorios; de esta forma se establecen las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria.

CÉLULAS PLASMÁTICAS. Elaboran anticuerpos dirigidos contra el antígeno que persiste en la zona de inflamación, o contra los componentes tisulares alterados.<sup>13</sup>



Microfotografía electrónica de barrido de un linfocito T normal <sup>7</sup>



Macrófago engullendo una bacteria <sup>7</sup>

MASTOCITOS. Ampliamente distribución en los tejidos conjuntivos, participan en las reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Expresan en su superficie el receptor que fija la porción Fc del anticuerpo IgE ( $Fc\epsilon RI$ ). En las reacciones agudas, los anticuerpos IgE unidos a los receptores Fc de las células reconocen específicamente el antígeno, y estas células presentan desgranulación con liberación de mediadores, como la histamina y los productos de oxidación del ácido araquidónico, tipo de respuesta que se produce durante las reacciones anafilácticas frente a alimentos, veneno de insectos o fármacos, frecuentemente con malos resultados pero cuando está adecuadamente regulada, esta respuesta puede ser beneficiosa para el huésped. Estas células pueden participar en respuestas inflamatorias de carácter más persistente al elaborar citocinas como el  $TNF-\alpha$ , que aumenta la infiltración de leucocitos en la zona de la respuesta.<sup>13</sup>

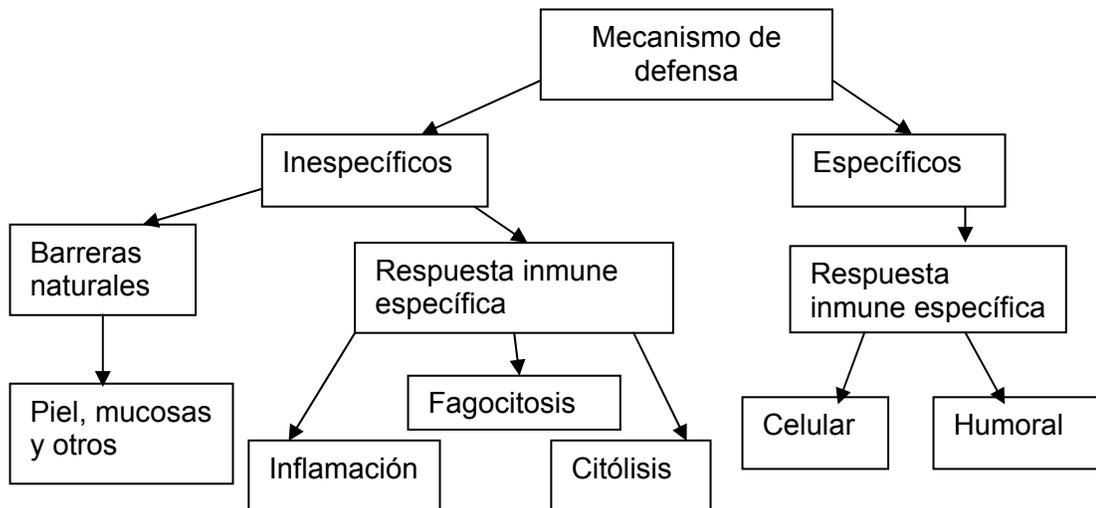
EOSINÓFILOS. Son también característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE, y de las infestaciones parasitarias. El reclutamiento de los eosinófilos implica su extravasación de la sangre y su alojamiento en el tejido mediante procesos similares a los de otros leucocitos. Los eosinófilos poseen gránulos que contienen proteína básica principal, muy catiónica que es tóxica para los parásitos y que también puede inducir lisis de las células epiteliales de los mamíferos. Por tanto, estas células producen un efecto beneficioso en las infecciones parasitarias, pero contribuyen a la lesión tisular en las reacciones inmunitarias. Así pues aunque el neutrófilo es la célula característica de la inflamación aguda, en muchas formas de inflamación crónica se siguen observando, cuya presencia se debe a la persistencia de bacterias ó mediadores producidos por los macrófagos o por las células necróticas.<sup>13</sup>

## **RESPUESTA INMUNE**

Inmunología: ciencia que estudia los procesos moleculares y celulares implicados en la defensa de la integridad biológica del organismo, a través de la identificación de sustancias propias (moléculas, células y tejidos del cuerpo con todo lo que pertenece a ellos) y detección de las sustancias extrañas y su destrucción<sup>17</sup> (microorganismos infecciosos (protozoos, hongos, bacterias, micoplasmas y virus), parásitos, toxinas y venenos, de tamaño suficiente y composición apropiada, los tumores y las células neoplásicas, los trasplantes y las células o moléculas transfundidas de animales no idénticos genéticamente).<sup>7</sup>

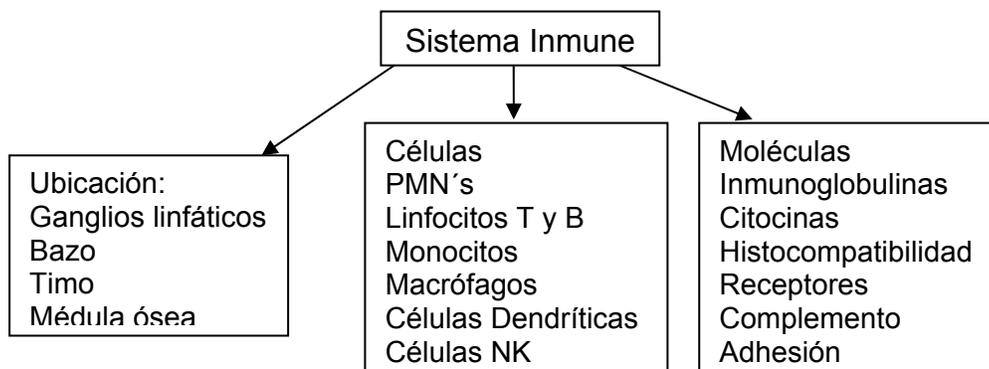
Los mecanismos de defensa pueden ser inespecíficos y/o específicos, aunque generalmente la respuesta inmune responde de forma unitaria, por lo

que esta división es más teórica que real. Lo que sí ocurre es que dependiendo de las circunstancias en unos casos predomina más una que otra.<sup>17</sup>

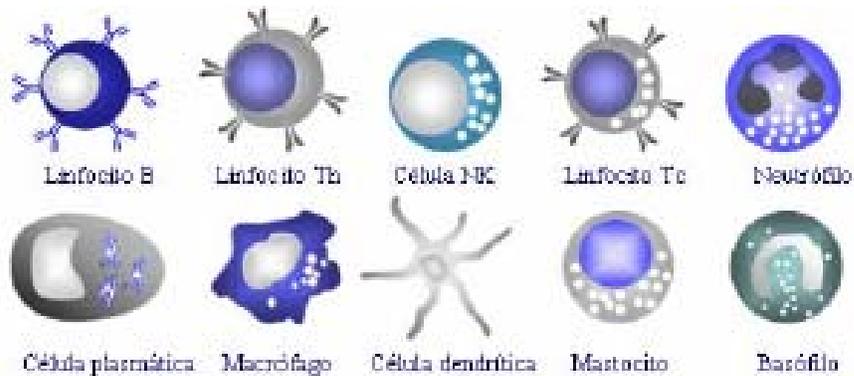


Representación esquemática de los diferentes mecanismos de defensa inmunológica.<sup>17</sup>

El sistema inmune se encuentra ubicado en los órganos linfoides y en su acción participan una serie de células inmunocompetentes, y moléculas, entre las que destacan las inmunoglobulinas, linfocinas y otras. Todas las sustancias que tienen la capacidad de estimular al sistema inmune, se conocen como antígenos y las partes del mismo que tienen capacidad inmunógena, se conocen como determinantes antigénicos o epítopos.<sup>17</sup>



Principales componentes del sistema inmune.<sup>17</sup>



Diferentes tipos celulares que pueden participar en la respuesta inmune.<sup>17</sup>

Además es apoyado por cambios fisiológicos de los tejidos alterados o infectados, que son conocidos como inflamaciones. Esta reacción facilita la invasión de células del sistema inmunológico al sitio de infección.<sup>8</sup>

### **INMUNIDAD INNATA O INESPECÍFICA.**

Representa el 1<sup>er</sup> sistema defensivo del organismo, es de especial significación frente a la protección del mismo ante infecciones y cáncer. Es una respuesta inmediata o rápida (minutos-horas). No está basada en la exposición clonal de linfocitos. Reconoce una amplia variedad de patógenos.<sup>12</sup> Está determinada por edad, sexo, raza zona geográfica, etc.<sup>10</sup> Sus mecanismos están constituidos por las barreras naturales, tales como la piel, mucosas y otros elementos naturales que están protegiendo constantemente al individuo de contagios externos: lisosoma de la saliva, lágrimas y secreciones nasales que tienen capacidad de romper la unión de azúcares en las paredes bacterianas que puede inducir su lisis.<sup>17</sup>

En este tipo de respuesta también participa el sistema de complemento (C), que pertenece al sistema congénito, consta de aproximadamente 30 proteínas, diferentes que se encuentran en el plasma sanguíneo (representando alrededor del 4% de todas las proteínas sanguíneas).<sup>8</sup>

Es una cascada de enzimas, desencadenada por múltiples componentes, que se utiliza para atraer células fagocíticas hacia los microorganismos e internalizarlos.<sup>9</sup> Funciona de 3 maneras diferentes:

- 1) Quimiotaxis: atrayendo a las células inmunes para que los agentes patógenos puedan ser atacados y fagocitados.
- 2) Oponización: depositándose sobre las bacterias y marcándolas para que sean el blanco de las células fagocíticas (por ejemplo de los macrófagos).
- 3) Ataque a la membrana: depositándose sobre la membrana bacteriana y provocando la formación de poros que llevan a la lisis del agente patógeno.

C3a y C5a actúan sobre los mastocitos e inducen la liberación de otros mediadores, como histamina, leucotrieno B<sub>4</sub> y factor de necrosis tumoral (TNF), que actúan sobre la permeabilidad y la adhesión de los capilares, como también sobre la quimiotaxis de los neutrófilos, a los que también activan.

La fagocitosis es quizás el principal mecanismo que actúa en este tipo de respuesta; se lleva a cabo en varias fases:

- 1) Reconocimiento y unión de la partícula al leucocito fagocitante.
- 2) Inclusión con la formación de una vesícula fagocítica (fagosoma), después formando el fagolisosoma, en el que se llevaran a cabo diferentes mecanismos antimicrobianos: la conversión de O<sub>2</sub> a intermediarios reactivos de éste, la síntesis de óxido nítrico y la liberación de múltiples factores independientes del O<sub>2</sub> desde los gránulos.
- 3) Muerte y descomposición del material ingerido.<sup>13</sup>

### **INMUNIDAD ADQUIRIDA O ESPECÍFICA**

Se desarrolla solo frente a la sustancia extraña que indujo su iniciación.<sup>17</sup> La capacidad para responder específicamente frente a ésta se adquiere por interacción con los antígenos (sustancias extrañas potencialmente peligrosas

para el organismo que provocan reacciones de defensa, tales como la formación de anticuerpos).<sup>7</sup> Por tanto el organismo necesita tener a su disposición una cantidad muy importante de defensas inmunitarias específicas.<sup>9</sup> Este tipo de respuesta es mediada por linfocitos y otras células como las dendríticas, macrófagos, etc., y las sustancias liberadas por los mismos, anticuerpos y citocinas.<sup>17</sup>

La respuesta específica está basada en la capacidad de los linfocitos para formar receptores antigénicos de alta especificidad ante una sospecha sin haber estado jamás en contacto directo con el antígeno correspondiente. En el hombre hay varios miles de millones de linfocitos diferentes y cada uno de ellos es portador de un receptor antigénico distinto. Cuando uno de estos receptores reconoce a su antígeno, el linfocito portador se activa y lleva a cabo su función específica en la respuesta inmune.<sup>8</sup>

La respuesta inmune específica puede ser de 2 tipos: humoral (linfocitos B) y celular (linfocitos T tanto colaboradores (Th) como citotóxicos (Tc)). Aunque la separación de ambos tipos de respuesta específica, es más didáctica que real. Los linfocitos B reconocen el antígeno mediante inmunoglobulinas (Ig) de membrana (IgM), mientras que los linfocitos T lo reconocen mediante el receptor de linfocitos T (TCR), y se unen a él.<sup>17</sup>

**RESPUESTA INMUNE HUMORAL.-** Mediada por los linfocitos B, que como se dijo reconocen al antígeno a través de las Ig's de membrana, estímulo que no es suficiente para que se inicie y desarrolle esta respuesta. Para ello es necesario que los linfocitos B, además del estímulo antigénico reciban el estímulo de ciertas citocinas producidas por los linfocitos T colaboradores; así pues sólo cuando confluyen estos estímulos, el antigénico y el mediado por las citocinas, se produce la activación, proliferación y diferenciación de

los linfocitos B hasta la formación de células de memoria y células plasmáticas productoras de Ig's (elemento final de la respuesta humoral).<sup>17</sup>

Las inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas formadas al menos por 4 cadenas, a diferencia el receptor de los linfocitos T (TCR) que es también una glicoproteína pero de solo 2 cadenas. Cada Ig tiene la propiedad de unirse específicamente al antígeno que indujo su formación,<sup>17</sup> después de interactuar con un este, los anticuerpos activan una gama de mecanismos inmunobiológicos que protegen al organismo frente a infecciones y a otros efectos indeseables. <sup>7</sup>Otra parte de las molécula del anticuerpo (Ig) actúa como intermediaria en funciones inmunológicas como la interacción de activación del complemento con macrófagos y otras células.<sup>17</sup>

Todas las clases de Ig's están presentes en la sangre, pero (IgG) es la clase dominante, es una proteína sérica importante (entre 8 y 16 mg/ml de IgG en seres humanos normales). La IgM se induce en la sangre en las primeras fases de la respuesta inmunitaria. La IgA se segrega en los fluidos gástricos y pulmonares, en sudor y en saliva. La IgE media las respuestas anafiláctica (liberadora de histamina) y alérgica, además es importante en la protección frente a los parásitos. La función de la IgD circulante no se conoce bien.<sup>7</sup> Los complejos antígeno-anticuerpo se eliminan del cuerpo mediante diversos procesos, los microorganismos recubiertos de anticuerpos son sensibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos y otras células. <sup>7</sup>

**RESPUESTA INMUNE CELULAR.-** Se canaliza a través de los linfocitos T, cuyo nombre proviene del timo, órgano en el que completan los pasos decisivos de su diferenciación.<sup>7</sup> Se encarga del control de infecciones intracelulares (principalmente frente a virus, así como evitando la aparición y desarrollo de células tumorales). Para que los linfocitos T, puedan reconocer el antígeno, éste debe ser debidamente presentado, por las células

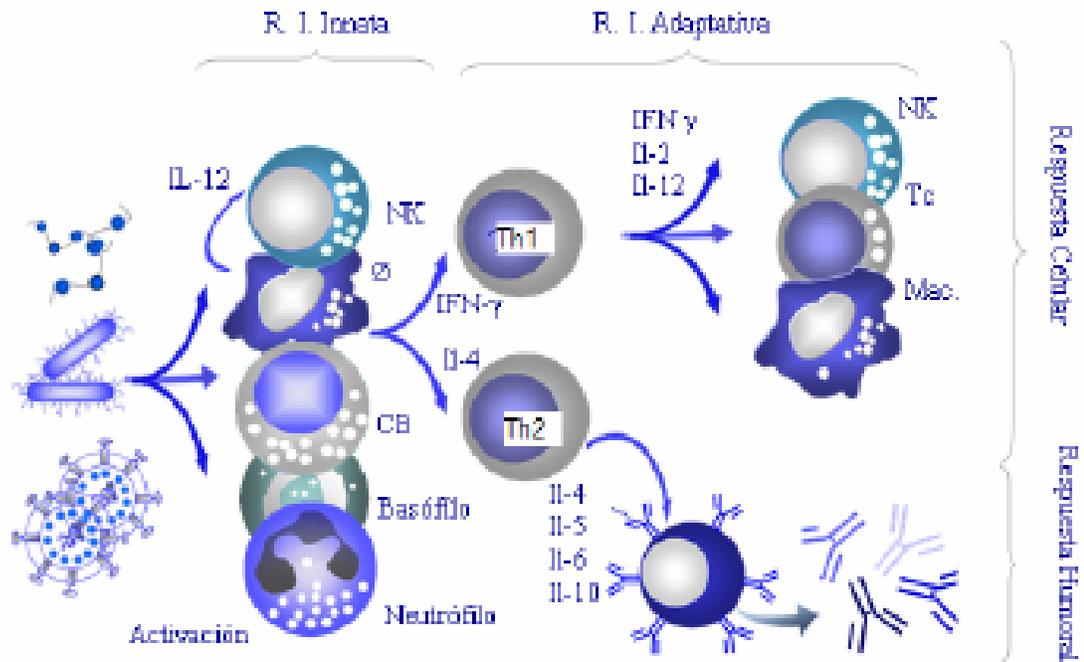
presentadoras de antígeno (APC) cuyos determinantes antigénicos son expuestos en la superficie de estas células en el seno de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).<sup>17</sup>

Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad son glicoproteínas presentes en las membranas de la mayoría las células nucleadas, entre las que se encuentran las células inmunocompetentes. Estas moléculas son esencialmente de 2 tipos: tipo I y tipo II, que tienen entre otras funciones la de presentar el antígeno a los linfocitos, así como la de participar en el proceso de maduración de los linfocitos T en el timo. Las células presentadoras de antígeno (APC) tienen como misión captar, procesar proteolíticamente en su interior y después presentar el antígeno a los linfocitos T conjuntamente con las moléculas de histocompatibilidad.<sup>17</sup>

Las células T helper cebadas, que detectan al antígeno del CMH clase II en la superficie de los macrófagos, liberan citocinas que en algunos casos contribuyen para que las células B elaboren el anticuerpo y en otros activan los macrófagos y les permite destruir parásitos intracelulares.<sup>9</sup>

Las células T citotóxicas tienen la capacidad de reconocer antígenos específicos del CMH clase I en la superficie de células infectadas por virus destruidas antes de que estos se repliquen. También liberan interferón  $\gamma$  que torna las células vecinas resistentes a la diseminación viral.<sup>9</sup>

Después de la activación proliferación y diferenciación celular de los linfocitos T, el Th es el núcleo central de la respuesta celular que actúa sobre, macrófagos, células NK y linfocitos Tc, que adquieren entonces la capacidad de lisar las células que portan el antígeno que indujo su activación.<sup>17</sup>



Visión general de la respuesta inmune. Interacción entre respuesta inmune humoral y celular.<sup>12</sup>

Las células NK poseen receptores inespecíficos similares a lecitinas para las células infectadas por virus, pero carecen de receptores específicos de antígeno; sin embargo, pueden reconocer células infectadas por virus y recubiertas por anticuerpo por medio de sus receptores Fc, y destruir la célula blanco por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA).<sup>9</sup>

Para que la respuesta inmune mediada por el reconocimiento del antígeno se lleve a cabo se requiere de la interacción entre las células presentadoras y las respondedoras, fenómeno que se lleva a cabo principalmente por las moléculas de adhesión, que son un grupo muy heterogéneo de sustancias localizadas en la superficie de las células presentadoras y respondedoras y en consecuencia permiten la unión entre el receptor de las células T y el complejo MHC-Ag de la APC. De igual forma, estas moléculas participan en todo tipo de interacción celular tanto en la respuesta celular como humoral.

La respuesta inmune es regulada por moléculas conocidas como linfocinas, (sustancias producidas por linfocitos en respuesta a una gran variedad de estímulos). Las linfocinas actúan como señal complementaria facilitando la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos y en general de todas las células implicadas en la respuesta inmune; así modulando la inmunidad.<sup>17</sup> Entre las principales se encuentran:

Citocinas mediadoras de la inmunidad natural.

- IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  que inician respuestas inflamatorias inespecíficas.
- Interferones de tipo I que protegen contra infecciones virales.

Citocinas que regulan el desarrollo, activación y diferenciación de linfocitos.

- IL-5, IL-12, IL-15, IL-2 e IL-4 que favorecen el desarrollo y diferenciación de los linfocitos T y B respectivamente.
- IL-10 y el factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ) que regulan la respuesta inmunológica, reduciéndola.

Citocinas que activan a las células inflamatorias, en especial inespecíficas.

- INF  $\gamma$ , TNF $\alpha$ , linfotóxina (TNF $\beta$ ) y el factor inhibitorio de la migración (MIF).

Citocinas que afectan el movimiento de los leucocitos (quimiotaxia y quimiocinesis) también llamadas quimiocinas.

- IL-8, eotaxina y proteínas-1 $\alpha$  de macrófagos inflamatorios.

Citocinas que estimulan la hematopoyesis mediante acción sobre las células hematopoyéticas progenitoras, dentro de las cuales varios miembros de esta familia se denominan factores estimulantes de colonias (CSF), debido a que inicialmente se les detectó por su capacidad para promover el crecimiento de colonias hematopoyéticas de la médula ósea.

- Macrófago granulocítico (MG).
- IL-3 e IL-7 que afectan el crecimiento de las células progenitoras de los linfocitos.<sup>10</sup>

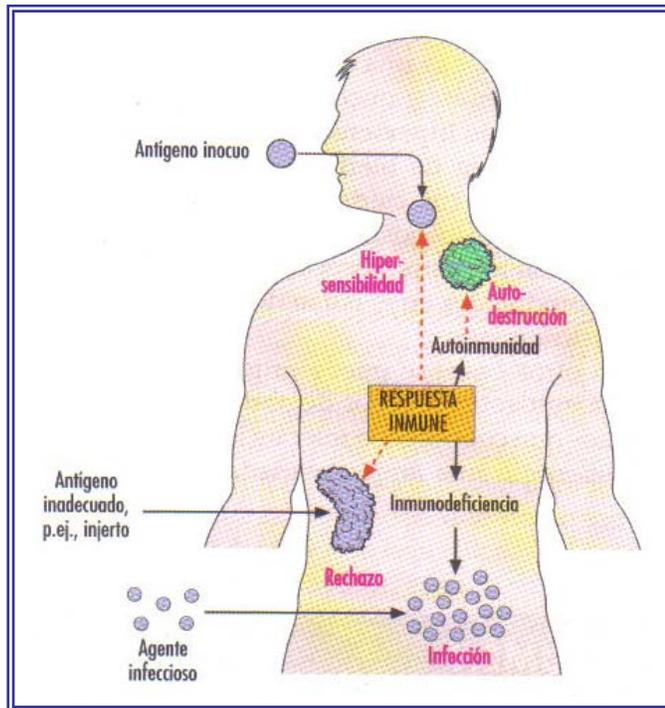
## CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

- Ser clonal (cuando los linfocitos activados proliferan y se diferencian en múltiples células derivadas, todas con idénticos receptores de superficie).
- Especificidad (reconocer unos antígenos y no otros).
- Desarrollar memoria (debida a la permanencia de linfocitos sensibilizados de larga vida después de un estímulo antigénico).
- Ser autorregulable por acción de diversos tipos de moléculas entre las que destacan las inmunoglobulinas y sobre todo las citocinas.<sup>17</sup>

## INMUNIDAD Y ENFERMEDAD

Los procesos inmunológicos son normalmente beneficiosos. Pero el desarrollo de formas de inmunidad inadecuadas puede causar enfermedades ó, al menos, efectos clínicos adversos.<sup>9</sup>

La reactividad inmunitaria excesiva (hipersensibilidad) puede causar trastornos como anafilaxis, alergia o asma. La degradación de la tolerancia a lo propio puede causar enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la cirrosis biliar primaria, el lupus eritematoso sistémico, la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes insulino dependiente, etc.<sup>7</sup> Cuando la respuesta de inmunidad adaptativa esta alterada en sus componentes y/o funciones se denominada genéricamente Inmunodeficiencia. Finalmente las células del sistema inmune tanto específicas (linfocitos), como accesorias (monocitos, granulocitos), pueden sufrir procesos neoplásicos, originando linfomas, leucemias y mielomas principalmente.<sup>18</sup>



Representación esquemática de las respuestas inmunes inadecuadas.<sup>9</sup>

## AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunes surgen como consecuencia de una pérdida de tolerancia a antígenos propios. Son de etiología desconocida, de carácter progresivo o recurrente y de acuerdo a la distribución de él ó los antígenos que las provocan, se distinguen las enfermedades autoinmunes órgano-específicas (tiroiditis de Hashimoto) y sistémicas (LES, AR, etc.),<sup>18</sup> en las cuales los anticuerpos tienen amplia reactividad y las lesiones se asemejan a las de la enfermedad del suero y relacionadas con el depósito de inmunocomplejos circulantes.<sup>9</sup>

Los factores genéticos multifactoriales incrementan la predisposición a la enfermedad autoinmune, entre ellos se incluyen: los genes HLA, la predisposición a la autoinmunidad agresiva y la selección de autoantígenos.

Las mujeres presentan una incidencia mucho mayor de autoinmunidad que los varones, quizá debida a influencias hormonales. El control por retroalimentación de los linfocitos a través del circuito citocinas-hipotálamo-hipófisis-suprarrenales puede presentar defectos, como en la AR.

Los estudios realizados en gemelos idénticos indican una fuerte influencia del ambiente en muchos trastornos; se sospecha de efectos de factores microbianos y no microbianos.

Las células B forman un pool de células que se estimulan mutua y espontáneamente para producir “anticuerpos naturales”, que interactúan por su idiotipo y a menudo muestran auto reactividad multiespecífica.<sup>9</sup>

El sistema inmune parece poseer un conjunto de células T dirigidas a una cantidad limitada de autoantígenos dominantes que están muy controlados. La mayoría de los autoantígenos son accesibles a los linfocitos circulantes, los cuales en condiciones normales incluyen las células T y B autoreactivas. Los autoantígenos dominantes pueden inducir tolerancia, pero las células T específicas para los péptidos presentados en bajas concentraciones (epítomos crípticos) serán autoreactivas en potencia.

Se presume que la clave del sistema es el control de las células T helper autoreactivas, que en condiciones normales no responden debido a la eliminación clonal, anergia clonal, supresión de células T o procesamiento inadecuado de autoantígeno. Más sin embargo las células T helper pueden ser insuficientes para mantener la autoinmunidad, por lo que se considera necesario un defecto en las células que normalmente regulan la autoinmunidad.

El tipo de respuesta inmune, inmunogénica ó de tolerancia, depende básicamente de la calidad del antígeno y de las interacciones entre células presentadoras de antígeno, linfocitos T y B.

En general, la ausencia de tolerancia a antígenos propios puede deberse a defectos intrínsecos del sistema inmune o bien a alteraciones relacionadas con el antígeno y su reconocimiento.<sup>9</sup> Entre los intrínsecos se ha descrito alteraciones en la presentación del antígeno por moléculas MHC II durante la deleción clonal (entre el auto antígeno celular y la célula T inductora autoreactiva, en el timo o en la periferia, en la regulación por anticuerpos antiidiotipo y en la actividad supresora de los linfocitos T.

Los relacionados con el antígeno, incluyen la activación policlonal de células B por antígenos bacterianos y de células T por superantígenos el mimetismo molecular y reacciones cruzadas, y la liberación de antígenos secuestrados. Por último, las células B y T pueden estimular en forma directa a través de activadores policlónales como el virus de Epstein Barr ó los superantígenos.

El desequilibrio de citocinas proporciona las circunstancias para que esto tenga lugar, si bien la situación puede ser muy compleja.<sup>9</sup> Dada la predisposición poligénica, estos cambios tendrían lugar por alguna desregulación interna espontánea, quizá relacionada con la edad o factores ambientales (o con ambos), en particular microorganismos.

La investigación actual es variada, pero se interesa por el estudio de la función de las citoquinas y sus receptores en la modulación de la respuesta inmunitaria y por la clasificación de las diversas funciones de los distintos tipos de leucocitos, que están contribuyendo a conocer mejor el control del sistema inmune.<sup>7</sup>

## **CAPÍTULO II. ARTRITIS REUMATOIDE**

### **ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

La causa de la Artritis Reumatoide (AR) sigue siendo desconocida.<sup>2</sup> En su establecimiento se distinguen 2 fenómenos, que pueden ser sucesivos o simultáneos: el desencadenamiento de la enfermedad y su perpetuación, en la que parece ser importante la autoinmunidad. En ambos fenómenos intervienen factores genéticos, que determinan la susceptibilidad del huésped para desarrollar la enfermedad.<sup>3</sup>

Los genes de la región clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) regulan las respuestas inmunes a un antígeno específico.

En particular, la susceptibilidad a la AR asociada con MHC podría reflejar la herencia de un gen o más que afecten en forma adversa las respuestas del huésped a un agente, ó a varios capaces de inducir la enfermedad.<sup>21</sup>

El mayor riesgo relativo para adquirir AR se ha relacionado con los genes HLA de susceptibilidad localizados en el brazo corto del cromosoma 6 de la región clase II del CMH. De éstos los más frecuentemente hallados en estudios grandes de población enferma para AR, son las moléculas denominadas HLA-DR1 (Judíos israelitas, indios de Asia<sup>2</sup>) y HLA-DR4 (para poblaciones de Norteamérica y Europa de raza blanca, Indios Chippewaa, Japoneses, poblaciones nativas de India y México, Sudamérica y sur de China<sup>2</sup>), en general presentes en 2/3 partes de los pacientes con AR.<sup>1</sup> Además de estos, se han identificado HLA-DR10 (Españoles e Italianos), HLA-DR 9 (Chilenos), HLA-DR 3 (Árabes).<sup>2</sup>

La molécula HLA-DR se compone de 2 cadenas: una  $\alpha$  no polimorfa y una  $\beta$  polimorfa. Las variaciones alélicas de la molécula HLA-DR reflejan las

diferencias en los aminoácidos 70 a 74 en la tercera región hipervariable de la cadena  $\beta$ .<sup>2</sup> Variación idéntica para todos los subtipos DR.<sup>3</sup>

Se estima que los genes HLA sólo contribuyen a una parte de la predisposición genética para la AR; ya que, existen genes fuera del complejo HLA que también contribuyen a ella. Entre éstos se encuentran los que controlan la expresión de los receptores antigénicos de las células T y de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. Además, los polimorfismos en los genes del (TNF $\alpha$ )<sup>5</sup> y en la interleucina IL-10 también se vinculan con la AR, al igual que una región situada en el cromosoma 3 (3q13). Asimismo, existen muchas otras regiones genéticas<sup>3</sup> que determinan el riesgo de padecer AR.

Así pues, se observa que de 20 a 30 % de la población general es HLA-DR4 positiva y no expresan la enfermedad, por lo que así los factores genéticos no dan una explicación completa de la patogenia ni la incidencia en la enfermedad por lo que se requiere de otros factores, tanto endógenos como exógenos<sup>6</sup> que interactúan para que se desencadene la enfermedad.<sup>21</sup> Como ejemplo, estudios epidemiológicos efectuados en África, demuestran que el clima y el nivel de urbanización, causan un gran impacto en la incidencia y gravedad de la AR en grupos con una base genética similar.<sup>2</sup>

La propuesta de la participación de agentes infecciosos (en pacientes con predisposición genética <sup>2</sup>) en la AR ha generado una cantidad considerable de investigaciones que proponen que la etiología de la AR está relacionada con la presencia de virus, bacterias y/o productos metabólicos de los mismos.<sup>22</sup> Dada la amplia distribución de la AR en todo el mundo, se piensa que el microorganismo infeccioso debería estar presente a un mismo tiempo en todas partes<sup>7</sup>. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran:

- *Mycoplasma*<sup>2</sup>. Diversos trabajos lo consideran como posible inductor de una artritis aguda o crónica, por medio de un mecanismo autoinmune en el hospedero. Su cultivo, aislado a partir de líquido sinovial es complicado por lo que se han utilizado herramientas de biología molecular como el PCR para dar un diagnóstico más preciso de su presencia en el tejido sinovial. Datos clínicos muestran que el *Mycoplasma* se ha detectado en 23 de 26 pacientes con AR, en 7 de 8 con artritis inflamatoria no reumatoide, en 4 con artritis no diferenciada y en 2 con espónido artropatías. En el año 2001 Gilroy et al detectan el ADN de *Mycoplasma fermentans* en 6 de 35 pacientes con AR , y en 18 de 85 pacientes con artritis seronegativa. Así pues estos reportes y la presencia de anticuerpos específicos para *Mycoplasma fermentans* establecen que tiene un papel importante en la iniciación o perpetuación de la enfermedad.<sup>22</sup>
  
- Debido a sus características la *Clamydia* podría ser un candidato para la iniciación de la AR, así como de otras artritis y enfermedades. Algunos estudios muestran que *Clamydia trachomatis* alcanza la articulación del sistema urogenital por medio de los monocitos circulatorios los cuales son comúnmente las células hospedadoras para la persistencia del microorganismo durante la infección a largo plazo del tejido sinovial.<sup>24</sup>
  
- Virus de Epstein-Barr (EBV).<sup>2</sup> Asociado al carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin, etc. Estimula la expansión policlonal de linfocitos y persiste dentro de linfocitos B, capaz de inducir la producción de autoanticuerpos, incluyendo el factor reumatoide. Existen secuencias antigénicas similares entre proteínas de EBV y proteínas específicas de la AR; la proteína gp110 del EBV que tiene una secuencia homóloga con el aminoácido QKRAA (shared epitope) de la cadena beta del HLA DR4. Los anticuerpos en contra de péptidos del EBV reconocen, vendan y

desnaturalizan colágena y keratina, esta observación soporta la hipótesis de que el reconocimiento del Shared epítotope de HLA por el receptor de la célula T induciría la producción de autoanticuerpos en contra de las proteínas articulares. Pacientes con AR controlada muestran niveles elevados de anticuerpos anti-EBV y cargas virales. Hasta ahora estudios que muestran la asociación entre la infección del EBV y la AR han sido caracterizados por pocos y retrospectivos diseños cruzados seccionales. Costenbänder Karen en su revisión menciona que no es posible direccionar la sincronización de estas anomalías con respecto al desarrollo de la AR, ya que no se sabe si la infección o su tratamiento es responsable de la anomalía de la respuesta serológica de EBV y de restos virales.<sup>23</sup>

Otros virus relacionados a la etiología o persistencia de la AR son:

- Virus de la rubéola a causa de su conocida tendencia a provocar artritis simétrica de las articulaciones mayores y menores.<sup>21</sup>
- Citomegalovirus.<sup>2</sup>
- Parvovirus B19.<sup>2</sup>
- Hepatitis B y C.<sup>23</sup>

De todos los posibles factores ambientales desencadenantes, el único que se ha demostrado claramente vinculado al desarrollo de la AR es el consumo de cigarrillos. En un estudio realizado en Suecia por Klareskog Lars et al, demuestra que fumar en el contexto de los genes HLA-DR pueden disparar reacciones inmunes específicas de AR hacia proteínas citrulinadas, registradas en fumadores pero no en los no fumadores; así pues la presencia de genes HLA-DR es un factor de riesgo solo para anticitrulina positiva (antiCCP + AR) y no para negativa. Estos datos sugieren una etiología involucrando un genotipo específico, una provocación ambiental y la inducción de la autoinmunidad específica hacia la AR.<sup>25</sup>

Otras investigaciones proveen teorías diversas sobre la etiología de la AR.

Yamasaki Satoshi et al, en su estudio comenta que las mutaciones somáticas mitocondriales de los sinoviocitos, presentes con mucha frecuencia en la sinovia de los pacientes con AR, pueden influenciar:

1) Alterando la función celular; 2) Causando una reacción inmune, debido a las mutaciones somáticas en péptidos desencadenada por CMH la cual fomenta la infiltración destructiva inmune a una articulación con AR. El sistema inmune puede ser preparado contra estos péptidos alterados a causa de homologaciones bacterianas. Estos procesos ayudan en la progresión de la enfermedad, y el temprano reconocimiento inmune de los péptidos mitocondriales podría también jugar un rol causal en la AR.<sup>26</sup>

Con objeto de determinar otro agente que causa la AR, mostrando gran semejanza a la periodontitis en el contexto patológico. Ogrendik M. realiza un estudio para medir los anticuerpos en suero en contra de bacterias orales anaeróbicas en pacientes con AR, al analizar muestras de suero sanguíneo de 30 pacientes con AR y 20 controles sanos. Obtiene como resultado anticuerpos formados en contra de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *melaninogénica* y *Bacteroides forsythus*. Concluyendo así que éstos podrían tener un papel importante en la etiopatogénesis de la AR.<sup>27</sup>

Por otro lado Rosenstein ED identifica que el *Porphyromona gingivalis* que es un patógeno oral implicado fuertemente en la patogénesis de la enfermedad periodontal, posee una enzima microbiana única, la peptidilarginina deiminasa (PAD) el equivalente humano identificado como factor de susceptibilidad para AR. Sugiere que la predisposición individual a la infección periodontal está expuesta a los antígenos generados por PAD, éstos conducen a la producción de factor reumatoide, conteniendo complejos inmunes y provocando inflamación local en gingiva y sinovia.<sup>28</sup>

En general procesos por los que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica son:

- Infección persistente de las estructuras articulares o la retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales, que generaría una reacción inflamatoria crónica.
- Inducción de la reacción inmunitaria por los microorganismos o la respuesta a ellos contra componentes de la articulación, alterando su integridad y desenmascarando los péptidos antigénicos. En este sentido, se ha observado reactividad frente a la colágena de tipo II y a las proteínas del choque térmico.
- El microorganismo infeccioso saturaría al hospedador de determinantes con reacción cruzada, expresados en la superficie articular a causa de la "similitud molecular".
- Los productos de los microorganismos infecciosos, como superantígenos, podrían inducir también la enfermedad.

Los superantígenos son proteínas con capacidad de unión a las moléculas HLA-DR y a determinados segmentos  $V\beta$  del receptor heterodimérico de la célula T; asimismo, estimulan a determinadas células T para que expresen los productos del gen  $V\beta$ . Su significado en la causa de la AR continúa siendo objeto de especulación.<sup>2</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La AR tiene una distribución mundial, no se ha informado de áreas geográficas o razas libres de ella.<sup>20</sup> Su prevalencia aproximada es del 1% en la población mundial <sup>20</sup>, con intervalos variables (de 0.3 a 2.1 %<sup>2</sup>), (de 0.3 a 3.0 %<sup>3</sup>), según el grupo étnico. Esto se ha demostrado en diversos estudios que han encontrado prevalencia aumentada en Finlandia, Alemania

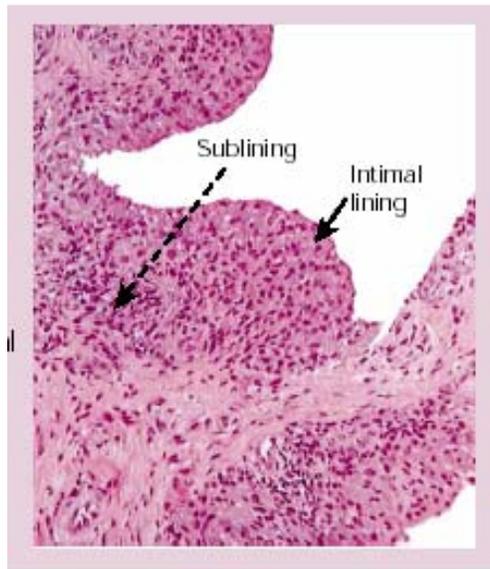
Occidental y algunos grupos indios de Norteamérica. Esta prevalencia aumenta con la edad, donde la diferencia entre géneros disminuye significativamente.<sup>2</sup>

Afecta más al género femenino con una proporción de 3:1 en cuanto al masculino.<sup>1, 2, 3, 7</sup> Pero tienen su punto máximo entre la 3<sup>era</sup> y 5<sup>ta</sup> décadas de vida,<sup>1,3</sup> donde el 80% de los pacientes desarrollan la enfermedad.<sup>2</sup>

Las cifras informadas sobre la incidencia de la AR son variables, siendo la tasa global de incidencia de AR probable y definida más alta de 90 casos /100 000 habitantes en una clínica holandesa.<sup>20</sup> Otros autores indican una incidencia variable de entre 0.68 a 2.9 % de la población mundial.<sup>3</sup> La incidencia y gravedad son aparentemente menores en áreas rurales de África sub-sahariana y en personas de raza negra del Caribe.<sup>2</sup>

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA**

La sinovitis de la AR se caracteriza por neoformación de vasos sanguíneos, engrosamiento de las capas celulares y un infiltrado inflamatorio constituido principalmente por células mononucleares, y presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas principalmente<sup>2</sup>) que están en íntimo contacto con los linfocitos T.<sup>20</sup> Las células T CD4+ de memoria, acumuladas alrededor de las vénulas poscapilares, predominan sobre las células T CD8+ diseminadas por el tejido. También hay infiltración de un gran número de células B que se diferencian localmente hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos.<sup>2</sup>



Fotografía micrográfica de la histología sinovial en la AR.

La capa de revestimiento está hiperplásica con múltiples capas de células, comparada con un revestimiento normal que es de 1 ó 2 capas profundas de células.

La región de la subcapa está marcada por acumulación de células mononucleares (linfocitos TCD4+, macrófagos y células B.<sup>4</sup>

La AR es una entidad mediada por interacciones celulares complejas entre células del endotelio vascular, neutrófilos, linfocitos T y B, macrófagos y sinoviocitos; comunicadas entre sí mediante 2 sistemas: moléculas de adhesión presentes en la superficie celular y mediadores solubles (citocinas), elaborados principalmente por células de estirpe macrófaga.<sup>3</sup>

Para iniciar una respuesta inmunitaria, los antígenos del agente externo o los propios son procesados por la célula presentadora de antígeno, quizá macrófagos tisulares (células sinoviales tipo A), expresados en las moléculas de clase II del MCH y reconocidos por los linfocitos T CD4+, que inician la respuesta inmune.<sup>2</sup> Las células TCD4+ entran a la membrana sinovial a través de moléculas de adhesión y señales que permiten la migración de estos linfocitos a través del epitelio vascular sinovial.<sup>20</sup>

Así pues, los linfocitos TCD4+ ya activados secretan diversas linfocinas (IL-2, IL-4 y IL-5) con múltiples actividades biológicas; entre las cuales están: activar a los linfocitos T, favorecer su proliferación y diferenciación a células citotóxicas, y además inducir la activación y diferenciación de linfocitos B a

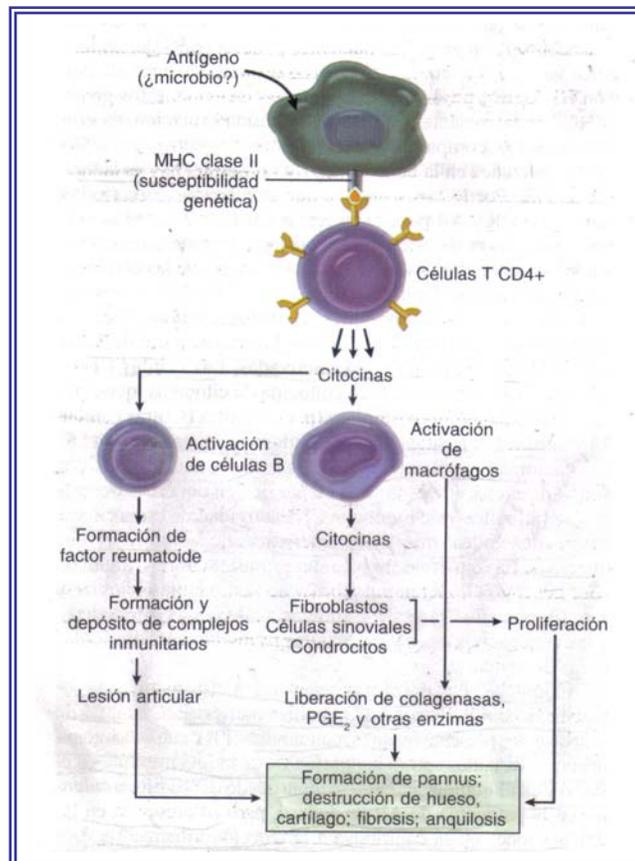
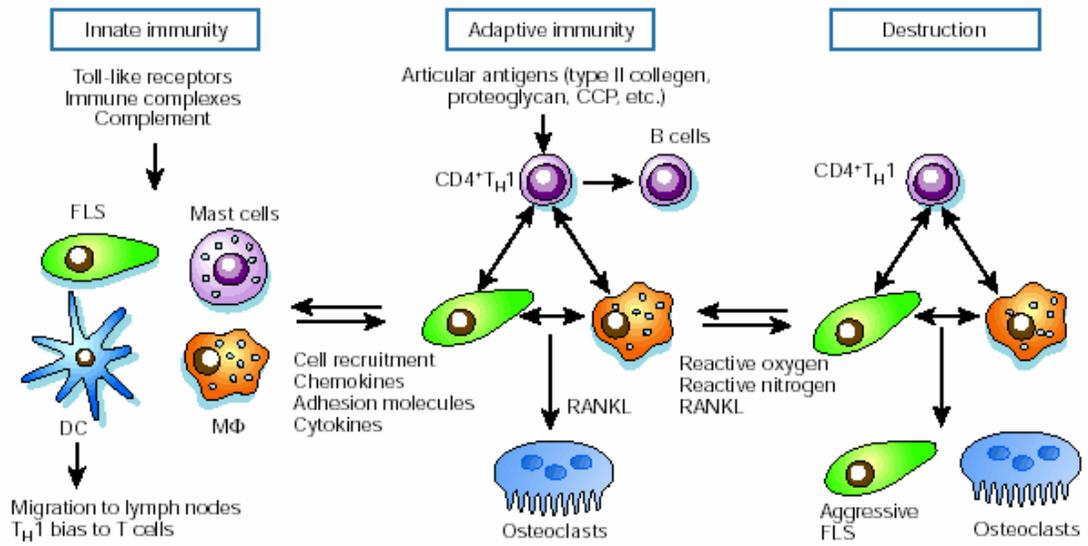
células plasmáticas, que sintetizan inmunoglobulinas y anticuerpos (factor reumatoide), que determinan la formación local de inmunocomplejos,<sup>2</sup> con la activación posterior del complemento.<sup>30</sup>

Otras lincocinas, como el TNF  $\beta$  o lincotóxina, en conjunto con citocinas derivadas del macrófago (IL-1 y TNF  $\alpha$ ) activan diferentes mecanismos que inducen daño tisular directa o indirectamente; activan osteoclastos, lo que ocasiona resorción ósea e inducen secreción de PGE<sub>2</sub> que amplifica dicha resorción. Estas citocinas son quimiotácticas para monocitos, polimorfonucleares y lincocitos T favoreciendo el inlujo de éstos a los sitios de inflamación. El IFN  $\gamma$  induce expresión de moléculas de clase II en células tisulares como fibroblastos y células endoteliales, permitiéndoles por tanto actuar como células presentadoras de antígenos. Por otro lado el IFN  $\gamma$ , el factor estimulador de colonias granulocito macrófago (GMCSF) y la IL-4, activan a los macrófagos que liberan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, enzimas proteolíticas, IL-1 y TNF $\alpha$  amplificando el daño tisular.<sup>29</sup>

A continuación la proposición de un modelo implicando múltiples mecanismos patogénicos en la AR.

Acorde a este modelo la enfermedad puede iniciar con la activación de la inmunidad innata, por estimulación de células dendríticas, macrófagos, fibroblastos y mastocitos, después de la migración de estas dentro del sinovio, una oportunidad para la respuesta inmune surge en individuos con el plano genético apropiado. Mientras la presentación del antígeno puede ocurrir dentro del sinovio, sitios extraarticulares pueden también participar si las células dendríticas migran a los nodos linfáticos y favorecen el fenotipo de las células T a T<sub>H</sub>1. En la fase destructiva de la enfermedad, la activación de los mediadores de osteoclastos abundan por la reabsorción del hueso bajo la influencia del RANKL, mientras los sinoviocitos pueden invadir el cartílago. Este proceso es no necesariamente mutuamente exclusivo. La activación de la inmunidad innata y adquirida puede también ocurrir de manera paralela, quizá contribuyendo a la activación y remisión de la enfermedad.

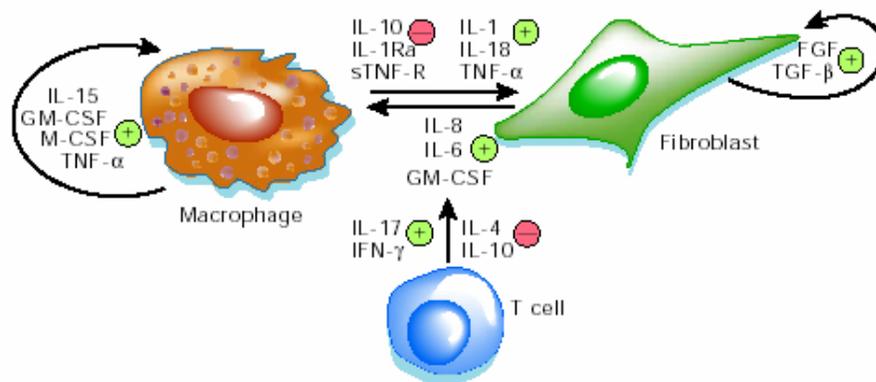
(DC: célula dendrítica, CCP: péptidos cíclicos citrulinados, FLS: sinoviocitos tipo fibroblastos, M $\phi$ : macrófagos).<sup>4</sup>



Otro modelo de la Immunopatogenia de la artritis reumatoide.<sup>13</sup>

Aunque el líquido sinovial contiene diferentes enzimas que en principio son capaces de degradar el cartílago, la mayor parte de la destrucción del cartílago se produce en yuxtaposición al sinovio inflamado (paño sinovial o tejido de granulación sinovial), que se extiende hasta cubrir el cartílago articular. Este tejido de granulación vascular está formado por fibroblastos proliferantes, vasos sanguíneos de pequeño tamaño y un número variable de células mononucleares, que producen una gran cantidad de enzimas de degradación, como colagenasa y estromelina (metaloproteinasas MMP), que facilitan la lesión hística. Las citocinas IL-1 y TNF desempeñan un papel importante en la estimulación de las células del paño sinovial para la liberación de estas enzimas y de otras proteasas neutras. Estas mismas 2 citocinas activan también a los condrocitos *in situ*, estimulándolos para producir enzimas proteolíticas que pueden degradar localmente el cartílago, e inhiben también la síntesis de nuevas moléculas de la matriz. Por último, ambas citocinas pueden contribuir a la desmineralización local del hueso a través de la activación de los osteoclastos que se acumulan en las zonas de resorción ósea local. La prostaglandina E<sub>2</sub> producida por los fibroblastos y los macrófagos también contribuye a la desmineralización ósea.<sup>2</sup>

Además de la producción de moléculas efectoras que propagan el proceso inflamatorio, existen factores que se producen a escala local y tienden a detener la inflamación, destacando los inhibidores específicos de la acción de las citocinas: el factor transformador de crecimiento beta (TGF-β), que inhiben muchas características de la sinovitis reumatoide, entre ellas la activación y proliferación de células T, la diferenciación de células B y la migración de células hacia la inflamación.<sup>2</sup> Y citocinas adicionales como la antagonista de receptor IL-1, receptores solubles de TNF α p75 y p55, receptor soluble de IL-1 tipo I y II, IL-16, IL-10, IL-11 e IL-13 pero son insuficientes para disminuir la inflamación severa observada en la AR.<sup>20</sup>



Red de las citocinas en artritis reumatoide. Macrófagos y fibroblastos son adyacentes uno del otro en el revestimiento íntimo del sinovio y producen citocinas que pueden activarse ellas mismas o a sus células vecinas. Citocinas proinflamatorias (+) y antiinflamatorias (-).<sup>4</sup>

CITOCINAS	ACCIONES
IL-1 y TNF $\alpha$	Hiperplasia de la capa bordeante de sinoviocitos. Producción de colagénasa y PG <sub>2</sub> . Reclutamiento de células inflamatorias. Desmineralización.
GM-CSF	Activación de macrófagos. Expresión de antígenos HLA de clase II.
IL-6	Inhibición de la acción de la metaloproteasas. Síntesis de proteínas de fase aguda. Producción de inmunoglobulinas.
IL-8	Quimiotaxis y activación de neutrófilos
TGF- $\beta$	Estímulo de mecanismos regeneradores Inhibición de la función de las células T
PDGF	Hiperplasia de la capa bordeante de sinoviocitos

Principales acciones de las citocinas detectadas en la sinovial reumatoide<sup>3</sup>

Además la respuesta al estrés y señales inflamatorias involucra la activación del eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal (HPA) y al Sistema Nervioso Central (SNA). Los productos de estos sistemas (corticosteroides y catecolaminas) son capaces de modular la actividad de varias células inmunes efectoras.<sup>20</sup>

Los inmunocomplejos producidos a escala activan el complemento y generan anafilatóxinas y factores quimiotácticos; éstos, más la producción local por parte de diversos tipos celulares de quimiocinas y citocinas con actividad quimiotáctica, así como de mediadores de la inflamación como el leucotrieno B<sub>4</sub>, puede atraer a los neutrófilos, y muchos de estos agentes pueden también estimular a las células endoteliales de las vénulas poscapilares y aumentar su eficacia de unión a las células circulantes. El resultado neto es la estimulación de la migración de los leucocitos polimorfonucleares (LPMN) hacia el tejido sinovial.

Diversos mediadores vasoactivos, como la histamina producida por células cebadas que infiltran la sinovial reumatoide, también facilitan la exudación de células inflamatorias hacia el líquido sinovial.<sup>2</sup>

Los efectos vasodilatadores de la prostaglandina E<sub>2</sub> sintetizada a escala local también pueden facilitar la llegada de células inflamatorias hacia la zona de inflamación. Ya en el líquido sinovial, los LPMN pueden ingerir inmunocomplejos, con la producción resultante de metabolitos reactivos del oxígeno y otros mediadores inflamatorios, añadiendo mayor complejidad al medio inflamatorio. La producción de grandes cantidades de productos del ácido araquidónico a través de las vías de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, por parte de las células del tejido y líquido sinoviales, acentuará aún más los signos y síntomas de la inflamación.<sup>2</sup>

Las manifestaciones generales de la AR: malestar general, fatiga y el aumento de los reactivos séricos de la fase aguda se explican por la liberación (IL-1, TNF e IL-6). Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, originan otras manifestaciones de la enfermedad, como la vasculitis generalizada.<sup>2</sup>

Los estudios de las células macrofágicas del infiltrado, activadas fenotípica y funcionalmente y las citocinas producidas por éstas; abundantes en tejido y líquido sinovial; tienen un papel esencial en la destrucción tisular característica de esta enfermedad. Por estos motivos, algunos autores piensan que los fenómenos perpetuadores de la inflamación en la AR ya establecida están mediados por monocitos-macrófagos y células fibroblásticas, que también están activadas, más que por linfocitos.<sup>3</sup>

No obstante hay datos que avalan la importancia de los linfocitos T en esta enfermedad: a) ciertas artritis experimentales inducidas mediante estos, ó b) algunas terapias biológicas dirigidas contra estos, mejoran la enfermedad.<sup>3</sup> Lo que ha sugerido que la propagación de la AR es un fenómeno mediado inmunitariamente, aunque el estímulo inductor original no se ha caracterizado<sup>3</sup>, de tipo exógeno persistente o bien autoantígenos modificados del tipo de la colágena, Ig ó una de las proteínas del choque térmico.<sup>2</sup>

El papel de los linfocitos B en la patogenia de la AR, como células productoras de anticuerpos (factor reumatoide) y los anticuerpos antipéptidos citrulinados que contribuyen a la formación de inmunocomplejos y a la posterior activación de complemento en las articulaciones, así como células presentadoras de antígeno, activadoras de los linfocitos T mediante la expresión de moléculas coestimuladoras, además de su producción de quimiocinas y citocinas que favorecen el infiltrado de leucocitos a las articulaciones, la formación de estructuras linfoides ectópicas, la angiogénesis y la hiperplasia sinovial; son hoy en día un modelo de estudio importante en la patogénesis de la AR por lo que tratamientos con un anticuerpo monoclonal contra el marcador de éstas, el CD20 provoca su evacuación y la atenuación de los signos y síntomas de la inflamación.<sup>31, 2</sup>

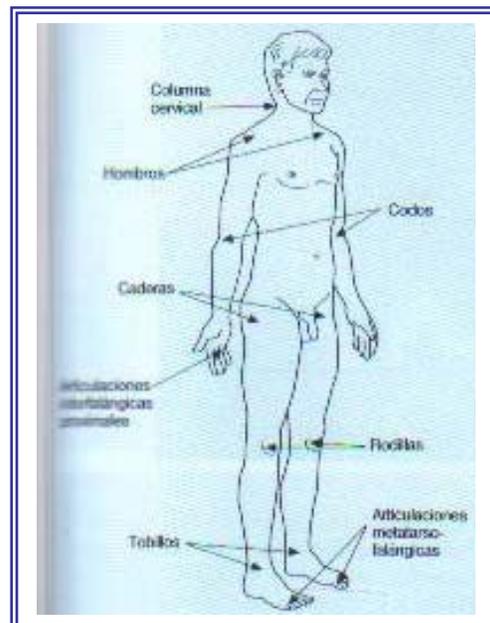
## SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA AFECCIÓN ARTICULAR

Aproximadamente en el 55-75% de los pacientes la enfermedad comienza en forma insidiosa, los síntomas iniciales son vagos con fatiga, debilidad y/o dolores músculoesqueléticos generalizados, período prodrómico que puede persistir durante semanas o meses y no permite establecer el diagnóstico.<sup>3</sup>

En aproximadamente 10% de los pacientes el inicio es agudo y conlleva la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de síntomas generales como fiebre mayor a 38°, linfadenopatía y esplenomegalia (inflamación del bazo), estado depresivo y anorexia.<sup>2, 20</sup>

Los síntomas específicos aparecen de forma gradual. Una de las 1<sup>eras</sup> manifestaciones es la rigidez matutina de las articulaciones inflamadas. El cuadro clínico más frecuente es el dolor poliarticular simétrico de pequeñas articulaciones (pies y manos), que viene a la movilización articular, con un aumento de sensibilidad, rigidez y dificultad a la movilización, así como edema articular.<sup>20</sup> Que al principio pueden no situarse específicamente en las articulaciones.<sup>2</sup>

La inflamación en la enfermedad afectará a cualquier articulación diartroïdal.<sup>30</sup>



Las articulaciones de la mano y el carpo deben considerarse como la unidad funcional, afectada de forma casi invariable en la AR. La hipertrofia sinovial se hace muy evidente en todo el dorso de la muñeca, mientras en la cara palmar del carpo no se manifiesta pero, se produce característicamente atrapamiento del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano).<sup>3</sup>

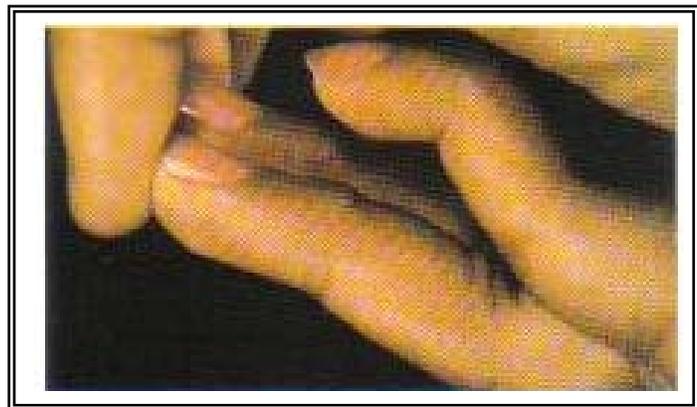
Como consecuencia de la inflamación articular crónica, debilidad y atrofia de los músculos intrínsecos y extrínsecos de la mano, y por roturas de tendones se producen las deformidades típicas de la AR.<sup>3</sup>

- 1) Desviación radial a nivel de la muñeca, con desviación cubital (en ráfaga) de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales (deformidad en "Z").



Desviación cubital de los dedos (en ráfaga).<sup>7</sup>

- 2) Hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión compensadora de las articulaciones interfalángicas distales (deformidad en cuello de cisne de los dedos).<sup>92</sup>



Dedos en cuello de cisne.<sup>91</sup>

- 3) Deformidad por flexión de las articulaciones interfalángicas proximales y, por extensión, de las interfalángicas distales ("en botón" o de boutonniere).



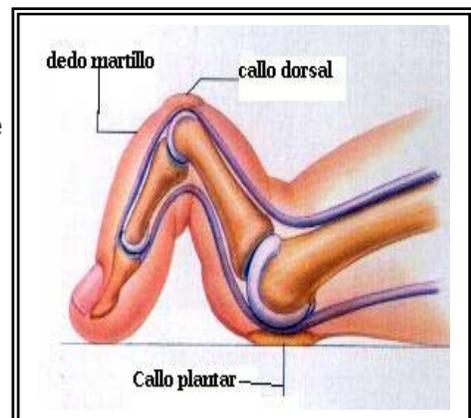
Dedo en botón o de boutonniere.<sup>92</sup>

- 4) Hiperextensión de la 1<sup>er</sup> articulación metacarpofalángica, con la consiguiente pérdida de movilidad del pulgar y de su capacidad de prensión.<sup>2</sup>

La afección de las interfalángicas distales es poco frecuente.<sup>2</sup>

La afectación del pie en la AR es muy similar a la que ocurre en la mano, y casi tan frecuente como ésta. La artritis en la mitad anterior del pie, tobillos y articulaciones subtalares puede producir un dolor muy intenso al caminar, así como diferentes deformidades.<sup>2</sup>

La deformidad más característica es la subluxación dorsal de la base de la 1<sup>er</sup> falange con flexión de las interfalángicas proximales y distales (dedo en martillo). Esto provoca la destrucción de las bóvedas plantares, con apoyo inadecuado al caminar.<sup>94</sup>



Dedo del pie en martillo.<sup>93</sup>

La secuela más importante es el pie plano valgo que se produce cuando se lesionan los ligamentos colaterales. En las formas progresivas y evolucionadas, por lo general están comprometidos los tobillos.<sup>3</sup>

La articulación de la rodilla se afecta con frecuencia desde etapas iniciales de la enfermedad y su repercusión funcional que ocasiona suele ser grave ya que dificulta la marcha y complica subir o bajar escaleras e iniciar la marcha después de estar sentado. La 1<sup>er</sup> secuela que aparece es la dificultad de su extensión total que al principio es reversible pero puede tornarse irreversible. Presenta hipertrofia sinovial, derrame crónico y laxitud ligamentosa. El dolor y la tumefacción por detrás de la rodilla puede deberse a una extensión de la inflamación sinovial hacia el espacio poplíteo (quiste de Baker).<sup>20</sup>

La afectación temprana de la articulación del hombro aparece en casi la mitad de los pacientes, sobre todo en personas de más edad. El dolor lleva casi siempre a la limitación en la función como principal síntoma, lo que se puede transformar en un problema serio para la autosuficiencia en el cuidado personal como vestirse, bañarse, etc.<sup>20</sup>

En aproximadamente 50 % de los pacientes, las caderas están afectadas, aparece dolor en la región inguinal y ocasionalmente en los glúteos.<sup>3</sup> La lesión de las articulaciones sacroilíacas y de sínfisis del pubis es rara.<sup>20</sup>

Otra articulación afectada es la Articulación Témporomandibular unilateral o bilateralmente; en ocasiones afectada en forma aguda con incapacidad para abrir y cerrar la boca, aunque lo habitual es el dolor durante la masticación.<sup>20</sup>

Las articulaciones de la laringe frecuentemente no se afectan primariamente, se sospechará en pacientes con artritis crónica, así como con dolor y

sensación de cuerpo extraño en esa zona, estridor nocturno que puede llevar al paciente a problemas respiratorios serios y también producir disfagia.<sup>20</sup>

La AR también puede afectar a los huesecillos del oído y producir disminución de la agudeza auditiva debido a la invasión del proceso inflamatorio que se genera en la elastina.

La afección de la columna vertebral es principalmente en la región cervical. En la base de la apófisis odontoides existen diversas bursas con tejido sinovial que al inflamarse, pueden conducir a la erosión ósea e inestabilidad de la zona atlas-axis con o sin destrucción de ligamentos pudiendo llegar a subluxación con desplazamientos anteriores, laterales o posteriores del atlas y ocasionar inestabilidad en su unión al orificio magno de la base craneal y comprometer la estructura nerviosa contenida, poniendo en peligro hasta la vida del paciente. Se observa en pacientes con AR de muchos años de evolución y proceso activo, así como títulos elevados de factor reumatoide.<sup>20</sup>

El proceso inflamatorio sinovial destruye el cartílago articular y posteriormente el hueso, para dar lugar erosiones o quistes óseos y con el paso del tiempo la aparición de luxaciones o anquilosis características de esta patología.

## **MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES**

La AR es una enfermedad sistémica diseminada que produce diferentes manifestaciones en diversos aparatos y sistemas.<sup>20</sup> Aunque no todas las manifestaciones tienen importancia clínica, en ocasiones pueden constituir el signo principal de la actividad de la enfermedad, y causar la suficiente morbilidad como para requerir tratamiento por sí mismas.<sup>2</sup>

Como norma, estas manifestaciones aparecen en pacientes con títulos altos de factor reumatoide<sup>2</sup>, enfermedad activa y tiempo largo de evolución.<sup>20</sup>

Generales. Fiebre, pérdida de peso y fatiga.

Hematológicas.

- Anemia, la más frecuente, oscilando la cifra de hemoglobina entre 10 y 11 g/L, siendo la más común de tipo normocítica normocrómica, aunque en la mujer suele ser hipocrómica de origen multifactorial. Raramente se pudiera encontrar la aplásica que más bien se relaciona con el uso de algunos fármacos.
- Linfadenopatía que puede existir como ganglios no dolorosos, palpables en región axilar, inguinal o en codos.<sup>20</sup>

Nódulos reumatoides.

Aparecen en 20 a 30% de los pacientes con RA, (rara vez en pacientes seronegativos a factor reumatoide<sup>20</sup>).<sup>2, 3</sup> Por lo general aparecen sobre estructuras periarticulares, superficies extensoras u otras zonas sujetas a presión mecánica, aunque pueden aparecer en cualquier parte, como la pleura y las meninges. Entre las localizaciones más frecuentes se incluyen la bolsa olecraneana, la parte proximal del cúbito, el tendón de Aquiles y el occipucio. Los nódulos varían en cuanto a su tamaño y consistencia, y suelen ser asintomáticos, aunque en ocasiones se rompen por traumatismos o se infectan.<sup>2</sup> Aparecen con mayor frecuencia en el hombre.<sup>20</sup>



Nódulos reumatoides.<sup>95</sup>

### Manifestaciones del aparato respiratorio.

- Pleuritis con o sin derrame pleural, es la más común (hasta más de 20 % de los casos). Puede ser asintomática o marcar el inicio de la AR.<sup>20</sup> El líquido presenta características de exudado con aumento de proteínas, deshidrogenada láctica (LDH) y niveles elevados de adenosindesaminasa (ADA)<sup>3</sup> En condiciones normales, el líquido pleural contiene niveles muy bajos de glucosa en ausencia de infección, al igual que de complemento, en comparación con la concentración sérica.<sup>2</sup>
- Nódulos pulmonares presentes en forma única o múltiple en pulmones. Casi siempre subpleurales, frecuentemente asintomáticos, en ocasiones pueden cavitarse e infectarse y ocasionar neumotórax o fístulas broncopleurales.<sup>2, 3, 20</sup>
- Neumoconiosis que se presenta por la aspiración frecuente de partículas externas como sucede en mineros,<sup>20</sup> se puede desarrollar un proceso fibrosante nodular y difuso (síndrome de Caplan).<sup>2</sup>
- Fibrosis pulmonar donde hay generación fibrinoide con engrosamiento celular de la pared alveolar, infiltrado de linfocitos y monocitos, así como depósitos de colágena asociados a descamación dentro del alveolo de grandes células mononucleares. Esta fibrosis puede producir alteración de la capacidad de difusión pulmonar además de desarrollar carcinoma.<sup>20</sup>
- Rara vez se puede observar hipertensión pulmonar secundaria a la obliteración de la vascularización pulmonar.
- En ocasiones se produce una obstrucción de las vías respiratorias debida a artritis cricoaritenoides o a la presencia de nódulos laríngeos.<sup>2</sup>

Factores de riesgo asociados a manifestaciones pulmonares y AR son: factor reumatoide +, presencia de otras manifestaciones extraarticulares, posiblemente factores genéticos (aun no demostrados), género masculino, ocupación, tabaquismo y el uso de algunos fármacos que usados para la AR, así como algunos antineoplásicos: busulfán y bleomicina.<sup>20</sup>

### Vasculitis reumatoide.

- Puede afectar a casi cualquier órgano o sistema. En su forma más agresiva, la vasculitis reumatoide puede causar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica, gangrena digital e infarto visceral.
- La vasculitis cutánea por lo común da origen a pequeñas acumulaciones de máculas de coloración marrón en los lechos subungueales, en los pliegues ungueales y en las yemas de los dedos. También pueden aparecer úlceras isquémicas de mayor tamaño, en particular en extremidades inferiores.
- Se han observado casos de infarto miocárdico secundario a vasculitis reumatoide, así como casos de afección vasculítica de pulmones, intestino, hígado, bazo, páncreas, ganglios linfáticos y testículos. La vasculitis renal es rara.
- La AR suele respetar el sistema nervioso central de forma directa, aunque la vasculitis puede causar neuropatía periférica.<sup>2</sup>

### Manifestaciones Oculares.

- En menos de 1% de los pacientes el proceso reumatoide afecta al ojo. Puede presentar manifestaciones en conjuntiva y/o córnea, esclerótica y/o estructuras vecinas.<sup>20</sup>
- Las dos manifestaciones principales son la epiescleritis, que suele ser leve y transitoria, y escleritis, que afecta a las capas profundas del ojo y constituye un trastorno inflamatorio más grave. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión es similar al nódulo reumatoide y puede causar adelgazamiento y perforación del globo ocular (escleromalacia perforante).
- Entre 15 y 20% de los pacientes con RA experimenta un síndrome de Sjögren, con la consiguiente queratoconjuntivitis seca.



### Alteraciones Cardiacas

- Clínicamente, la cardiopatía sintomática atribuida al proceso reumatoide es rara. En el 50% de los casos en la necropsia se observa una pericarditis asintomática,<sup>2</sup> que es la afección cardiaca más común, con curso natural de la enfermedad benigno. Rara vez puede llegar a una pericarditis constrictiva o taponamiento cardiaco que requiera medidas terapéuticas de urgencia.
- La enfermedad del miocardio puede estar presente, tratándose de una inflamación inespecífica o con presencia de granulomas lo que puede dar lugar a lesiones focales o difusas.
- Otras alteraciones cardiacas que pudieran presentarse son en el sistema conductor.<sup>20</sup>

### Manifestaciones neurológicas

Entidad asociada a los síndromes por compresión o atrapamiento.<sup>2</sup> También pueden deberse a subluxaciones atlanto-axoideas o de la parte media de la región cervical. El atrapamiento de nervios secundario a la sinovitis proliferativa o a las deformidades articulares puede dar origen a neuropatías de los nervios mediano, cubital, radial (rama interósea) o tibial anterior.<sup>20</sup>

### Síndrome de Felty

Se presenta en 1% de los pacientes con AR. Consiste en AR crónica, esplenomegalia, neutropenia y, en ocasiones, anemia y trombocitopenia. Se presenta en los pacientes con más de 10 años de evolución de la AR, con enfermedad activa, pérdida de peso, hiperpigmentación en la piel y úlceras en las piernas así como nódulos reumatoides, síndrome de Sjögren, linfadenopatía, pleuritis y neuropatía periférica.<sup>20</sup> A menudo, estos pacientes presentan inmunocomplejos circulantes y signos de consumo de componentes del complemento. La leucopenia es una neutropenia selectiva con un recuento de leucocitos polimorfonucleares menor de 1 500 células/ $\mu$ l y, en ocasiones, de 1 000/ $\mu$ l. Los pacientes con síndrome de Felty presentan una mayor incidencia de infecciones, por lo común vinculadas a neutropenia, en relación a la alteración en la función de los LPMN y con una disminución cuantitativa del número de células.<sup>2</sup>

### Osteoporosis

Es secundaria a la afección reumatoide y frecuente. La osteopenia afecta al hueso yuxtaarticular y a los huesos largos alejados de las articulaciones afectadas, debida al proceso inflamatorio, reducción de la movilidad, debilidad muscular y al uso a largo plazo de algunos fármacos.<sup>20</sup>

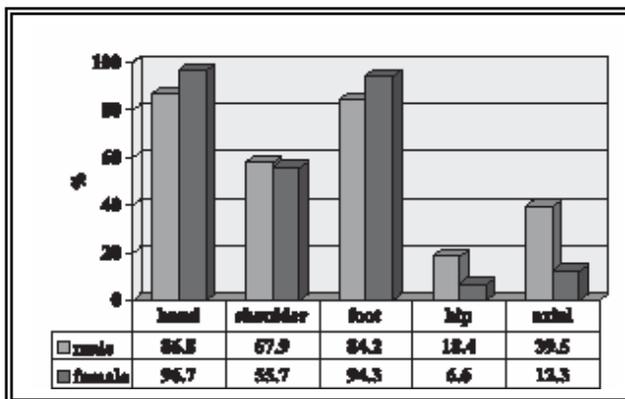
El riñón rara vez se ve afectado y cuando así es, puede deberse a depósitos de amiloide, vasculitis o afectación farmacológica.<sup>3</sup>

La artritis reumatoide aumenta la frecuencia de linfoma, en particular de células B, más comúnmente en pacientes con inflamación persistente.

Son frecuentes la debilidad clínica y la atrofia muscular esquelética que puede ser evidente a las pocas semanas del inicio de la AR, suele ser más llamativa en la musculatura proximal a las articulaciones afectadas.<sup>2</sup>

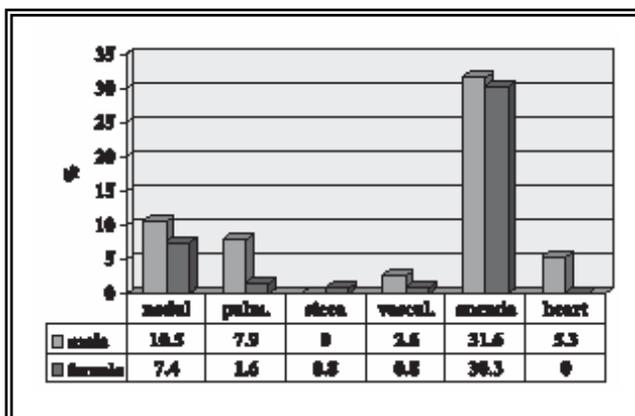
Además de todo lo anterior es imprescindible mencionar la repercusión emocional que esta enfermedad ocasiona, tanto en el que la padece como en el ámbito familiar y de trabajo.

Diversos estudios se han realizado para determinar diferentes manifestaciones articulares y extraarticulares de la AR entre hombres y mujeres de diferentes nacionalidades. En uno de ellos Soroosh et al, en Tehran Irán concluyen que sus pacientes mujeres tienen un curso más severo con baja en la capacidad funcional basada en la destrucción articular y peor pronóstico de la enfermedad; sin embargo el compromiso extraarticular (compromiso de cadera y cervicales de la columna vertebral nódulos reumatoides, compromiso pulmonar y cardiaco) es más frecuente en hombres. Resultados similares a los de Tengstrand B. en Suecia, 2004.



Grupo de articulaciones comprometidas y % de éstas para hombres y mujeres:

- Manos
- Hombros
- Pies
- Cadera
- Axis



Compromisos extraarticulares y % de éstos para hombres y mujeres:

- Nódulos
- Enfermedad pulmonar
- Síndrome de Sicca
- Vasculitis
- Anemia
- Enfermedades cardiacas

En comparación con los resultados de Francia (1998) y USA (1997) la frecuencia del compromiso extraarticular e intervención quirúrgica fue más alta en USA que en Francia y en este estudio.

	Iran (160) 2000		USA (165) 1997		France (535) 1997	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Mean age at diagnosis	39.1	43.4	53	54	48.6	52
Duration of disease	7.14	5.85	-	-	8.8	5.5
Rheumatoid nodule	7.4%	10%	20%	46%	15%	17%
Pulmonary disease	1.6%	7.9%	4%	26%	0.5%	5.6%
Dry eye	0.8%	0	18%	5%	5.6%	12.6%
Vasculitis	0.8%	2.6%	5%	5%	7%	6.4%
Heart involvement	0	5.3%	0	5%	0.9%	6.4%
Rheumatoid factor	63%	61%	65%	76%	66%	77%
Surgical treatment	1.6%	2.6%	50%	27%	-	-

Comparación entre los resultados Soroosh y los de USA Y Francia.<sup>30</sup>

## DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

El retraso medio desde el inicio de la enfermedad hasta que se establece el diagnóstico es de 9 meses aproximadamente, las causas más comunes son: la naturaleza inespecífica de los síntomas iniciales y la limitación tanto económica, como de conocimiento a la atención especializada por parte del paciente. La mayoría de los individuos adquiere las alteraciones clínicas características de la enfermedad al cabo de 1 ó 2 años tras su instauración.<sup>2</sup>

El diagnóstico es más difícil de establecer en las fases iniciales de la evolución, cuando el paciente presenta únicamente síntomas generales o bien artralgiás intermitentes con distribución asimétrica, y es más fácil en pacientes que presentan el típico proceso establecido. El diagnóstico definitivo de la AR depende básicamente de las alteraciones clínicas características y de la exclusión de otros procesos inflamatorios, antes de establecerse éste, puede requerirse un período de observación.<sup>2</sup>

El American College of Rheumatology (ACR) en 1987 revisó y actualizó los criterios diagnósticos para la clasificación de la AR, originalmente dados por la American Rheumatism Association (ARA). Los nuevos criterios son más sencillos de aplicar que los anteriores y muestran una sensibilidad de 91 a 94% y una especificidad de 89% para clasificar a los pacientes con AR, en comparación con los enfermos que presentan otros trastornos reumáticos, y son los siguientes:

- Rigidez matutina, presente en zonas articulares y con más de 1 hora de duración.
- Artritis de 3 o más articulaciones, observadas por el médico, ya sea con inflamación o derrame sinovial.
- Artritis en las articulaciones de las manos, en muñecas o interfalángicas.
- Artritis simétrica.
- Nódulos reumatoides en regiones subcutáneas y cerca de prominencias óseas o sitios de presión.
- Factor reumatoide presente en suero.
- Cambios radiológicos en radiografías simples.

Seguendo los criterios un paciente tendrá AR si cumple cuando menos 4 de los criterios descritos, y los presenta por lo menos durante 6 semanas.<sup>20</sup>

## **PRUEBAS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO**

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de la AR.<sup>2</sup> Auxiliares en el diagnóstico son: la presencia de factor reumatoide, líquido de derrame sinovial inflamatorio con aumento en el número de polimorfonucleares y las alteraciones radiológicas de desmineralización y erosión ósea yuxtaarticular en las articulaciones afectadas.

Factor Reumatoide. Anticuerpos que reconocen como su antígeno a una porción Fc de la molécula IgG. Hay varios isotipos de factor reumatoide (IgM, IgG, IgA, IgE) pero las pruebas más usadas detectan factor reumatoide IgM. <sup>21</sup> Está presente en más de las  $\frac{2}{3}$  partes de los pacientes adultos con esta enfermedad, aunque su presencia no es específica de la AR, ya que se puede presentar en 5% de las personas sanas. La frecuencia de la presencia del factor reumatoide en la población general aumenta con la edad, y de 10 a 20% de las personas mayores de 65 años es positiva a la prueba para éste.

Trastornos asociados también con positividad para el factor reumatoide son: lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren, hepatopatías crónicas, sarcoidosis, fibrosis pulmonar intersticial, mononucleosis infecciosa, hepatitis B, tuberculosis, lepra, sífilis, endocarditis bacteriana subaguda, leishmaniosis y paludismo.

También puede aparecer de forma transitoria en personas normales tras una vacunación o una transfusión, y se puede detectar en familiares de pacientes con artritis reumatoide.

En conclusión se puede realizar la prueba con objeto de confirmar el diagnóstico en las personas con una presentación clínica sugerente y si está presente en títulos altos, se podría considerar que estos pacientes presentan riesgo de enfermedad diseminada grave.

Además del factor reumatoide en los pacientes con AR se pueden detectar otros autoanticuerpos como los dirigidos contra la filagrina, la citrulina, la calpastatina, los componentes del espliceosoma (RA-33) y un antígeno desconocido, el Sa; que pueden ser útiles para establecer el diagnóstico debido a que aparecen en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que lo haga el factor reumatoide, o bien se vinculan con la evolución. <sup>2</sup>

### Reactantes de fase aguda

No son específicos de la AR, son muy útiles para el seguimiento de la enfermedad y el control de la eficacia al tratamiento.<sup>3</sup> La velocidad de sedimentación está aumentada, también la ceruloplasmina y la proteína C reactiva. Por lo común estas elevaciones guardan relación con la actividad de la enfermedad y con la probabilidad de lesión articular progresiva.<sup>2</sup>

### Líquido Sinovial

Obtenido mediante artrocentesis, por lo común su análisis confirma la presencia de artritis inflamatoria y sirve para establecer el diagnóstico diferencial con otras artritis (artropatías microcristalinas, y sépticas), no el definitivo de AR.<sup>3</sup>

Este líquido suele ser turbio, con disminución de la viscosidad, aumento del contenido proteico y una ligera disminución o normalidad en la concentración de glucosa. El recuento leucocítico oscila entre 5 y 50 000 células; predominan los LPMN. Un líquido sinovial con un recuento leucocítico de más de 2 000 células/ $\mu$ l y con más de 75% de LPMN es muy característico de artritis inflamatoria. El complemento hemolítico total, el C3 y el C4 están muy disminuidos en el líquido sinovial en relación con la concentración proteica total, lo que se debe a la activación de la vía clásica del complemento por inmunocomplejos producidos a escala.

## **HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS**

Los estudios simples radiológicos han sido tradicionalmente de mucha ayuda y han permitido al clínico contar con un procedimiento no invasivo físicamente, de razonable costo y realizable prácticamente en cualquier zona geográfica.<sup>20</sup>

Como auxiliar de diagnóstico ayudarán a conocer la intensidad de la destrucción del cartílago y de la erosión ósea, en particular al controlar el tratamiento con fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad o bien con intervención quirúrgica.<sup>2, 20</sup> No obstante, el diagnóstico puede insinuarse por un patrón característico de alteraciones, entre ellas la tendencia a la afección articular simétrica.<sup>2</sup>

Todas las articulaciones afectadas por la enfermedad muestran características radiológicas comunes como resultado de la inflamación crónica local.<sup>3</sup> El primer hallazgo es un aumento de las partes blandas a expensas de la hipertrofia sinovial y el derrame sinovial. A medida que evoluciona la enfermedad, las alteraciones radiológicas se hacen más pronunciadas.<sup>2, 3</sup>

La osteopenia yuxtaarticular puede ser evidente al cabo de varias semanas desde el comienzo de la enfermedad. La pérdida del cartílago articular y las erosiones óseas se producen al cabo de meses de actividad mantenida.<sup>2, 3</sup>

Otras técnicas de imagen, como la gammagrafía ósea con bisfosfonatos marcados con tecnecio-99m y la resonancia magnética, detectan los cambios inflamatorios iniciales, pero rara vez se requieren en la valoración sistemática de los enfermos con artritis reumatoide.<sup>2</sup>

## **EVOLUCION Y PRONÓSTICO**

La evolución de la AR es muy variable y difícil de pronosticar en cada paciente. La mayoría de los enfermos presentan una actividad mantenida aunque de carácter fluctuante, acompañada por un grado variable de deformidad articular y deterioro funcional. Al cabo de 10 a 12 años, no menos de 20% de los pacientes presentan signos de incapacidad o deformidad articular, y casi 50% de éstos presentará incapacidad para trabajar.

Existen varias características en los pacientes con AR que parecen tener importancia pronóstica. Las personas que presentan títulos altos de factor reumatoide, de proteína C reactiva y de haptoglobina también tienen un pronóstico peor, al igual que aquéllos con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial. La actividad mantenida 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.

Una alta proporción de las articulaciones inflamadas presenta erosiones al cabo de dos años, mientras que la evolución posterior de estas lesiones es muy variable; no obstante, en términos generales, las lesiones radiológicas parecen evolucionar a una velocidad constante en los pacientes con RA. Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año.<sup>2</sup>

## **MORTALIDAD**

Los pacientes con AR tienen una esperanza de vida reducida implícitamente, ya que tienen particularmente los riesgos de morir por enfermedad cardiovascular, enfermedades infecciosas y renales. Hasta hoy pocas variables son reconocidas como importantes marcadores predictivos de la mortalidad, entre los que se encuentran:

Sexo: la reducción de la esperanza de vida es aproximadamente 7 años en hombres y 3 años en mujeres. El pronóstico para hombres jóvenes es pobre especialmente cuando el inicio de la enfermedad es temprano, (por debajo de los 50 años), al igual que para mujeres mayores de 50 años, fenómeno que puede ser debido a los cambios hormonales producidos durante la menopausia (Symmon).

Duración de la enfermedad: el pronóstico más pobre se da en pacientes que reportan el comienzo de AR a temprana edad.

Nivel de educación: asociación entre bajo nivel socioeconómico y elevadas mortalidad y morbilidad han sido reportados en AR.

Severidad de la enfermedad: características que se consideraron como marcadores predictivos, evaluadas por medio de diferentes índices y características clínicas.

Relacionadas al tratamiento: El rol de los fármacos que contribuyen a incrementar el riesgo de mortalidad esta en los efectos adversos que estos producen.

En general los factores relacionados con la muerte precoz en AR son la discapacidad, la duración o gravedad de la enfermedad, la administración de corticosteroides, la edad al inicio y el bajo nivel socioeconómico ó de escolarización.<sup>85</sup>

## **CAPÍTULO III. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Por muchos años el esquema tradicional del tratamiento de la AR fue basado en la famosa pirámide de tratamiento descrita en los clásicos libros de texto de reumatología. Esta pirámide recomendaba educación, descanso, terapia física y la administración de medicamentos en forma secuencial iniciando con analgésicos y antiinflamatorios, posteriormente el uso de medicamentos llamados de segunda línea y después inmunosupresores, corticosteroides y finalmente terapia experimental. Posteriormente nuevos esquemas fueron descritos; como terapia combinada, terapia en escalera, terapia puente, etc.<sup>53</sup>

### **OBJETIVOS TERAPEÚTICOS**

En ausencia de tratamiento curativo de la AR<sup>33</sup>, el objetivo ideal de tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad. Puesto que ello es actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes, como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control posible de su actividad.<sup>34</sup>

Obteniendo como mínimo la disminución de la actividad inflamatoria suficiente para obtener un alivio sintomático significativo para el paciente, la preservación de su capacidad funcional para sus actividades cotidianas, incluyendo el mantenimiento de la capacidad laboral y de la calidad de vida, el retraso o la detención de la lesión estructural articular, así como la prevención de la morbilidad y mortalidad.<sup>34</sup>

Para la evaluación de los pacientes, tanto antes de aplicar un tratamiento como para tener el seguimiento de éste, se han establecido diferentes

criterios de evolución tanto clínicos, funcionales y de laboratorio como radiográficos; estadios anatómicos y de remisión de la enfermedad.

## **EVOLUCIÓN CLÍNICA, FUNCIONAL Y RADIOGRÁFICA DE LA AR.**

Rodríguez-Valverde V et al, recomiendan que el conjunto mínimo de parámetros que se deben medir en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y así poder determinar sobre bases objetivas si se ha conseguido el objetivo terapéutico ó no, son:

- Número de articulaciones dolorosas y tumefactas. Recomienda realizar recuentos por separado del número de articulaciones dolorosas y tumefactas basados en un mínimo de 28 articulaciones. Este método ha demostrado ser válido para el cálculo del DAS28. DAS28 index  $\geq 5.1$  (alta actividad de la enfermedad); DAS23 index  $\geq 3.2$  (intermedia) y das28 index  $\geq 2.6$  (baja).
- Dolor evaluado por el paciente. Recomienda medir el dolor evaluado por el paciente con una escala visual analógica (EVA) horizontal de 10 cm. Donde los extremos indicarán ningún dolor (0) y máximo dolor (10).
- Evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el enfermo. Se usa el mismo tipo de EVA.
- Reactantes de fase aguda. Recomienda incluir la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y los valores de Proteína C Reactiva.
- Evaluación de la capacidad funcional. Recomienda evaluar la función física autopercebida mediante cuestionarios validados. El HAQ (Health Assessment Questionnaire) parece ser el más adecuado para su uso en clínica. La capacidad funcional puede clasificarse como:<sup>34</sup>

- I. Capacidad completa para las actividades de la vida diaria.
  - II. Capacidad para realización de actividades de cuidado personal y profesional, pero limitado en las actividades de entrenamiento.
  - III. Capacidad para realizar actividades usuales de cuidado personal, pero no profesionales ni de entrenamiento.
  - IV. Limitada capacidad para realizar actividades habituales de cuidado personal, profesional o de entrenamiento.<sup>20</sup>
- Evaluación del daño estructural. Se recomienda realizar una radiografía de manos y pies, así como de cualquier otra articulación especialmente afectada, cada año, durante los primeros 3 ó 4 años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento biológico. Además de su lectura cualitativa habitual, se recomienda utilizar un método cuantitativo simplificado como el SENS (Simple Erosion Narrowing Score), que evalúa la presencia/ausencia de erosiones en manos y pies.
  - Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud. La evaluación se hará mediante cuestionarios validados.

Cada decisión terapéutica debe ser precedida de una evaluación de la respuesta al tratamiento actual, obtenida mediante la determinación de los elementos anteriores. En tanto no se consiga el objetivo terapéutico, las evaluaciones se realizan al menos cada 3 meses. Una vez conseguido dicho objetivo, el intervalo puede ampliarse, (no mayor a 6 meses).<sup>34</sup>

Así pues, los principios básicos del tratamiento de estos pacientes reflejan la necesidad de evaluar frecuentemente al paciente para comprobar la respuesta sintomática al tratamiento, la evolución de la incapacidad y de las lesiones articulares, y los efectos adversos del tratamiento, ya que la evolución natural de la enfermedad es difícil de pronosticar.<sup>2</sup>

## **ESTADÍOS ANATÓMICOS**

Elementos que también deben ser tomados en cuenta para conocer el estadio anatómico de la enfermedad de acuerdo a la lesión establecida.

Estadío I Temprano.

1. No hay cambios radiológicos destructivos.
2. Puede haber osteoporosis yuxtaarticular.

Estadío II Moderado.

1. Osteoporosis con mínima destrucción de hueso subcondral y/o cartílago.
2. Puede haber limitación funcional articular, aunque no exista deformación.
3. Atrofia muscular.
4. Presencia de lesiones extraarticulares.

Estadío III Severo o intenso.

1. Osteoporosis, destrucción ósea y cartilaginosa radiológica.
2. Deformidad articular de cualquier tipo sin anquilosis.
3. Grave atrofia muscular.
4. Lesiones extraarticulares.

Estadío IV Terminal.

1. Lesiones del Estadío III.
2. Anquilosis fibrosa u ósea.<sup>20</sup>

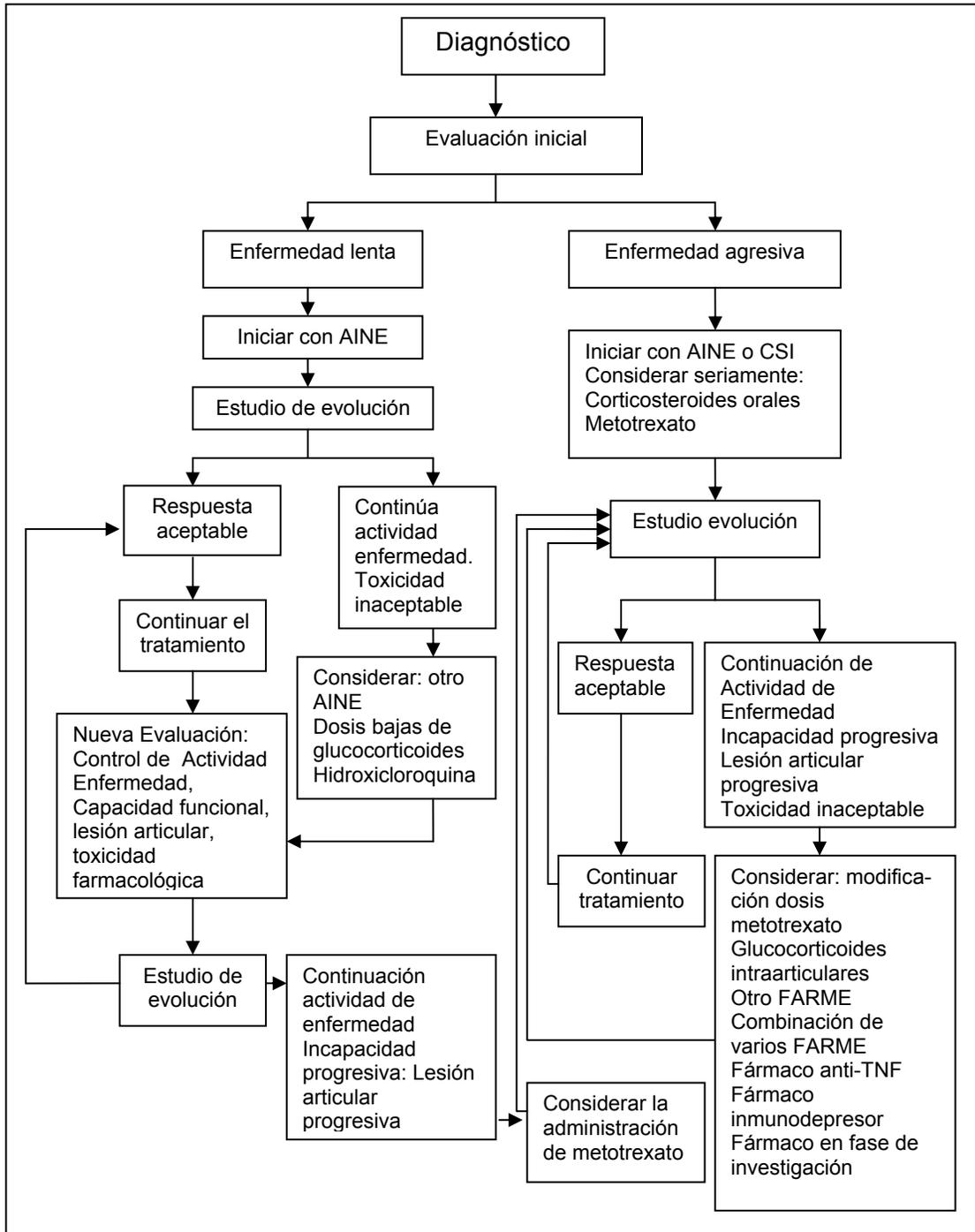
## **CRITERIOS DE REMISIÓN**

Son criterios que permiten conocer si la AR está en remisión clínica de acuerdo al tratamiento aplicado al paciente:

1. Rigidez matutina que no exceda de 15 minutos.
2. Ausencia de fatiga.
3. Ausencia de dolor articular.
4. Ausencia de hipersensibilidad ó dolor articular al movimiento.

5. Ausencia de inflamación articular ó tendinosa.
6. VSG menor de 30 mm/h en mujeres y de 20mm/h en hombres.<sup>20</sup>

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA AR.<sup>2</sup>



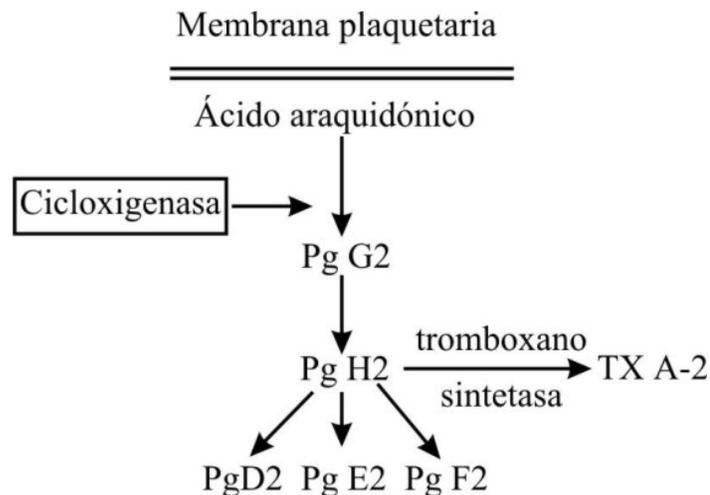
En general el tratamiento de los pacientes con AR implicará un enfoque interdisciplinario con el que se intenten superar los diferentes problemas que presentan estos pacientes, tanto en la esfera funcional como en el plano psicosocial.<sup>2</sup> El tratamiento debe ser individualizado porque el curso clínico de la enfermedad es variable en cada paciente y su pronóstico generalmente impredecible.<sup>3</sup>

El tratamiento farmacológico de la AR se basa en cinco medidas generales:

- La primera es la utilización de ácido acetil salicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos simples, para controlar los signos y síntomas del proceso inflamatorio local.
- La segunda línea de tratamiento se basa en la administración a dosis bajas de glucocorticoides que también eliminan los signos y síntomas de la inflamación.
- La tercera comprende diversos medicamentos clasificados como fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad o de acción lenta, que reducen los niveles elevados de reactantes de fase aguda y por tanto posiblemente modifican el componente inflamatorio de la AR y la capacidad destructora del proceso.
- El cuarto grupo son los medicamentos que neutralizan el TNF y los bloqueadores de receptores de citocinas, que tienen un rol importante sobre los signos y síntomas de la AR, en pacientes que no ceden a los anteriores fármacos. Clasificados actualmente como agentes biológicos.
- El quinto grupo lo constituyen los fármacos en investigación.<sup>2</sup>

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Se utilizan en la fase inicial de la AR mientras se introduce un FARME y este alcanza su nivel de eficacia (de 2 a 12 semanas) o cuando persisten síntomas durante la enfermedad. La elección del AINE entre los disponibles se basa en consideración de eficacia, seguridad y costo, así mismo, se toma en cuenta que hay una gran variación individual a estos, por lo que se considera buena práctica cambiar un AINE por otro tras unas semanas si no hay respuesta. Los AINEs actúan sobre la producción de prostaglandinas, inhibiendo una o las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Las COX-1 se producen constitutivamente y están presentes en muchas células (plaquetas, células de la pared gástrica y de la mucosa intestinal, además de las células endoteliales). La COX-2 se incrementa en los sitios en los que hay inflamación.<sup>33</sup>



Representación esquemática de la liberación de prostaglandinas.<sup>47</sup>

No es recomendable el uso de los AINEs durante el embarazo debido a que la persistencia del conducto arterioso del feto es dependiente de las prostaglandinas y en consecuencia los AINEs pueden causar el cierre prematuro del mismo, no deben prescribirse en el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo.<sup>2</sup>

Fármaco	Dosis total (mg/24 hr)	Intervalo de administración
Ibuprofeno	1200-2400	6-8 hr
Flurbiprofeno	200-300	12 hr
Flurbiprofeno retard	200	24 hr
Ácido mefenámico	750-1500	8 hr
Meclofenaco sódico	200-400	8 hr
Diflusal	500-1000	12 hr
Tolmetin sódico	800-1200	6-8 hr
Naproxeno	500-100	12 hr
Ketoprofeno	200	8-12 hr
Ketoprofeno retard	200	24 hr
Aceclofenaco	200	12 hr
Diclofenaco	150-200	8-12 hr
Diclofenaco retard	100	24 hr
Indometacina	75-150	8 hr
Sulindaco	200-400	12 hr
Piroxicam	20	24 hr
Tenoxicam	20	24 hr
Meloxicam	7.5-15	24 hr
Nabumetona	1000-2000	12-24 hr
Rofecoxib	12.5-25	24 hr
Celecoxib	200-400	12-24 hr

Antiinflamatorios no esteroides en la artritis reumatoide. Dosificación habitual.<sup>33</sup>

Wolfe F. realiza un estudio para comparar la terapia del inhibidor del COX-2 y los antiinflamatorios no esteroides no específicos convencionales, en 3639 pacientes con AR, osteoartritis y fibromialgia que iniciaron la terapia del celecoxib, rofecoxib, naproxeno o ibuprofeno, examinados a intervalos de 6 meses hasta 2.5 años. Tomando en cuenta las variables demográficas y de la enfermedad. Concluye que los inhibidores de la COX-2, específicamente el Celecoxib tiene un tiempo de uso más largo que los AINEs, aún más que el registrado en la literatura para los AINEs, utilizando como predictor para discontinuar el uso de dichos medicamentos, la aparición de úlceras gástricas. Así pues, la duración del uso puede ser un indicador de la eficacia del tratamiento y/o de la aceptabilidad del fármaco, yendo más allá de los resultados de los ensayos clínicos.<sup>36</sup>

Actualmente diversos estudios demuestran que los inhibidores de la COX-2 son tan efectivos como los AINEs convencionales y tienen un riesgo menor de efectos adversos gastrointestinales, sin embargo son más caros por lo que además, se han planteado análisis de costo efectividad, y sobre medidas encaminadas a racionalizar su utilización.<sup>33</sup>

Según Lanus aunque el precio de los inhibidores del COX-2 es superior al de los AINEs clásicos; el elevado consumo de estos de AINEs en nuestro medio y el enorme impacto económico que tiene el coste de los efectos adversos gastrointestinales ha apuntado a que los inhibidores de la COX-2, con un mejor perfil de seguridad gastrointestinal supondrían un importante ahorro económico, sin embargo aun no hay estudios de costo efectividad entre AINEs e inhibidores de la COX-2.<sup>38</sup>

Por tanto al prescribir un AINE a un paciente con AR hay que considerar además de la eficacia, el riesgo para desarrollar úlceras tanto gastroduodenales (pacientes mayores de 60 años, historia de úlceras digestivas, uso concomitante de corticosteroides o de anticoagulantes, administración de dosis elevadas de AINE, o el hecho de padecer una enfermedad subyacente grave), como del tracto digestivo bajo.<sup>33</sup>

Las complicaciones del aparato gastrointestinal asociadas al uso de AINEs son las reacciones adversas más comunes y serias de la droga. Una gran mayoría de estos pacientes no tienen efectos secundarios suaves que preceden.<sup>37</sup> En estos casos se prescriben dosis bajas de prednisona en lugar de un AINE, el uso de un Coxib ó la combinación de un AINE clásico con gastroprotección (un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol).<sup>33</sup>

Dos grandes ensayos clínicos han evaluado la toxicidad gastrointestinal de inhibidores de la COX-2, en el primero se incluyeron 8059 pacientes con AR

o artrosis de los cuales el 57% finalizaron a 6 meses el tratamiento y entre los cuales hubo un grupo de pacientes que también tomaban ácido acetil salicílico como profilaxis cardiovascular. Se comparó con ibuprofeno 2400 mg al día (ó diclofenaco 150 mg al día). La incidencia de complicaciones ulcerosas (perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal) no fue significativamente menor en el grupo tratado con celecoxib, solo en el grupo de los pacientes que no tomaban simultáneamente ácido acetil salicílico, el celecoxib se asoció a una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal que la de ibuprofeno o diclofenaco. Así pues, el Celecoxib para el tratamiento de la AR a dosis de 200 a 400 mg al día ha demostrado una mejoría sintomática similar a 2400 mg/día de ibuprofeno ó a 150 mg/día de diclofenaco.<sup>38</sup> Al igual que de 1000 mg/día de naproxeno.

El otro ensayo en el que se incluyen 8073 pacientes, se comparó 50 mg de rofecoxib con naproxeno (1000 mg/día), excluyendo a los pacientes que estuvieran tomando otros medicamentos. Los resultados demostraron que el rofecoxib se asocia a un menor riesgo de ulcera sintomática, perforación, obstrucción y hemorragia que el naproxeno.<sup>38</sup>

Sin embargo en diciembre de 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a petición del laboratorio fabricante de Ceoxx (rofecoxib para el tratamiento sintomático del dolor agudo) decide suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas que lo contienen como principio activo debido a que los ensayos clínicos que tenía en marcha el laboratorio mostraron que rofecoxib en tratamiento prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (infarto agudo del miocardio e ictus) en comparación con el placebo, por ello laboratorio decide la suspensión de los ensayos clínicos paralelamente a la retirada de las especialidades farmacéuticas comercializadas.<sup>56</sup>

Adicionado a estos medicamentos el pantoprazol (40mg por día) es efectivo en la prevención de úlceras pépticas en pacientes con enfermedades reumáticas y bien tolerado por estos usuarios crónicos de AINEs.<sup>39</sup>

Según Kurth, el uso hoy tan frecuente del ácido acetilsalicílico a dosis bajas para profilaxis de eventos cardiovasculares, en pacientes con AR evitará muchas muertes prematuras en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares y en la prevención primaria a infartos del miocardio. Más sin embargo, el riesgo de hemorragia digestiva aumenta por la asociación de éste con un AINE.<sup>35</sup> Cabe mencionar, que ni los AINEs no selectivos ni los Coxib pueden suplir el efecto del ácido acetilsalicílico a nivel cardiovascular.<sup>33</sup>

Adicionalmente, se debe evitar el uso de AINEs en condiciones asociadas a edema o volumen intravascular disminuido, tales como insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis y en pacientes con insuficiencia renal (creatinina por encima de 2.5 mg/dl). En estos casos el manejo de la inflamación articular con dosis bajas de prednisona parece adecuado.<sup>33</sup>

El tratamiento experimental de artritis con M2000 ( $\beta$ -D-ácido mannurónico), un nuevo diseño de droga antiinflamatoria no esteroidea. En un modelo experimental para AR, mostró que tiene propiedades antiinflamatorias reduciendo la reacción inflamatoria y la destrucción articular. También tiene un rol en la reducción de la actividad y niveles de las metaloproteinasas-2 (gelatinasas), probablemente similar a la eficacia del TGF- $\beta$ 1, como la sulfasalazina. No ha mostrado toxicidad al tracto gastroduodenal y a la función renal.<sup>40</sup>

## GLUCOCORTICOIDES

Anteriormente el uso de estos medicamentos en la AR estaba restringido al tratamiento de las complicaciones extraarticulares, o a su aplicación intraarticular, entre los 60's y 70's su prescripción quedo prácticamente proscrita, ante el desarrollo de muy pronunciados efectos colaterales.<sup>41</sup>

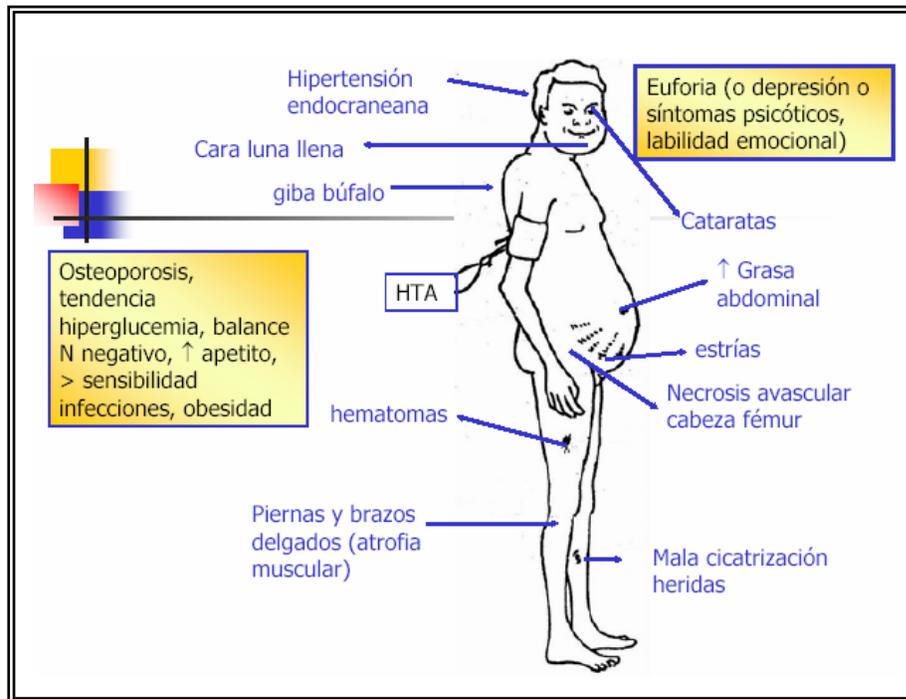
Actualmente se sabe que los corticoides a dosis bajas (10mg al día de prednisona ó equivalente) producen un alivio sintomático significativo en pacientes con AR.<sup>33</sup> Y existen publicaciones con resultados que hablan no sólo de su eficacia a corto plazo sino del retraso en la progresión radiológica de la enfermedad.<sup>41, 33</sup> Recientemente se ha comunicado que 7.5 mg de prednisolona diaria añadida desde el principio al tratamiento con FARMES condiciona un mejor pronostico a los dos años.<sup>42</sup> Sin embargo estos no reemplazarán a los FARMES, porque aunque a dosis bajas no están exentos de efectos secundarios a largo plazo.

### Frecuentes:

- Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Balance negativo de calcio: Osteoporosis.
- Aumento del apetito.
- Obesidad Centrípeta: redistribución de lípidos.
- Retraso en la cicatrización de heridas.
- Aumento en la susceptibilidad de infecciones.
- Insomnio.
- Apariencia cushinoide.
- Náusea.
- Fragilidad capilar.
- Edema.

### Menos frecuentes:

- Miopatía.
- Necrosis avascular.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Hiperlipidemia.
- Alteraciones psiquiátricas.
- Psicosis
- Diabetes mellitus.
- Cataratas



Representación esquemática de los efectos adversos de los glucocorticoides.<sup>42</sup>

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Estimula la gluconeogénesis, la glucogénesis y eleva la glucosa y piruvato en sangre (balance negativo Nitrógeno y Calcio) que da como consecuencia osteoporosis y miopatías.
- Metabolismo lípidico: redistribución, aumento del apetito y de la ingesta calórica.
- Metabolismo del agua y electrolitos: retención de sodio y agua, excreta potasio e hidrógeno, disminuye la adsorción intestinal de calcio.
- Retiene líquidos, edemas y sensibiliza a las catecolaminas.
- Músculo, hueso y piel: miopatía, altera el metabolismo del calcio, atrofia la piel con estrías rojas.
- Acciones hematopoyéticas: linfopenia transitoria, disminuye los macrófagos, eosinófilos, aumenta los neutrófilos.

## ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS

- Macroscópicas: disminuye la tétada inflamatoria.
- Microscópicas: disminuye la acumulación de líquidos, depósito de fibrina, dilatación capilar y migración de leucocitos al área.

La producción de anticuerpos no es afectada, solo en dosis altas. También pueden inhibir la unión del anticuerpo o el complemento con la célula diana y al receptor Fc para IgGs. Inhiben prostaglandinas y leucotrienos, y la liberación de histamina.

En inmunosupresión ayudan a evitar el rechazo de injertos. Tampoco inhiben la unión antígeno anticuerpo, pero si previenen la reacción inmunológica inflamatoria que se desencadena. También tiene acción lítica sobre ciertas células neoplásicas, principalmente en leucemias agudas linfoblásticas, linfomas agudos y otros tumores linfáticos.

En el sistema nervioso central provocan elevación del estado de ánimo, euforia, insomnio, inquietud, e incremento de la actividad motora. En algunos casos puede observarse depresión psíquica o reacciones psicóticas. Todas reversibles cuando se suspende su administración.

Tienen acción supresiva frente a enfermedades del colágeno, que tienen en común la degeneración fibrinoide de las fibras colágenas de los fibroblastos y de la sustancia fundamental del mesénquima, de etiología desconocida como la AR. Inhibiendo el depósito de colágeno, disminuyendo la rapidez de los procesos de granulación y cicatrización de heridas. En el aparato digestivo estimulan la secreción gástrica de ácido clorhídrico y pepsina, así el síndrome ulceroso puede ser una contraindicación para estos fármacos, o se tendría que instalar un tratamiento antiulceroso.

A administraciones prolongadas y con dosis altas pueden retardar o interrumpir el crecimiento corporal bloqueando la acción de estímulos sin liberación de hormona del crecimiento o teniendo una acción inhibitoria directa sobre el cartílago del crecimiento.

A nivel del sistema endocrino producen por retroalimentación negativa una supresión de la ACTH, provocando hipotrofia o atrofia de la corteza suprarrenal, siendo grave si se administra a dosis altas por más de 2 a 3 semanas. La secreción de la hormona melanocito-estimulante también puede ser inhibida. La gonadotropina puede ser también inhibida y en la mujer puede haber pérdida del líbido, alteraciones menstruales, amenorrea e incluso virilización.<sup>42</sup>

Los corticosteroides se han de usar en AR:

1. Cuando los AINEs están contraindicados o tiene un grado elevado de efectos adversos.
2. Como tratamiento puente hasta el inicio de la acción de los FARMES.
3. Cuando los AINEs no son suficientes para el control de la inflamación.
4. Para el tratamiento de las complicaciones sistémicas de la AR que lo precisen.
5. Embarazo y lactancia.

Recomendaciones previas al tratamiento son:

- Prescribir correctamente un AINE durante 3 a 5 semanas continuas antes de tomar la decisión de emplear un glucocorticoide.
- Explicar ampliamente tanto al paciente como a sus familiares las ventajas y los inconvenientes del uso de glucocorticoides.
- La dosis recomendada es de menor o igual a 7.5 mg al día administrados en una sola toma por las mañanas. Como alternativa se administra el Deflazacort en dosis de 9 mg por las mañanas.

Las precauciones que se deben seguir durante el tratamiento con glucocorticoides son:

- Monitorizar la ingesta calórica a fin de limitar el desarrollo de sobrepeso.
- Restringir la ingesta de sodio a fin de reducir el edema y minimizar la hipertensión sistémica.
- Emplear los suplementos de potasio si es necesario.
- Utilizar terapia de reemplazo hormonal cuando así se juzgue.
- Prescribir una ingesta de calcio de aproximadamente 1500 mg al día y vitamina D3 (400 a 800 UI).
- Si se prevé un tratamiento prolongado mayor de tres meses, sugerir el empleo de bisfosfonatos.

Para monitorear al paciente en tratamiento con AR se recomienda:

- Chequeo de peso y estatura.
- Tensión arterial.
- Glucemia.
- Valoración oftalmológica.
- Densitometría ósea.

En conclusión el uso de glucocorticoides en la AR sigue siendo tema de controversia. En ningún caso deben ser empleados como monoterapia, sino formando parte de un esquema terapéutico que contenga fármacos modificadores de la enfermedad.<sup>41</sup>

Según resultados de colección de análisis de datos, la prednisona a dosis bajas que no excedan 15mg al día se puede utilizar intermitentemente en pacientes con AR particularmente si no se puede controlar por otros medios. Demostrando ser superior al placebo y a otros AINEs en estos pacientes.<sup>43</sup>

## INFILTRACIÓN INTRARTICULAR

Procedimiento que puede ser útil en algún momento de la evolución de la enfermedad de cualquier enfermo con AR, ya que inducen mejoría sintomática transitoria en los casos en que el tratamiento médico sistémico no responde.<sup>2</sup> Su indicación es la persistencia de la inflamación articular en 1 ó 2 articulaciones a pesar de que exista mejoría en las otras articulaciones. Esta contraindicada cuando existe infección periarticular o de tejidos blandos cercanos a la articulación inflamada y desde luego cuando se punciona una articulación y se obtiene líquido sinovial turbio o purulento.

Generalmente se usa un esteroide de depósito junto con un analgésico local, siempre que se haga el procedimiento debe dejarse la articulación en reposo relativo de 7 a 10 días para que sea útil; no se recomienda repetirse este procedimiento por más de 3 veces al año en una misma articulación, ya que de lo contrario se producirá mayor lesión articular y de ligamentos por la administración repetida de esteroides intraarticulares. En los casos de que la inflamación articular persista tras las infiltraciones intraarticulares se seguirá utilizando la sinoviólisis radioisotópica.<sup>29</sup>

## **FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.**

En general todos los pacientes con AR deben ser tratados con un FARME en cuanto se establezca el diagnóstico.<sup>33</sup> Aunque su denominación es reciente los intentos para modificar la historia natural de la enfermedad reumática tiene más de medio siglo; tales intenciones comprenden el uso de las sales de oro, la d-penicilamina, los antipalúdicos como la sulfasalazina, cloroquina e hidroxiclороquina; los inmunosupresores: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y los inmunomoduladores: ciclosporina, minociclina.<sup>20</sup>

Nuevos FARMES han sido recientemente introducidos: leflunomida, etanercept, infliximab, adalimumab y anakinra clasificados como agentes biológicos, éstos agentes vienen a un tiempo que es temprano, agresivos tratamientos para modificar el curso de la enfermedad han ganado una amplia aceptación.<sup>44</sup>

Los FARMES tiene el potencial de reducir o prevenir el daño articular, preservando su integridad y función, reducir el coste en recursos sanitarios y adicionalmente mantener la actividad laboral de los pacientes con AR.

El tratamiento con FARMES no debería retrasarse más de tres meses desde el inicio de los síntomas en todo paciente con artritis, en el que a pesar de un tratamiento adecuado con AINEs, persista el dolor, rigidez matutina, cansancio, sinovitis activa, aumento de VSG y PCR o aparezcan erosiones. No producen una mejoría inmediata, requiriendo de 4 a 6 meses de tratamiento para una respuesta completa.<sup>45</sup> Así mismo, este tratamiento ha de mantenerse en el tiempo, para que su eficacia perdure.<sup>33</sup> Las reacciones adversas asociadas al uso de los FARMES son frecuentes y pueden amenazar la vida del paciente por lo que es necesaria una vigilancia cuidadosa para evitar la toxicidad grave.<sup>45</sup>

## **ANTIPALÚDICOS.**

La sustancia se extrajo de la corteza del quino, árbol que utilizaban los indios de la antigüedad. En 1930 se sintetiza el primer antipalúdico, en Alemania.

Son antiguos fármacos utilizados desde el siglo XIX para el tratamiento de manifestaciones cutáneas del lupus y AR. Actualmente se han asentado como terapia combinada en la AR.

La cloroquina y la hidroxiclороquina químicamente son 4-aminoquinoleinas, diferenciadas por la sustitución de un grupo etilo por un hidroxilo, formulación que no resta eficacia y le confiere menos toxicidad a la hidroxiclороquina.

Son hidrosolubles y muy bien absorbidas por el tracto intestinal. Se unen a proteínas plasmáticas y elementos celulares, sobre todo plaquetas, monocitos y linfocitos. El 15% de estos se metaboliza en el hígado con una eliminación entero-hepática. La excreción renal es de 50 a 70% por lo que se deben tomar en cuenta en casos de insuficiencia renal crónica.

Característica importante de estos compuestos es su depósito en los tejidos, desde donde ejercen su acción tanto tóxica como terapéutica. Su distribución y concentración varía dependiendo del tejido. Mínima en grasa, cerebro y hueso. Intermedia en hígado, pulmón, riñón y médula ósea. Y máxima en los tejidos ricos en melanina, como la piel y la retina, lo que condiciona sus efectos benéficos en piel y tóxicos en retina.

Según Aponte et al, los antipalúdicos (AP) disminuyen la biodisponibilidad del metotrexato y el tabaco acelera su metabolismo. Por ello son menos eficaces en pacientes fumadores.

Sus mecanismos básicos de acción e inmunomodulación son:

- La inhibición de múltiples funciones celulares como el bloqueo del procesamiento y presentación del antígeno. Al aumentar el pH de las vesículas celulares en las que entra, estabilizan la membrana y evitan el libre trasiego de moléculas.
- Inhiben la liberación de citocinas: IL- 1, IL-2, IL-6 y TNF- $\alpha$  al bloquear la unión del antígeno con la célula presentadora del antígeno, así pues frena la respuesta inmunitaria. Sin embargo, los péptidos

exógenos son de alta afinidad y sí logran unirse y desencadenar su respuesta defensiva quedando intacta la respuesta inmunitaria.

- Pueden disminuir la formación de anticuerpos.
- Inhiben la actividad de linfocitos T citotóxicos.
- Disminuyen la actividad de las células NK.
- Inhiben la formación y disuelven inmunocomplejos circulantes.
- Regulación de la apoptosis.
- Antiinflamatoriamente inhiben la acción de la fosfolipasa A2 disminuyendo las prostaglandinas y los leucotrienos.
- Actividad antioxidante bloqueando los radicales superóxido.
- Disminución de los reactantes de fase aguda.

Además de estos mecanismos inmunomoduladores, los antipalúdicos tienen acciones: dermatoprotectora, fotoprotectora, hipolipemiente, hipoglucemiante, antitrombótica.<sup>46</sup>

En los años 60's aparecieron los primeros estudios controlados que evidenciaban su eficacia en la AR. En el 2000 en una revisión Cochrane acerca de los AP en la AR, seleccionó 4 ensayos de 20 publicaciones. Esta revisión incluye 300 pacientes que recibieron hidroxiclороquina y 292 con placebo a seis meses de tratamiento. Los revisores concluyeron que la hidroxiclороquina pareciera ser eficaz para el tratamiento de la AR, que su efecto global era moderado, pero que su bajo perfil de toxicidad debería tenerse en cuenta para tratar pacientes con AR.

Toxicidad provocada por el uso de los antipalúdicos:

- Gastrointestinal: anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, pirosis, náuseas, vomito (10-20%).
- Cutánea: alopecia, cambios de pigmentación, sequedad, prurito, exantema (exfoliativo, máculo-papular, urticaria, liquenoide (10%).

- Sistema nervioso central: convulsiones, insomnio, psicosis, hiperexcitabilidad, confusión mental, tinitus, vértigo, cefalalgia y sordera.
- Neuromuscular: neuromiopatía, reacción miasténica.
- Cardíaca: bloqueos, cardiomiopatía restrictiva, insuficiencia cardíaca.
- Ocular: defectos de acomodación, retinopatía, depósitos corneales.

La toxicidad ocular, y la retinopatía por cloroquina se describieron en 1959. Berstein en 1983 concluyó, en una revisión que el 10 % de los pacientes con cloroquina y el 3-4% con hidroxicloroquina pueden desarrollar retinopatía si no realizan controles oftalmológicos periódicos.

En el año 2000 la Academia Americana de Oftalmología, revisó la incidencia de toxicidad por cloroquina e hidroxicloroquina, y observó que en 1 millón de pacientes que estaban usando estos fármacos, solo 20 desarrollaron retinopatía, cuando las dosis eran las aconsejadas (6.5 mg/kg/día para hidroxicloroquina y 4mg/kg/día para cloroquina) y por un tiempo menor de 5 años, concluyendo así que la toxicidad es infrecuente si se cumplen las normas de dosis y tiempo de exposición.<sup>46</sup>

Debido a su toxicidad retinaria se recomienda realizar pruebas de fondo de ojo cada 6-12 meses. En caso de trastornos visuales por depósitos corneales ó retinopatía se suspende el tratamiento.<sup>33</sup>

La terapia combinada en AR surge ante la necesidad de mejorar la respuesta a los fármacos existentes, incapaces de controlar algunas AR. Su asociación parte de intentar sumar diferentes mecanismos de acción, sin añadir toxicidad. En un análisis de eficacia toxicidad de FARMES en AR, Felson et al, concluyen que los AP junto con el metotrexato son los que mejor perfil de eficacia-toxicidad mostraban.<sup>46</sup>

De ahí diversos estudios controlados y no controlados se han realizado en relación a la combinación de antipalúdicos y otros FARMES, la revisión más actual, en 2004 muestra que la combinación: hidroxiclороquina + metotrexato + salazoprina demuestra mejor control funcional y retraso de las lesiones radiológicas, así pues es la combinación actual más aceptada en el tratamiento de AR de inicio, con insuficiente respuesta a un solo fármaco.<sup>48</sup>

En general los antipalúdicos producen alivio sintomático sobre todo en pacientes con enfermedad inicial con pocos predictores de agresividad y tienen impacto en la evolución sintomática a largo plazo. En monoterapia no producen el enlentecimiento de la progresión de las lesiones radiológicas.<sup>33</sup>

### **SULFASALAZINA**

Se compone de ácido salicílico y sulfapiridina. Ambos compuestos son liberados por la flora colónica, no se conoce su mecanismo preciso de acción en las enfermedades reumáticas aunque los mecanismos de acción propuesto para ésta son el secuestro de especies reactivas de oxígeno, la inhibición de la síntesis de leucotrienos y tromboxano, y la inhibición de la angiogénesis. También reducen el número de linfocitos activos circulantes, lo que se acompaña de una caída en la concentración sérica de factor reumatoide, IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ .<sup>33</sup> Algunos reumatólogos la consideran el FARME de primera elección, pero un 25% de los pacientes presentan una baja tolerancia.

La sulfasalazina actúa de forma relativamente rápida (menos de 4 meses) y retrasa la progresión radiográfica de la AR.<sup>33</sup> Es tan efectiva como las sales de oro, y la D-penicilamina en el manejo de AR. Los efectos adversos asociados con su uso por lo general se ven en los primeros 4 meses. Puede sufrir náusea y neutropenia. Por lo general en varones provoca una disminución de la cuenta espermática. No se ha demostrado acción

teratogénica y su uso se considera seguro durante la lactancia.<sup>20</sup> Debido a su alta toxicidad hematológica se recomienda realizar hemograma durante el primer trimestre de tratamiento y cada 3 meses posteriormente.<sup>33</sup>

### **SALES DE ORO.**

Introducidas por Forestier en 1930 para el tratamiento de AR, manteniendo por muchos años un lugar predilecto como FARME en AR. La vía intramuscular (aurotiomalato y aurotioglucosa), tuvo y tiene todavía uso, la vía oral prácticamente se ha abandonado. El aurotiomalato se presenta en solución acuosa, mientras que la aurotioglucosa, en suspensión oleosa.<sup>20</sup>

Aún se desconoce su mecanismo preciso de acción sin embargo, con las concentraciones que se logran in vivo regulan la expresión de algunos genes al inhibir la unión de AP-1 y NF-kb a sus elementos de respuesta en el ADN. Ello lleva a una baja expresión de citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas y moléculas de adhesión.

La administración intramuscular de 10 a 50 mg semanales durante 1 a 2 años retarda la aparición de erosiones óseas en los primeros dos años de enfermedad y tiene eficacia clínica similar a D-penicilamina, metotrexato, sulfasalazina, o azatioprina. Algunos autores la consideran que es discretamente mejor a los antipalúdicos sintéticos.

Tras su administración ocurre una buena respuesta clínica en 35% de los pacientes siendo máxima después de un año de tratamiento, pero solo la mitad de los que responden sostienen la mejoría por más de un año y solo el 20% de los pacientes continúan con el tratamiento por más de 4 años.<sup>20</sup> Sin embargo su relevante toxicidad (40% de los usuarios), condiciona una tasa elevada de suspensión a medio plazo.

Los efectos secundarios clínicamente más relevantes son la toxicidad hematológica y renal, dentro de los hematológicos los más frecuentes son eosinofilia y trombopenia, seguidos de neutropenia, se han comunicado además, anemia aplásica y aplasia selectiva de la serie roja. La toxicidad renal más frecuente es la glomerulonefritis membranosa. Otros efectos adversos son: toxicidad cutánea (dermatitis, prurito), hepática (ictericia con o sin colestasis intrahepática), pulmonar (neumonitis y bronquilitis obliterante), gastrointestinal (enterocolitis tóxica), neurológica y oftálmica.<sup>33</sup>

Asociado a su toxicidad hematológica y renal se deben realizar hemogramas y proteinuria cada 4 semanas los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. La suspensión del tratamiento se debe a proteinuria superior a 500 mg/24hr, leucopenia (3000 leucocitos y/o 1000 neutrófilos), trombopenia (inferior a 150 mil /mm<sup>3</sup>).<sup>33</sup>

### **D-PENICILAMINA**

Se utiliza desde 1965, pero su uso ha declinado en los últimos años significativamente por la aparición de otros FARMES con una mejor relación eficacia-toxicidad. Es un análogo de la cisteína, que contiene un grupo sulfidrilo que se cree responsable de su actividad biológica, se utiliza en su forma D-enantiómero porque la forma L tiene mayor toxicidad, su mecanismo de acción no es bien conocido aunque se sabe que el grupo sulfidrilo actúa como un quelante modulando la producción de radicales de oxígeno en la fagocitosis. También impide la unión de AP-1 al ADN. No tiene efecto citotóxico conocido. Mejora los signos clínicos y algunas mediciones de laboratorio en AR, siendo para ello más efectivo que los antimaláricos según el autor. No se ha demostrado que retarde el deterioro articular.

Como efectos adversos tiene: eritemas cutáneos, estomatitis, y sabor metálico. Son pocos frecuentes la mielosupresión, proteinuria, síndrome nefrótico y diversos síndromes autoinmunes. La gran mayoría de los eventos adversos ocurren en los primeros seis meses de uso, y al parecer los pacientes sulfoxiladores lentos y portadores de HLA DR3 presentan efectos adversos con mayor frecuencia.<sup>20</sup>

### **AZATIOPRINA**

Es un inmunosupresor reservado habitualmente para los pacientes con AR, que no han respondido a un FARME considerado como de primera línea. Al parecer ejerce su efecto inmunosupresor predominantemente sobre los linfocitos B. Es rápidamente transformado a 6-mercaptopurina, cuyos metabolitos activos inhiben la síntesis de purinas e interfieren con las vías de salvamento de las síntesis de purinas. Es discretamente inferior al metotrexato para inhibir la progresión de erosiones periarticulares en AR.

Sus efectos adversos van desde náusea y vómito hasta supresión medular dependiendo de las dosis. También existen reacciones idiosincrásicas, como hipersensibilidad sistémica y aplasia medular. La toxicidad medular es más frecuente en pacientes con deficiencias genéticas de tiopurina-metiltransferasa o purina-5-nucleotidasa, deficiencias que pueden encontrarse hasta en 15% de las poblaciones caucásicas.<sup>20</sup>

Por su toxicidad hematológica y gastrointestinal se recomienda la realización de hemograma cada semana hasta dosis estable y cada 1 a 3 meses posteriormente. Además pruebas de función hepática cada 6 a 8 semanas.<sup>33</sup>

## **CICLOFOSFAMIDA**

En forma similar a la anterior sus efectos inmunosupresores tienden a ser más profundos en los linfocitos B. Después de su ingesta oral es hidroxilada en el hígado a su metabolito activo primario, 4-hidroxiciclofosfamida. Intraarticularmente ésta a su vez se descompone en otro alquilante activo, mostaza fosforamida. Estos interrumpen temporal o permanentemente la replicación y la transcripción del ADN.

Se usa en pacientes con AR que no responden a otro FARME. Hay evidencias que sugieren que retarda la aparición de lesiones óseas.

Su toxicidad es considerable. La acroleína es un metabolito tóxico que puede producir cistitis hemorrágica. Puede además producir supresión medular, infertilidad, afección pulmonar, y tiene reconocido potencial carcinógeno, especialmente síndromes mielodisplásicos, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda y cáncer de vejiga.<sup>20</sup>

Por su toxicidad urológica y medular, se recomienda la realización de hemogramas cada semana hasta dosis estables y cada dos a cuatro semanas posteriormente, se suspende el tratamiento en caso de leucopenia, trombopenia, infección sistémica, cistitis hemorrágica.<sup>33</sup>

## **CICLOSPORINA**

Agente inmunomodulador reservado para la AR refractaria a otros manejos y a la presencia de manifestaciones extraarticulares graves. Se une intracelularmente a los receptores de inmunofilina. Este complejo inhibe la calcineurina, lo que a su vez impide la traslocación nuclear del NF-AT. Con ello los genes influenciados por él como la IL-2 e IL-4 no son transcritos normalmente. Al parecer también retarda la destrucción de articulaciones

previamente afectadas y disminuye la tasa de formación de nuevas erosiones en pacientes con AR temprana.

La nefrotoxicidad es su principal efecto adverso; con su empleo ocurre hipertensión arterial hasta en 1 de cada 3 pacientes. Otros efectos incluyen anemia, hiperplasia gingival, hirsutismo, tremor y parestesias. Su metabolismo es inhibido por varios fármacos entre ellos ketoconazol, diltriazén y jugo de toronja. Por el contrario la carbamazepina y la fenitoina lo aceleran.<sup>20</sup>

Se recomienda control de presión arterial, función renal y electrolitos cada 2 semanas el primer trimestre y después cada mes. La causa más común de suspensión del tratamiento es el aumento de creatinina de más del 30% no recuperable, tras la disminución de la dosis al 50%. Desarrollo de hipertensión no controlable.<sup>33</sup>

## **METOTREXATO**

Inicialmente se empleó como una droga antineoplásica, actualmente es útil en diversas entidades nosológicas con fondo autoinmune en su patogénesis, particularmente en la AR.<sup>49</sup>

Actualmente el metotrexato es el FARME más utilizado, gracias a su eficacia, rápido inicio de acción y baja toxicidad.<sup>20</sup> Recomendado en todos aquellos pacientes que no han recibido previamente ningún otro FARME. Es efectivo en la producción de mejoría sintomática especialmente en pacientes con AR activa, tanto en monoterapia como con otros FARMEs. Está contraindicado en el embarazo, el alcoholismo, hepatitis B, hepatitis C y cirrosis de cualquier origen. Contraindicaciones relativas son: la insuficiencia renal y la enfermedad pulmonar crónica y la infección activa no asociada al síndrome de Felty.<sup>33</sup>

Por administración intraarticular, el metotrexato no es efectivo, como se ha demostrado en estudios aleatorizados, ni tampoco es mejor que las inyecciones de glucocorticoides.<sup>49</sup>

Estructuralmente es un análogo del ácido fólico, se une e inactiva a la enzima DHFR (dihidrofolato-reductasa 20), por lo que suprime la síntesis de timidilato y otros metabolitos de las purinas. También inhibe la síntesis proteica al inhibir la conversión de glicina a serina y de homocisteína a metionina, (con lo que limita la proliferación celular). El metotrexato es metabolizado de monoglutamato a poliglutamato, el que inhibe a otras enzimas folato-dependientes, incluyendo la timidilato sintetasa y la 5-aminoimidazol-4-carbozamida ribonucleótido transformilasa (AICAR).

Sus efectos terapéuticos resultan de su actividad antifolato mediante la inhibición de DFHR, y de otras como la AICAR. La inhibición de la AICAR transformidasa interfiere con la biosíntesis del novo de las purinas y estimula la liberación de adenosinas, la cual tiene diversas propiedades antiinflamatorias, es un potente inhibidor de la activación de neutrófilos e inhibe la producción de algunas citocinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-8).

In vitro induce apoptosis y delección clonal de células T activadas, disminuye los niveles séricos de IgG y IgA e IgM, suprime la síntesis de factor reumatoide, además inhibe la actividad de IL-1 pero no su producción o su secreción, incrementa las citocinas Th2, como la IL-10 y la expresión del gen de IL-4 con disminución correspondiente de las citocinas Th1, tales como la IL-2, y el INF $\gamma$ , además de que disminuye los niveles de IL-6 e IL-8, receptor de TNF y los receptores de IL-12.

In vivo reduce los niveles de factor reumatoide IgM e IgA. Además reduce los niveles de PCR y de VSG algunos días después de su administración, también disminuye la formación del leucotrieno B<sub>4</sub> por los neutrófilos.

Igualmente in vitro disminuye la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> y la producción del superóxido, así como las metaloproteinasas del tejido sinovial.<sup>49</sup>

En contraste recientemente Johnston Andrew en su estudio, en el cual analiza el mecanismo por el cual el metotrexato suprime ICAM-1 y la asociación antígeno-linfocito, demuestra que el efecto de la expresión en la asociación antígeno-linfocito no es mediado por adenosina, ni tampoco por depósitos intracelulares de metotrexato, ni apoptosis de células T activadas. Concluyendo que el metotrexato probablemente causa supresión de las células T activadas y la expresión de sus moléculas de adhesión (ICAM -1), como mecanismo de acción antiinflamatoria .<sup>50</sup>

El metotrexato tiene buena disponibilidad, lo hay de administración oral, parenteral: intramuscular, intravenosa o subcutánea. Se metaboliza en el hígado por la enzima aldehído. Es excretado por el riñón a través de filtración glomerular y secreción tubular proximal. Los ácidos orgánicos como la sulfonamida, los salicilatos y el probenecid inhiben competitivamente la secreción y prolongan su vida media.

En 1951 Gubner y Cols, administraron aminopterina (compuesto del que deriva el metotrexato) a 6 pacientes con AR obteniendo la mejoría rápida en cinco de los seis pacientes, pero que exacerbó al suspender el tratamiento. De ahí diversos estudios placebo-control realizados en pacientes que tuvieron falla terapéutica con medicamentos de segunda línea, confirmaron la eficacia del metotrexato en la AR.

Actualmente el metotrexato también es el FARME que sirve de comparación para evaluar otros medicamentos potencialmente útiles en la AR, tanto en evaluación clínica, en parámetros de laboratorio y así como en estudios radiológicos.<sup>49</sup> Tal es el caso de la revisión publicada en 2003, en la que comparan por medio de estudios de progresión radiográfica la tasa de erosión o destrucción articular en pacientes con una AR temprana, que tomaban diversos medicamentos. En este estudio el metotrexato fue más similar a un placebo que a un tratamiento activo del grupo.<sup>44</sup>

Se menciona además que la tercera parte de los pacientes con AR mantienen algún FARME a no más de 5 años, el motivo de su suspensión es por pérdida de eficacia, intolerancia o eventos adversos, en contraste el metotrexato es el FARME que mantiene mayor eficacia y menores efectos adversos indeseables a el uso continuado por más de 5 años.<sup>52</sup>

De manera por demás interesante, los pacientes con AR tratados con metotrexato tienen mayor supervivencia y esto es respuesta-dependiente.<sup>49</sup> Como se demuestra en diversos estudios, como en el publicado por Prodanowich el año pasado, cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la terapia con metotrexato sobre la incidencia de enfermedades vasculares, en pacientes con psoriasis (7615) y con AR (6707) de edad mayor, los pacientes con tratamiento de metotrexato tuvieron una reducción significativa del riesgo de enfermedad vascular comparado con pacientes que no fueron tratados con metotrexato. Así pues concluyen que la terapia con metotrexato reduce la incidencia de enfermedad vascular en pacientes mayores con psoriasis ó AR con bajas a moderadas dosis acumulativas, que parecieron más benéficas que las altas dosis. La hipótesis del autor contempla que este efecto es causado por sus propiedades antiinflamatorias.<sup>51</sup>

Los efectos adversos más comúnmente observados tras su uso, son a nivel gastrointestinal: anorexia, vómito, pérdida de peso y diarrea de moderada intensidad y que disminuyen con la suspensión ó la reducción temporal del medicamento, con el uso de ácido fólico, así como con terapia antiulcerosa. Alopecia, urticaria y vasculitis cutánea también se presentan.

Además incrementa el número y dimensiones de nódulos reumatoides, que remiten al suspender el medicamento. En lo referente a la toxicidad hematológica (5% de los pacientes), se manifiesta con trombocitopenia, leucopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia.

Es un agente teratogénico, al que se le ha descrito el síndrome aminopterino que incluye anomalías esqueléticas múltiples, hidrocefalia, paladar hendido, anomalías de la oreja y anencefalia. La toxicidad por este medicamento en el embarazo ocurre en el 30%, por lo que las mujeres deben suspender el medicamento de 1 a 3 meses antes de intentar el embarazo.



Síndrome aminopterino/metotrexato.<sup>45</sup>

Neoplasias como el linfoma de Hodgkin han sido asociadas a su uso. Se han también infecciones oportunistas por *Nocardia*, infecciones micóticas (criptococos) asociadas a su uso.

La toxicidad aguda y crónica es común en pacientes con AR, el síntoma predominante es la disnea, generalmente ocurre en etapas relativamente tempranas en el curso del tratamiento con metotrexato (66 semanas). En la literatura el 17% de los pacientes que mueren es por esta complicación.

La toxicidad al sistema nervioso central incluye cefalalgia, fatiga, alteraciones de conducta, mareo y depresión.<sup>49</sup>

Recientemente Dent H et al, informaron la potencial asociación de este medicamento con la osteoporosis en un grupo de pacientes con AR, hecho que se observó a mayor tiempo de administración (dosis acumulativas) y a mayor dosis semanal, sin embargo es importante destacar que la disminución de la densidad ósea se correlacionó también con la actividad de la enfermedad y la dosis acumulativa de esteroides.<sup>52</sup>

El riesgo estimado de enfermedad hepática grave se ha proyectado en menos de 1 de cada 1000 pacientes tratados. La disminución de la albúmina sérica en pacientes con AR bien controlados puede ser un factor predictivo de patología hepática.<sup>49</sup>

Debido a su alta toxicidad pulmonar hepática, hematológica y gastrointestinal se recomienda la realización de hemogramas y bioquímica hepatorenal cada 4 -8 semanas. Las causas más comunes de suspensión del tratamiento son: embarazo, toxicidad pulmonar, elevación persistente de enzimas hepáticas mayor a dos veces los valores de referencia, leucopenia y trombopenia.<sup>33</sup>

Actualmente, el metotrexato se ha utilizado con AR agresivas que requieren terapia combinada con más de un FARME. Entre los fármacos combinados están la azatioprina con metotrexato en 1992, sales de oro con metotrexato también en 1992, metotrexato con sulfasalazina y la hidroxicloroquina en 1996, ciclosporina y metotrexato en 1995.<sup>53</sup>

## **LEFLUNOMIDA**

Actualmente representa una alternativa para el tratamiento de pacientes con AR que no toleran o no responden adecuadamente al metotrexato.<sup>33</sup>

Es un fármaco inmunomodulador no citotóxico derivado sintético del isoxazol, sustancia profármaco que en el tracto gastrointestinal se transforma en su forma activa conocida como A771726.

Es un inhibidor selectivo irreversible de la dihidrorotato deshidrogenada (DHODH), enzima clave para la formación del uridínmonofosfato, elemento esencial para la síntesis de novo de las pirimidinas, que son un componente básico para completar el ciclo celular de los linfocitos T activados, por lo que la leflunomida bloquea la expansión clonal de estos linfocitos. De aquí el concepto de fármaco inmunomodulador.

Otras acciones que completan el espectro de su eficacia farmacológica son:

- La inhibición de la tirosinasa en los linfocitos T activados relacionados con el bloqueo de la producción de anticuerpos en linfocitos B y menor proliferación celular.
- Inhibición de la glucosilación de membranas.
- Inhibición de la 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa 2.
- Inhibición de la adhesión leucocitaria al endotelio vascular y de la producción de citocinas (TNF $\alpha$ , IL-1, NF-k) y metaloproteasas.

- Disminución de expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1).

De acuerdo a los resultados obtenidos de modelos experimentales y estudios sobre el mecanismo de acción, la leflunomida se deduce como un fármaco inmunomodulador con efectos antiinflamatorios, adicionándosele además las siguientes acciones:

- Antagonista de la acción de numerosas citocinas y factores de crecimiento (IL-2, 3, 6, TNF, GM-CSF, G-CSF) y producción de autoanticuerpos.
- Inhibición de la liberación de histamina de células cebadas y basófilos.<sup>54</sup>

El metabolismo y eliminación de leflunomida es mediante glucurónidos conjugados recuperados en la orina en las primeras 72 horas postdosis. El tabaquismo aumenta la depuración de la leflunomida, sin embargo no disminuye su eficacia al comparar fumadores y no fumadores. Con el uso de antiinflamatorios no se altera su acción. Con el uso de anticonceptivos orales, metotrexato y cimetidina no ha demostrado interacción, ni problemas. La rifampicina a dosis múltiples incrementa su concentración en plasma hasta 40%. Se aconseja precaución cuando la leflunomida es utilizada con fenitoína, warfarina o tolbutamida.<sup>53</sup>

Con la reciente aparición de la leflunomida, teniendo en cuenta sus mecanismos de acción y los del metotrexato, se han hecho diversos estudios para el análisis de la combinación de éstos, el primero publicado en 1999, de ahí diversos estudios siguieron realizándose. En el 2001 el Dr. Kremer presentó resultados de 199 pacientes donde observó consistencia en los datos, sigue teniendo mayor ventaja terapéutica sobre monoterapia de metotrexato ya que no incrementa el riesgo de toxicidad, solamente la elevación de enzimas hepáticas en forma transitoria y reversible al disminuir la dosis de leflunomida.<sup>54</sup>

Actualmente, en un estudio realizado el año pasado en 20 pacientes (90% mujeres), que habían recibido metotrexato por un mínimo de 6 meses a dosis de 7.5 a 15 mg por semana con edad media de 55.4 años. Se les administrado de leflunomida a la dosis utilizada por Weinblatt et al, esto es 100 mg al día los dos primeros días del tratamiento, seguidos por 10 mg al día vía oral por la mañana, la respuesta al tratamiento combinado fue positiva en sus distintas variantes, así pues este pequeño estudio junto con los publicados demuestran que la combinación es eficaz y razonablemente bien tolerada.<sup>55</sup>

La dosis habitual en forma continúa produce mejoría clínica y funcional y tiene un impacto favorable en la progresión de las lesiones radiográficas, manteniéndose su efecto favorable en evaluaciones a largo plazo.<sup>54</sup>

También se han realizado análisis fármaco-económicos del tratamiento de la AR resistente a metotrexato con la combinación de leflunomida-metotrexato comparado con la combinación infliximab-metotrexato. En los que concluyen que la combinación de leflunomida-metotrexato es menor en cuanto a costo, y demuestran que la respuesta clínica en estos pacientes a esta combinación es similar a la observada con infliximab-metotrexato.<sup>90</sup>

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos publicados con leflunomida son los gastrointestinales y los del aparato respiratorio. Además se han descrito elevaciones de las transaminasas en aproximadamente 6% de los pacientes reversibles tras la suspensión. Debido a su toxicidad hepática, se recomienda la realización de hemogramas y AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), si hay elevación persistente de enzimas hepáticas mayor a dos veces la referencia se suspenderá el tratamiento.<sup>33</sup>

También es un potente teratógeno por lo que en las mujeres tratadas que desean quedar embarazadas ha de ser suspendida y deberá realizarse un lavado con colestiramina 8 grs. 3 veces al día por 11 días y medir niveles séricos en dos ocasiones con 14 días de diferencia y estar seguro que los niveles sean menores a 0.02 mg/ml. El tiempo para suspender el tratamiento es controversial hay reportes hasta de dos años previos al deseo del embarazo.<sup>33, 53</sup>

Dosis recomendadas de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.<sup>33</sup>

<b>Fármaco</b>	<b>Dosificación</b>
Cloroquina	250 mg/día vía oral. No superar los 4 mg/kg/día.
Azatioprina	1.5-2.5 mg/kg/día vía oral. Se comienza a dosis de 1 mg/kg/día y se incrementa en 4-6 semanas hasta las dosis de mantenimiento de 100 a 150 mg/kg/día.
Oro inyectable	50 mg/semana en inyecciones intramusculares. Dosis crecientes de 10, 25, 50 mg semanales manteniendo la dosis (de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínicas a los efectos adversos.
Sulfasalazina	2-3 mg/día, vía oral.
D-penicilamina	125-500 mg/día vía oral. Se inicia el tratamiento con 125-250 mg/día vía oral y si no hay mejoría se aumenta la dosis a las 8 semanas, a razón de 125 mg /día. La dosis puede aumentarse gradualmente cada 8 semanas, hasta llegar a 500-750 mg/día. El fármaco se debe administrar 2 horas antes de la comida principal.
Ciclofosfamida	1.5-2.5 mg/kg/día vía oral. Se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2.5 mg/kg/día.
Ciclosporina	2.5-5.0 mg/kg/día vía oral. La dosis inicial se puede incrementar en .5 mg/kg/día cada 2 semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.
Hidroxicloroquina	400 mg/día vía oral. No superar los 6.5 mg/kg/día.
Leflunomida	Se recomienda comenzar con 100 mg/día durante 3 días y posteriormente 20mg/día de forma continúa. Vía oral
Metotrexato	7.5-20 mg/ vía oral/parenteral. Se comienza con 7.5-10 mg/semana oral durante 4 semanas, 15 mg/semana las 4 siguientes y si es preciso aumentar hasta 20mg/semana. En caso de ineficiencia o toxicidad gastrointestinal debe considerarse la administración parenteral. Debe administrarse ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato.

## AGENTES BIOLÓGICOS

La aparición de los agentes biológicos para el tratamiento de las enfermedades reumáticas representa uno de los avances terapéuticos más importantes en los últimos años. Las moléculas que conforman este grupo terapéutico ejercen su acción en diferentes sitios y modifican varios de los mecanismos que participan en la patogenia de las enfermedades reumáticas. Los agentes biológicos de mayor importancia son:

- Los bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ): etanercept, infliximab y adalimumab.
- Los inhibidores de los receptores de interlucina1 (rIL-1) anakinra e interleucina 6 (rIL-6) atlizumab.
- El inhibidor de la molécula de activación de las células B CD20 rituximab.
- Y el inhibidor de las moléculas de coestimulación CD80 ó CD86-CD28

Los niveles de eficacia y seguridad de varias de estas moléculas se han establecido a través de estudios abiertos y/o controlados con placebo en pacientes con AR, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil. Y en otras enfermedades del tejido conectivo.

Para lograr que el tratamiento sea eficiente en términos de eficacia, seguridad y coste es necesario establecer lineamientos para su uso razonable. Especialmente es necesario definir el perfil del paciente con más posibilidades de responder al tratamiento con éstos medicamentos.<sup>57</sup>

Aunado a lo anterior este año el Colegio Mexicano de Reumatología acordó adoptar guías para el uso de agentes biológicos en pacientes con enfermedades reumáticas propuestas para la población mexicana, la guía para la AR es la siguiente:

### 1.-Selección del paciente

- Diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology.
- Enfermedad activa (DAS  $\geq$ 5.8 en dos ocasiones en un mes) por seis semanas ó más.

### 2.-Falla a la terapéutica previa

- A dos ó más FARMES (Sales de oro, Hidroxicloroquina, sulfasalazina, D-penicilamina, azatioprina, metotrexato ó leflunomida) uno de ellos metotrexato.
- Definición de tratamiento apropiado:
  - i) Tratamiento de seis meses o más con dos meses o más a las dosis máximas recomendadas, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización.
  - ii) Tratamiento por menos de 6 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación.

### 3.- Contraindicaciones

- Embarazo o lactancia.
- Infección activa.
- Alto riesgo de infección:
  - i) Úlceras crónicas en las piernas.
  - ii) Historia de tuberculosis, no contraindicada para rituximab.
  - iii) Historia de hepatitis B, contraindicada para rituximab.
  - iv) Artritis séptica en los 12 meses previos.
  - v) Infección en una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos, cualquier momento ó si la prótesis permanece en su sitio.
  - vi) Infección pulmonar recurrente o persistente.
  - vii) Utilización de catéter urinario.

- Insuficiencia cardiaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association).
- Historia del lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple.
- Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes.

#### 4.- Precauciones

- Utilizar un método anticonceptivo seguro.
- Infección por el VIH o SIDA.

#### 5.- Evaluación de la enfermedad

- DAS28.

#### 6.- Evaluación de seguridad

- Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares y anti- ADN.
- Evaluación clínica para la identificación de tuberculosis, insuficiencia cardiaca, infecciones desmielinizantes y neoplasias.

#### 7.- Suspensión del tratamiento

- Falla terapéutica: insuficiencia para alcanzar una mejoría  $\geq 1.2$  en el DAS ó una reducción en el DAS  $\leq 3.2$  después de tres meses de tratamiento. Si no se alcanza cualquiera de estos cambios, el tratamiento puede sostenerse por 6 meses más sin que halla habido cambios en otros parámetros, por ejemplo si se redujó la dosis de esteroides pero no más de tres meses adicionales, sino ha habido cambios en el DAS.
- Enfermedad maligna.
- Desarrollo de eventos adversos graves.
- Embarazo (suspensión temporal).
- Infección grave (temporal).
- Procedimientos quirúrgicos ( suspensión temporal, AR).<sup>57</sup>

## ETANERCEPT

Es una proteína obtenida mediante tecnología recombinante originada de la fusión de un fragmento Fc de una molécula de IgG 1 con dos dominios extracelulares del receptor p75 para el TNF  $\alpha$ . Así el resultado de la interacción de etanercept con su ligando natural es la disminución en el número de moléculas de TNF $\alpha$  que se unen a los receptores de superficie de las células blanco o diana y por lo tanto una reducción en el número de eventos inflamatorios y de destrucción tisular mediados por dicha citocina.

Diversos ensayos clínicos controlados con seguimiento de 3 a 6 meses han demostrado eficacia de éste en monoterapia comparado contra placebo, en pacientes con AR refractaria; ó como tratamiento combinado con metotrexato ó comparado con él; como en un estudio a un año de seguimiento en pacientes con menos de dos años de evolución de la enfermedad, el etanercept resultó en mayor proporción de pacientes que alcanzaron criterio de mejoría durante los primeros 6 meses, además al final del estudio los pacientes asignados a etanercept tuvieron menor grado de daño radiológico.

En estudios de fase II (búsqueda de dosis) y fase III (incidencia de efectos adversos) que valoraron diversas dosis del etanercept, se apreció que la dosis de 25 mg dos veces por semana es la dosis estándar recomendada.<sup>58</sup> Se absorbe lentamente desde el lugar de inyección y alcanza una concentración máxima aproximadamente 48 horas después. Su biodisponibilidad absoluta es del 76%. Su semivida es de aproximadamente 72 horas, no se han observado interacciones entre su administración y AINEs, glucocorticoides, analgésicos o salicilatos. Fue aprobado en septiembre de 1998 para el tratamiento de la AR. Tiene una excelente tolerabilidad a largo plazo, respuesta clínica rápida y sostenida. E incluso la reparación de la lesión radiológica a los dos años.<sup>58</sup>

## **INFLIXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG 1 formado por un 75% de proteína humana y un 25% de proteína de ratón producto de la ingeniería genética. La porción murina contiene el lugar de unión del TNF  $\alpha$ , mientras que la porción humana es responsable de la función efectora o de inmunogenicidad. El infliximab se une al TNF  $\alpha$  soluble y a su membrana, inhibiendo una amplia gama de sus actividades biológicas. Esta unión produce complejos estables que no permiten la disociación de una molécula de TNF biológicamente activa. Por otra parte la unión del infliximab al TNF de membrana induce la lisis de la célula que expresa el TNF por activación del complemento.

En octubre de 1999, la Food and Drug Administration (FDA) en EEUU y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) aprobaron su comercialización para el tratamiento de la AR refractaria al tratamiento inicial con metotrexato. Se utiliza en adultos a dosis entre 3 y 5 mg por kilogramo de peso por vía intravenosa, con una pauta especial (de inducción en la semana cero, 2 y 6 de mantenimiento cada 8 semanas).

La semivida oscila entre 8 y 9 días pero puede detectarse su presencia en suero tras 8 semanas de ser administrado.<sup>59</sup>

En un estudio observacional realizado en Grecia para investigar la eficacia-toxicidad y la tasa de discontinuación de su uso en pacientes con AR establecida tratados con infliximab. El estudio incluyó a 84 pacientes con AR que fueron inicialmente tratados con infliximab, 28 de los cuales suspendieron el tratamiento de infliximab. El riesgo de la suspensión del fármaco decreció con el uso concomitante del metotrexato. Las principales razones de la suspensión del fármaco fueron reacciones adversas (16) y falta de eficacia (9). En conclusión se encontró que el infliximab es un tratamiento

alternativo con un relativo aceptable perfil de toxicidad, a pesar del hecho de que dos pacientes desarrollaron tuberculosis pulmonar. Después de 3 años de tratamiento 59% de los pacientes continuaron con el tratamiento, en relación al uso concomitante de metotrexato.<sup>60</sup>

Por otro lado en un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en el 2005, se evaluaron las condiciones de utilización del infliximab recomendadas por la Sociedad Española de Reumatología (SER), realizado en 41 pacientes, así el 70.8% de los pacientes cumple con éstas y el 30% no. En cuanto a la dosificación e intervalos utilizados el 24.7% de la dosis administrada es superior a 3 mg por kilogramo y el 12.9% de ellas se administra a intervalos inferiores a 8 semanas. En conjunto, algunos trabajos publicados recientemente concluyen que el aumento de la dosis tiene menos beneficio clínico que el esperado; con respecto a la reducción del intervalo de dosificación por debajo de 8 semanas concluye que es mejor reducir el intervalo que aumentar la dosis.<sup>61</sup>

### **ADALIMUMAB**

Aceptado para su comercialización por la EMEA, el 8 de septiembre de 2002. Su indicación aprobada es para el tratamiento de la AR activa moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los FARMES incluyendo el metotrexato haya sido insuficiente.

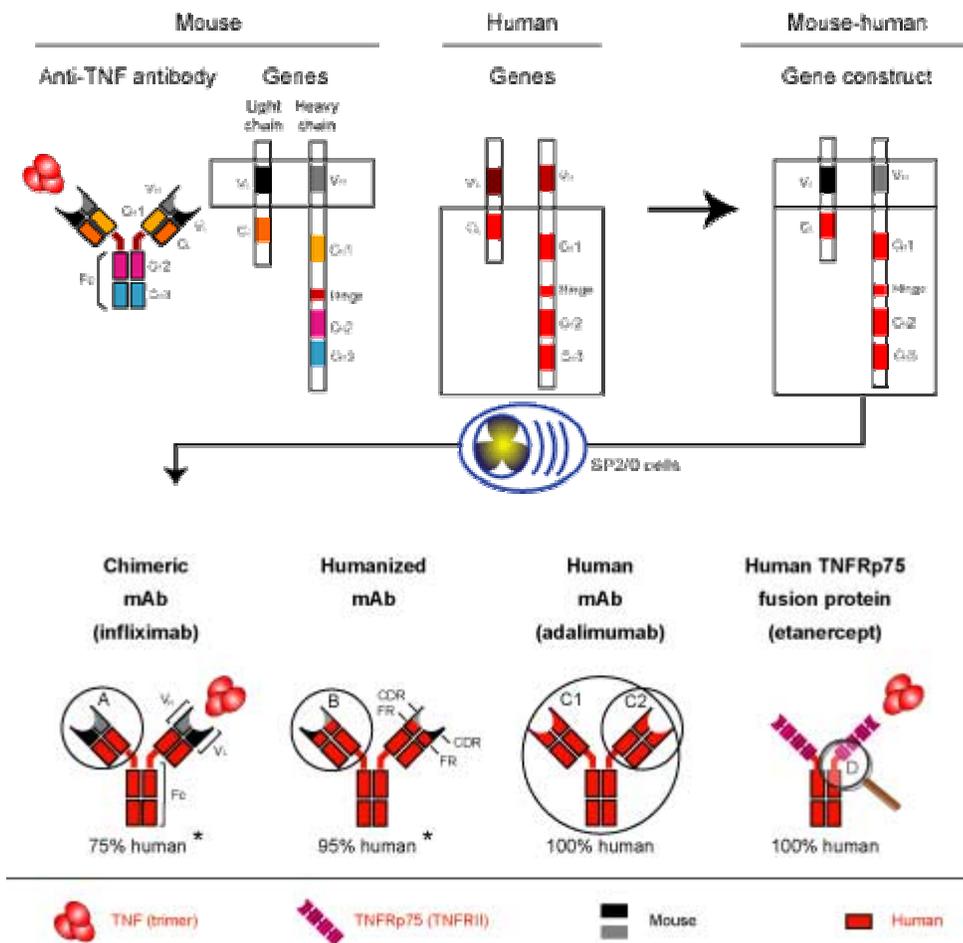
Es un anticuerpo monoclonal humano IgG 1 específico para su unión con el TNF obtenido por tecnología guiada de fagos, selección guiada de genes VH-VL humanos obtenidos desde el anticuerpo murino MK 195 F, versión totalmente humana del anticuerpo anti- TNF murino, de similar afinidad con mayor vida plasmática, menor inmunogenicidad y posibilidad de uso crónico con o sin otros FARMES.

Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p 55 y p 75 del TNF de la superficie celular. Modula también la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1).

Se administra en dosis de 40 mg cada 15 días vía subcutánea. Su semivida oscila entre 14 y 20 días, no afecta la farmacocinética del metotrexato.

Hasta el 2004 adalimumab se ha evaluado en más de 2500 pacientes, distribuidos en 4 ensayos en todas sus fases y tres estudios de continuación. En todos los estudios se ha demostrado un retraso en la progresión de las erosiones, disminución de la interlinea articular e índice total de Sharp. Adalimumab es pues efectivo en la actividad de la enfermedad evaluada a través de los índices de ACR y el DAS, así como en la progresión de las lesiones radiográficas, pero también presentan una mejoría significativa en el dolor, la función física, la fatiga, la calidad de vida relacionada con la salud y la percepción de salud.

Los datos preclínicos no han mostrado riesgos especiales para los humanos. En los estudios controlados con placebo y estudios de seguimiento a largo plazo, a dosis indicada, los pacientes que interrumpieron el tratamiento fueron 6.6% que recibían adalimumab contra 4.2% tratados por placebo. La reacción adversa más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección y la reacción en ese lugar 20% (eritemas, hemorragias, hinchazón) comparado con 14% del placebo. Se han detectado 3 infecciones tuberculosas entre los 3 y 8 meses de tratamiento, sin ninguna muerte. Hasta agosto del 2002 de 2468 pacientes habían recibido adalimumab. Se observaron 48 casos de tumores malignos, 10 casos de linfoma (8 de células B, uno de células T y uno de Hodgkin).<sup>62</sup>



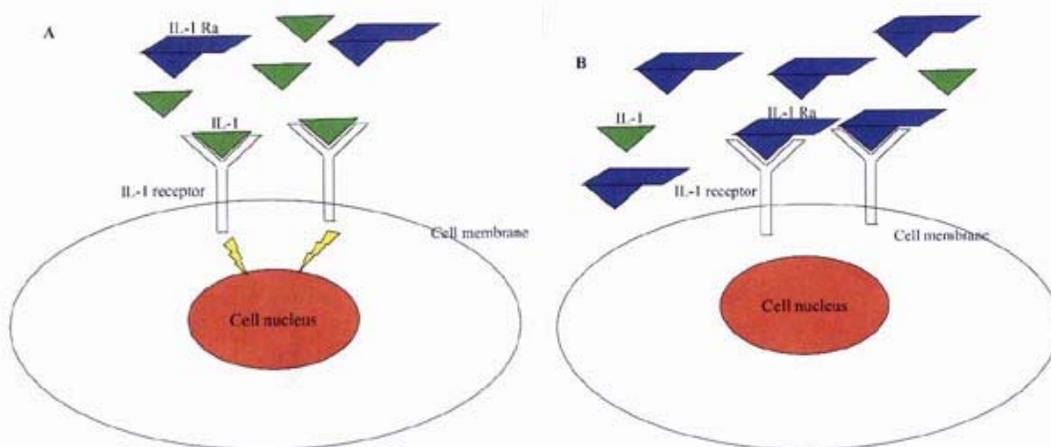
Representación esquemática de ingeniería genética de moléculas anti-TNF.<sup>95</sup>

En conclusión los agentes anti-TNF usados tanto en monoterapia como en asociación con metotrexato han demostrado una marcada efectividad en el tratamiento de pacientes con AR de inicio y en AR refractaria a los tratamientos habituales. Tienen un efecto favorable tanto en la actividad clínica como en la calidad de vida de los pacientes así como la capacidad de enlentecimiento e incluso detención de las lesiones radiográficas. La eficacia de los diversos agentes anti-TNF es similar y el coste parecido, sin embargo a pesar de que la mejoría con éstos es importante, sigue existiendo un elevado porcentaje de pacientes (alrededor de un 30%) que no responden al tratamiento.<sup>33</sup>

El tratamiento con antagonistas de TNF $\alpha$  tiene que ser supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades reumatológicas e inflamatorias y debe contar con la colaboración de infectólogos preparados en este tipo de terapias biológicas y sus mecanismos de acción y sus consecuencias. Es necesario el seguimiento estrecho de estos pacientes para detectar la aparición de potenciales efectos adversos.<sup>59</sup>

### **ANAKINRA**

Antagonista del receptor de IL-1 humana, que neutraliza la actividad biológica de IL-1, la cual juega un importante rol en la patofisiología y progresión de la AR por su contribución en la destrucción del cartílago, hueso y tejido periarticular. Inhibiendo la síntesis o actividad con el uso de anakinra pudiera proveer un efectivo acercamiento para el tratamiento de la AR.



Representación esquemática del mecanismo de acción de anakinra.<sup>96</sup>

Revisiones clínicas de anakinra han mostrado que éste reduce los signos y síntomas de la enfermedad activa y retrasa la destrucción radiográfica en pacientes con AR.

Con 150 mg al día el 43% de los pacientes consiguen respuesta ACR 20% comparado con 27% del placebo. Pacientes tratados con anakinra también experimentan una reducción del 59% en la erosión ósea comparado con los controles. Reacciones en el sitio de la inyección fueron los eventos más comúnmente adversos reportados en 50%, 73 % y 81% de pacientes recibiendo anakinra a 30, 75 y 150 mg al día respectivamente comparado con el 25 % de pacientes recibiendo placebo. Pocos eventos serios adversos fueron reportados y ocurrieron típicamente en pacientes que recibían altas dosis diariamente.

Usado en monoterapia o combinado con metotrexato es bien tolerado en pacientes con AR activa. La introducción del tratamiento con anakinra en etapas tempranas de la AR puede adelantarse aunque estudios clínicos con grandes poblaciones de pacientes y por periodos prolongados de tratamiento son necesarios para mostrar beneficios a largo plazo, complicaciones infecciosas y efectos en cartílago óseo de este fármaco.<sup>63</sup>

En otro estudio realizado por Fleiscgmann, para determinar el perfil de seguridad después de 3 años de uso continuo en una población diversa de pacientes con AR. Los resultados apuntan a que es bien tolerado y seguro por arriba de tres años de uso continuo.<sup>64</sup>

## **EFFECTOS ADVEROS DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS**

Posterior a la comprobación de eficacia de estos fármacos en numerosos ensayos clínicos controlados, con un perfil de seguridad y presentación de eventos adversos similares a los del placebo, se ha observado que después de su comercialización ha habido una frecuencia cada vez mayor de eventos adversos asociados a su uso. Los más importantes por su frecuencia y/o gravedad son:

- Infecciones, con especial énfasis en tuberculosis.
- Neoplásias.
- Afección del sistema nervioso.
- Insuficiencia cardiaca.
- Inducción de autoinmunidad.
- Alteraciones hematológicas.
- Reacciones en el sitio de infusión.

## INFECCIONES

Tuberculosis: su incidencia es mayor en pacientes con AR con respecto a la población en general, variando mucho de un país a otro según sus condiciones de sanidad y nivel socioeconómico. El uso de FARMES aumenta aún más esta incidencia y los agentes biológicos no son la excepción. En el primer estudio (2003) publicado en pacientes mexicanos recibiendo infliximab, uno de 37 pacientes presentó tuberculosis pulmonar a los 6 meses de iniciado el tratamiento, con respuesta al manejo antifímico satisfactorio.

Resultados sobre la base de datos BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología), hace 3 años, demuestran este aumento de incidencia. En esta se incluyeron 1548 pacientes recibiendo agentes biológicos (86% infliximab y 14% etanercept), 17 desarrollaron tuberculosis, con una incidencia calculada de tuberculosis por infliximab de 1893/100 000 pacientes expuestos en el 2000 y de 1113 pacientes/100 000 en 2001, en comparación con la tasa calculada para pacientes con AR sin el uso de infliximab de 95/100 000 pacientes al año y más aún para la población en general de 21/100 000.

En los estudios clínicos previos a la comercialización de Adalimumab, se reportaron 13 casos de tuberculosis, incluyendo afección pulmonar

peritoneal, linfática, y miliar. La mayoría 8 meses después al inicio de la terapia.<sup>69</sup>

Es evidente el aumento de la tasa de tuberculosis en pacientes tratados con fármacos anti- TNF. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en estos pacientes son atípicas (fiebre prolongada, intensa astenia) y con formas inusuales, mayoritariamente extrapulmonares y algunas diseminadas, en las que el pulmón puede no ser la alerta necesaria, ni suficiente. Esta clínica inusual puede retrasar el diagnóstico etiológico y contribuir a un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes.<sup>59</sup>

Respecto a la enfermedad de base, otros tratamientos concomitantes hacen que los pacientes tengan una profunda inmunodepresión por lo que las pruebas cutáneas de hipersensibilidad (tuberculina, histoplasmina) e incluso algunos test serológicos en ocasiones dan resultados negativos.

Muchos de los casos han ocurrido en pacientes con historia previa de tuberculosis no tratada o con enfermedad latente que se inicia en forma de reactivaciones, siendo más frecuente en los pacientes tratados en Europa que en EUA por su prevalencia.<sup>59</sup>

### Otras Infecciones

En un informe de la FDA Medwatch a mayo del 2002 se habían registrado 22 casos de histoplasmosis (19 asociados a infliximab y 3 a etanercept) con una incidencia calculada de 6 casos /100 000 pacientes al año para infliximab y de 1 caso/100 000 para etanercept. También hasta octubre de 2002 reportó 11 casos de infección del sistema nervioso central por *listeria monocytogenes* asociados a agentes biológicos, de los cuales solo 5 han sido publicados en la literatura, 3 de ellos mortales.

En México 2 de 37 pacientes que recibieron infliximab desarrollaron infección por Herpes-Zoster posterior a contacto con enfermos de varicela (2003).



Herpes Zoster asociada al uso de infliximab.<sup>97</sup>

Para adalimumab (estudio ARMADA), dos pacientes desarrollaron neumonía y la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue del doble con respecto al grupo placebo.

La incidencia de infecciones con infecciones globales con anakinra es similar a la del placebo (40% contra 35%), sin embargo, la de infecciones graves es de triple (1.8 contra 0.6% ) y consiste principalmente en celulitis, neumonía, artritis séptica y ocasionalmente infecciones oportunistas.

El bloque combinado de anakinra y etanercept tuvo una tasa de infecciones graves del 7% y de neutropenia grave. Por lo que actualmente no se recomienda el uso combinado de éstos.<sup>69</sup>

## NEOPLASIAS

Principalmente se reportan neoplasias linfoproliferativas, una revisión de la FDA Medwatch informó en el 2002 de 18 casos de linfoma asociados a etanercept y 8 a infliximab obteniendo una tasa de linfomas de 23.7 casos /100 000 pacientes expuestos al año y 19 para etanercept.

El reporte de un estudio publicado en el 2004, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo del linfoma aumentado en pacientes con AR, con reportes espontáneos sugieren que el metotrexato y la terapia anti- TNF podrían estar asociados independientemente con un incremento en el riesgo del linfoma. En el reporte fueron estudiados 18,572 pacientes. Los resultados obtenidos fueron comparados con la incidencia global para el linfoma que es de 1.9%, para el uso de agentes biológicos fue de 2.9%, para el uso de infliximab (con o sin etanercept) fue de 2.6 y para etanercept (con o sin infliximab ) de 3.8%.

La incidencia global estandarizada para metotrexato fue de 1.7% y de 1% para aquellos que no recibieron metotrexato ni agentes biológicos. En este estudio concluyen que el riesgo de linfomas está incrementado en pacientes con AR. Aunque el riesgo es mayor con las terapias anti-TNF. El incremento del linfoma observado con terapia anti-TNF podría reflejar cambios de tendencia para los pacientes con alto riesgo de linfoma que principalmente reciben terapia anti-TNF. Los actuales datos son insuficientes para establecer una relación causal entre los tratamientos de AR y el desarrollo del linfoma.<sup>70</sup>

Hay publicados casos sobre otras neoplasias, especialmente carcinoma epidermoide cutáneo posterior a etanercept, incluyendo afección multilocal. En el estudio ARMADA 1 paciente recibiendo adalimumab desarrolló adenocarcinoma de colón.

Así pues están empezándose a publicar reportes sobre inducción de neoplasias linfoproliferativas con adalimumab. Se tiene recientemente el reporte de un caso en Brasil de una severa displasia oral epitelial en una paciente con tratamiento de adalimumab. La lesión se localiza en el borde lateral derecho de la boca, tiene AR.<sup>71</sup>

#### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

En el 2001 la FDA Medwatch reportó la inducción o la exacerbación de esclerosis múltiple en 18 pacientes recibiendo etanercept y 2 recibiendo infliximab con un tiempo medio de inducción de 5 meses y respuesta al suspender el fármaco. La incidencia desarrollada para el cálculo de esclerosis múltiple es de 5.8 casos/100 000 expuestos al año para etanercept, en comparación con 3.2 /100 000 al año en la población general.

#### AFECCIONES CARDIACAS.

Un análisis de la FDA Medwatch a febrero de 2002 informó sobre 47 pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca posterior a la administración de terapias anti-TNF; 19 pacientes no tenían factores de riesgo cardiovascular documentados, 19 pacientes tenían al menos un factor de riesgo asociado y 9 presentaron exacerbación de insuficiencia cardiaca previa, el tiempo medio de desarrollo de la insuficiencia cardiaca fue de 2.5 meses, 4 meses y 4 meses respectivamente. Aunque no se demostró mejoría, tampoco se presentó deterioro en las diferentes variables clínicas de los pacientes cuando se comparó a placebo.

#### INDUCCIÓN DE AUTOINMUNIDAD

En un estudio serológico retrospectivo en 193 pacientes con AR realizado en el 2000 se informó que el porcentaje de pacientes con anticuerpos antinucleares se incrementó de 29 a 53% posterior a recibir infliximab, mientras que en el grupo placebo se incrementó de 30 a 32.5%.

En el 2003 se publica la primera revisión sobre infliximab en AR donde se reporta un riesgo relativo global de desarrollo de anticuerpos de 2.36 y de anticuerpos contra ADN de doble cadena de 16.65, en diferentes dosis y esquemas de administración de infliximab a doce meses.

La plausibilidad biológica del fenómeno de autoinmunidad se explica por la apoptosis inducida por infliximab en células que expresan receptores TNF transmembrana, la cual libera antígenos nucleosómicos altamente inmunógenos.

#### ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

La FDA Medwatch ha reportado 7 casos de anemia aplásica con 5 muertes asociados al uso de etanercept y dos de pantocitopenia con infliximab. La alteración más importante asociada al uso de anakinra fue la neutropenia la cual se presenta en 8% de los pacientes comparado con el 2% del grupo placebo, estas alteraciones generalmente remiten al suspenderlas.

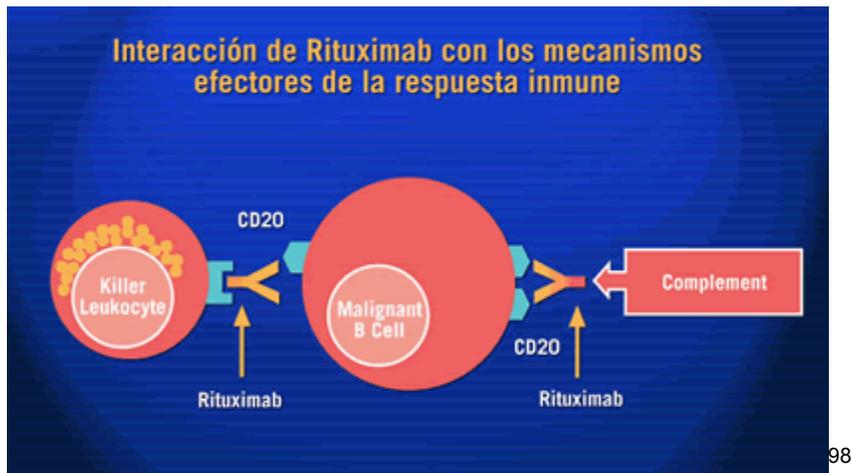
#### REACCIONES EN EL SITIO DE INYECCIÓN/INFUSIÓN

Las que se presentan más frecuentemente son las reacciones locales, asociadas a etanercept, los efectos secundarios por infusión provocados por infliximab se presentan en 20% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son: cefalalgia, mareo y náusea. Hay reacciones adversas retardadas (3 a 12 días posterior a la infusión) asociadas a infliximab.

La frecuencia de reacciones en el sitio de inyección con anakinra es del 71%, se presenta en las primeras 4 semanas y son generalmente leves (eritema, equimosis y dolor). Para adalimumab 15.35 % de los pacientes presentan reacciones en el sitio de inyección en comparación al 3.2% del grupo placebo, así mismo la frecuencia de mareo, náusea y dolor fueron mayores.<sup>69</sup>

## RITUXIMAB

El CD 20 es un antígeno de superficie transmembrana que parece estar implicado en la regulación del crecimiento y en la diferenciación de los linfocitos B y posiblemente actúa como canal de calcio. Este antígeno se expresa únicamente en los precursores de las células B y en las células B maduras pero no está presente en las células progenitoras ni en las células plasmáticas, por lo que la respuesta terapéutica a la depleción de las células CD 20 no se relaciona con la producción de anticuerpos.<sup>6</sup> En los pacientes con AR el repertorio de células B está alterado y es posible que después de la depleción de dichas células B alteradas, se genere un repertorio sano y se restaure el equilibrio de las células T. Algunos modelos experimentales sugieren que la depleción de éstas células B pudiera también suprimir la producción de citocinas como el TNF e IL-1.



Rituximab es un anticuerpo quimérico humano-murino desarrollado por ingeniería genética que reconoce el antígeno CD 20 de superficie expresado por células B, puesto que la mayor parte de la molécula es de origen humano tiene una baja inmunogenicidad y se han documentado anticuerpos anti-quiméricos humanos en menos de un 1% de pacientes tratados con rituximab. Reduce el recuento de células B circulantes por 3 mecanismos diferentes:

- El principal es la citotoxicidad mediada por complemento: al unirse AC 1 q activa la cascada del complemento y causa lisis de las células CD 20.
- El segundo es la unión a los receptores Fc de las células efectoras humanas, macrófagos y células natural killer, lo que induce citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo.
- Puede inducir apoptosis por activación de tirosincinasas de la proteína src en particular lyk y fyn y la activación de caspasas.

Inicialmente lo utilizaron para el tratamiento del linfoma no Hodgkiniano, más adelante diferentes estudios han demostrado su efecto benéfico en otras enfermedades. Después de una monodosis de 250 a 500 mg /m<sup>2</sup> el recuento de linfocitos B periféricos se reduce en un 90% en tres días.<sup>6</sup>

En el año 2001, Edwards y Cambridge plantearon la hipótesis de que los linfocitos B podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad así pues realizaron un estudio abierto de depleción de linfocitos B en 5 pacientes con AR grave y refractaria al tratamiento. Combinaron rituximab con ciclofosfamida y corticoides durante tres semanas. Todos los pacientes mostraron una rápida mejoría de la sinovitis. La anemia remitió en todos ellos y los nódulos desaparecieron en 1 paciente. A los seis meses los 5 pacientes alcanzaron una respuesta ACR 50. Los pacientes que tomaban prednisona pudieron reducir las dosis a 5 mg diarios. Después de un año 3 de los pacientes mantenían una respuesta ACR 70. El descenso de las células B llegó a niveles indetectables en todos los casos y se mantuvo bajo durante al menos seis meses. Las concentraciones de factor reumatoide disminuyeron en todos los pacientes, no se observaron efectos adversos mayores atribuibles al tratamiento y no hubo reacciones graves relacionadas a la infusión.<sup>65</sup>

La interpretación de estos resultados es un tanto difícil, menciona Carreño ya que las dosis de ciclofosfamida y prednisona administradas podrían haber suprimido la respuesta celular y la producción de citocinas inflamatorias, aunque no parece que su efecto durara por más de seis meses.<sup>6</sup>

Vita et al, en el año 2002 confirman estos resultados en 5 pacientes con AR que no habían respondido a una terapia combinada de metotrexato y ciclosporina. En dos de ellos también había fracasado la terapia anti- TNF. El tratamiento consistió en infusiones intravenosas de 375 mg/ m<sup>2</sup> de rituximab una vez por semana durante 4 semanas. Solo se permitió como terapia concomitante bajas dosis de esteroides, AINEs o hidroxicloroquina, 2 de los pacientes obtuvieron una respuesta ACR 20 a partir del segundo mes. En todos ellos se redujeron los niveles de PCR y de factor reumatoide. La depleción de células B se confirmó en todos los pacientes y no se observaron efectos adversos. En los pacientes con mejor respuesta se pudo demostrar una reducción en la progresión de las erosiones en el carpo.<sup>66</sup>

En el 2003 Emery et al, presentan los resultados de eficacia y seguridad del primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 161 pacientes con AR, todos con una enfermedad activa y con un índice DAS de 6.9, seropositivos y con enfermedad refractaria a los FARMES. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 grupos de tratamiento:

- Grupo A) metotrexato (más de 10 mg cada semana por vía oral).
- Grupo B) rituximab (dos infusiones intravenosas de un gramo por semana).
- Grupo C) rituximab (dos infusiones intravenosas de un gramo) y ciclofosfamida (2 infusiones intravenosas de 750 mg).
- Grupo D) rituximab (dos infusiones intravenosas de un gramo) y metotrexato (más de 10 mg por semana vía oral).

Todos los pacientes recibieron 100 mg de metil prednisona vía intravenosa los días previos de la administración de los medicamentos y de 30 a 60 mg de prednisolona oral los demás días. Para la semana 48 el grupo D de pacientes que había alcanzado respuestas mantenidas ACR 20, 50 y 70 eran superiores a los otros grupos. Los índices DAS y HAQ fueron mejores en este grupo. Así pues, la combinación de rituximab con metotrexato es la que consigue mayores niveles de respuesta en pacientes con AR seropositiva activa. La mejoría clínica es sostenida con un buen perfil de tolerancia y seguridad además de que coincide con una intensa y prolongada depleción de los linfocitos CD20 periféricos.<sup>67</sup>

Estos resultados confirman las primeras observaciones que sugerían que un periodo corto de tratamiento con rituximab, se asociaba con una mejoría significativa en pacientes con AR, apoyando la hipótesis de que las células B contribuyen de forma importante en la patogénesis de la AR.<sup>6</sup>

## **INHIBIDOR DE LAS MOLÉCULAS DE COESTIMULACIÓN CD80 Ó CD86-CD28 (ABATACEPT)**

Actualmente los tratamientos tienen como células diana los productos de los macrófagos activados (TNF), sin embargo las células T también tienen un importante rol en la AR. Una proteína fusionada de linfocitos T citotóxico ó activados asociada al antígeno 4-IgG 1(CTLA4Ig) que es el primero en la nueva clase de fármacos conocidos como bloqueadores de la coestimulación que están siendo evaluados para el tratamiento de la AR. La formula CTLA4Ig atrapa a CD80 y CD86 que está sobre las células presentadoras de antígenos, bloqueando el enlace de CD28 a las células T, así impidiendo la activación de las células T.

En un estudio realizado en Inglaterra se escogieron aleatoriamente 220 pacientes con AR activa, a pesar de su tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 2mg /kilogramo de CTLA4Ig (105 pacientes) y 10 mg/kilogramo de CTLA4Ig (115 pacientes) y 119 con placebo. Todos los pacientes también recibían tratamiento con metotrexato durante este estudio; la respuesta clínica fue valorada a los seis meses con el uso de criterios de la American College of Rheumatology, puntos adicionales fueron medidos en calidad de vida relacionada a la salud. Los resultados obtenidos muestran que los pacientes tratados con 10 mg de CTLA4Ig obtuvieron más probabilidades de obtener un ACR 20 que los pacientes recibiendo placebo (60% contra 35%). Altas tasas de respuesta ACR 50 y 70, fueron vistas en ambos grupos CTLA4Ig. El grupo que recibió 10 mg de CTLA4Ig tuvo mejorías estadísticamente significativas. Con un resultado similar que en los pacientes que reciben metotrexato y después tratamiento con infliximab. Concluyendo así que en general fue bien tolerado y con un perfil de seguridad similar al placebo, mejorando significativamente los signos y síntomas de AR. Así pues el CTLA4Ig se proyecta como una nueva promesa para el tratamiento de la AR.<sup>68</sup>

En general CTLA4Ig actúa tempranamente en la cascada inflamatoria y directamente inhibe la activación de las células T y la secundaria activación de otras importantes células, como macrófagos y células B. Recientemente Grohmann et al, demostraron que CTLA4Ig tiene un efecto inhibitorio directo sobre células dendríticas y macrófagos. No obstante, el uso potencial de CTLA4Ig en el tratamiento de AR y de otras enfermedades autoinmunes requiere de futuras investigaciones.<sup>68</sup>

Con respecto a anakinra, rituximab y abatacept como tratamiento de la AR se han informado resultados similares a los observados en los estudios con bloqueadores del TNF $\alpha$ , aunque los estudios son de menor magnitud.<sup>57</sup>

## TERAPIA HORMONAL

Durante mucho tiempo se ha observado que el embarazo y la menstruación exacerban esta enfermedad y otras (lupus eritematoso sistémico); además de su modulación con la ingesta de anticonceptivos orales, así pues hay evidencias de que las hormonas juegan un papel en estas enfermedades reumáticas. La respuesta inmunitaria-inflamatoria incluye la acción coordinada de los sistemas nervioso, endócrino y vascular del organismo con las células del sistema inmunológico (macrófagos, linfocito T y B, etc.).

Durante un proceso inflamatorio inducido por enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, traumatismo y/o cirugía, se desarrollan una serie de respuestas adquiridas, conocidas como sistemas de respuesta al estrés en las que participan los sistemas inmunitario, nervioso y endócrino. Esta respuesta integralmente se basa en una comunicación intercelular de los sistemas endócrino e inmunitario, la cual está mediada por citocinas, hormonas y neurotransmisores que tiene efecto endócrino, paracrino y autocrino.

Las citocinas proinflamatorias TNF $\alpha$  e IL-1 liberadas por las células del sistema inmunitario activo pasan al torrente circulatorio y llegan al hígado, donde estimulan la síntesis y liberación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, transferrina, ceruloplasmina, etc.), seguidamente atraviesan la barrera hematoencefálica (del SNC) y llegan al hipotálamo; entonces producen fiebre y liberan hormona liberadora de corticotropina, arginina-vasopresina y catecolaminas, que estimulan la producción de hormonas de la hipófisis anterior, como corticotropina (ACTH) y prolactina, así la ACTH estimula la liberación de cortisol, catecolaminas y esteroides sexuales por las glándulas adrenales y gónadas; completándose así la comunicación bidireccional entre los sistemas inmunitario y neuroendócrino.

Durante el proceso inflamatorio, las hormonas ACTH, arginina-vasopresina, prolactina, cortisol, catecolaminas, glucagon y aldosterona están incrementadas en tanto que la hormona del crecimiento, prolactina, estrógenos, andrógenos e insulina pueden estar elevados o suprimidos.

La elevación de las hormonas no es solo sistémica, sino también local, en el sitio de inflamación, la prolactina puede encontrarse en el líquido sinovial y ser sintetizada por los linfocitos T del tejido sinovial de pacientes con AR, e inducir la proliferación de las células sinoviales.

En términos generales los estrógenos y la prolactina estimulan la respuesta del sistema inmunitario tanto humoral como celular, mientras que los andrógenos y la progesterona suprimen esta respuesta.<sup>71</sup>

El tratamiento hormonal en las enfermedades reumáticas se puede clasificar de la siguiente manera:

1. Tratamiento androgénico: andrógenos y derivados como la testosterona, la deshidrotestosterona, la nandrolona, la deshidroepiandrosterona (DHEA) y el danazol.
2. Tratamiento progestágeno: acetato de ciproterona y acetato de clormadidona.
3. Tratamiento estrogénico y antiestrogénico: anticonceptivos orales y tamoxifeno.
4. Tratamiento inhibidor de la prolactina: bromocriptina.
5. Tratamiento con análogos de gonadotropina corionicas.
6. Tratamiento antitiroideo: metimazol.
7. Tratamiento con hormona del crecimiento.

La hipoandrogenia es común en la obesidad y en enfermedades crónicas inflamatorias como la AR, en las que los títulos de andrógenos adrenales,

como androstenodiona y la DHEA, están bajos, por influencia fundamentalmente del TNF en estas enfermedades crónicas inflamatorias.

Los datos indican que los títulos disminuidos de andrógenos parece ser el factor de riesgo hormonal mejor conocido que afecta al inicio o en la evolución de pacientes con AR.<sup>71</sup>

En un análisis realizado en Querétaro en el 2004 cuyo propósito fue valorar la concentración de DHEA en pacientes con AR, se analizaron los niveles séricos de esta hormona en 52 pacientes (44 mujeres y 8 hombres). Sus resultados fueron 2 desviaciones estándar por debajo de lo esperado para su edad y género. Así pues los autores concluyen que esta observación debería de llevarse a cabo con más énfasis y en mayor cantidad de pacientes para deducir si interviene en la fisiopatología de la enfermedad, así como para evaluar su utilidad como coadyuvante en el tratamiento de la AR.

La DHEA es una hormona de origen adrenal cuya concentración sérica depende de la edad y género. En años recientes se ha descrito que ésta tiene algunas propiedades inmunoestimulantes. Al estar asociada su concentración a la reducción en la capacidad de las células mononucleares periféricas para producir citocinas INF $\gamma$  e IL-2. La administración oral de DHEA produce en humanos aumento de la toxicidad de las células NK y disminución de los linfocitos T CD4. En animales la DHEA tiene un efecto protector contra la mortalidad de virus bloqueando la destrucción de timocitos mediada por glucocorticoides y la estimulación en la producción de la IL-2 en el aumento de sus receptores.

En esta investigación se detectó que existe una disminución de DHEA en una población de pacientes con AR, que también se han encontrado en la AR juvenil, tanto en suero como líquido sinovial asociándose éstos niveles bajos con la severidad de la enfermedad. Se ha propuesto que los niveles de

DHEA se asocian con una larga evolución de la enfermedad en donde se han producido cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En otro estudio realizado en pacientes con AR y osteoartritis, en los primeros hubo niveles bajos de esta hormona y en los segundos no.<sup>72</sup>

## TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS

Estudios iniciales de diversos andrógenos para tratar la AR mostraron efectos alentadores sobre la mejoría o remisión de la enfermedad, sin embargo la aparición de efectos indeseables como masculinización y trastornos menstruales, limitaron su uso en mujeres con AR. El tratamiento con nandrolona no mostró beneficios sobre parámetros clínicos evaluados en el metabolismo óseo y sí sobre la anemia crónica después de 6 semanas, el efecto secundario más frecuente fue la disfonía.

En un estudio abierto se administró un decanoato de testosterona al día por 6 meses para AR, pasados los seis meses se detectó un incremento significativo de los valores séricos de testosterona y del número de células T CD8 y una disminución de las CD4 y de factor reumatoide, de igual forma se observó una mejoría en el número de articulaciones afectadas, además de la ingesta diaria de AINEs sin efectos secundarios relevantes. Otro estudio doble ciego y controlado con placebo, de testosterona como tratamiento adyuvante en 57 mujeres post-menopáusicas con AR, el andrógeno produjo una mejoría en el dolor, VSG y en la discapacidad funcional.

El probable beneficio otorgado por la testosterona en la AR se produce mediante el incremento de las concentraciones de DHEA que se encuentran disminuidas en estos pacientes.

Otras observaciones importantes sobre el papel de los andrógenos derivan de su uso con inmunodepresores para la enfermedad. En estudios experimentales se ha demostrado que la ciclosporina A provoca alteraciones

del metabolismo de la testosterona en cultivos de macrófagos sinoviales. Más aún, el metotrexato en presencia de concentraciones fisiológicas de testosterona, induce apoptosis de macrófagos sinoviales de la AR. Debido a que los andrógenos son mediadores antiinflamatorios, la inhibición local de andrógenos inducidos por el TNF es un factor proinflamatorio añadido, por tanto los tratamientos anti-TNF podrían ejercer efectos positivos al incrementar el andrógeno tisular.

En conclusión el tratamiento sustitutivo con andrógenos (testosterona y DHEA) puede ser concomitante o adyuvante en el tratamiento de la AR, en combinación con otros FARMES.<sup>72</sup>

## TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS

El papel de los estrógenos como tratamiento adyuvante en la AR es menos claro. En general no se han demostrado alteraciones de los valores séricos en esta enfermedad. Las bases de tal tratamiento derivan de las observaciones de que los anticonceptivos orales pueden tener un efecto protector sobre el riesgo de presentar AR, aunque diversos informes presentan resultados contradictorios.

En relación a lo anterior Drossaers en diciembre del 2001 realizó un estudio, con objeto de evaluar si el uso de anticonceptivos orales por 12 años y el embarazo tienen influencia sobre la AR, se realizó en 132 mujeres. Evaluado por daño radiológico y discapacidad funcional. Los resultados mostraron una tendencia hacia menor daño articular reflejado en las radiografías y menor incapacidad en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales a largo plazo y múltiples embarazos. La diferencia relacionada a embarazos no fue significativa excepto para las mediciones de HAQ en mujeres con 3 ó más embarazos. Así concluyen que el uso de anticonceptivos orales no tiene influencia significativa sobre la AR. Hay sin embargo, una tendencia para

mujeres con múltiples embarazos y el uso por un largo plazo de anticonceptivos orales para tener un menor daño articular radiográficamente y un mejor nivel funcional.<sup>73</sup>

Además diversos estudios se han realizado para evaluar efectos favorables de los estrógenos sobre la AR sin resultados estadísticamente significativos solo con incrementos significativos en la densidad mineral ósea. De ahí en el 2005 Mitani et al, analizaron los efectos de los estrógenos sobre las células sinoviales humanas similares a fibroblastos y se observó que éstos estimulan la secreción de osteoprotegerina por éstas, debido a la acción sobre el receptor estrogénico alfa, lo que previene las lesiones óseas en la AR.<sup>71</sup>

En pacientes con AR se ha demostrado que los estrógenos tienen efectos moduladores sobre las células tipo T helper (Th)1 y Th2 que representan 2 formas polarizadas del efector sistémico de la respuesta inmunitaria. Se menciona que los estrógenos inhiben la producción de citocinas Th1-proinflamatorias, tales como IL-12, TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ , mientras que estimulan la producción de citocinas Th2 antiinflamatorias y citocinas como IL-10, IL-4 y TGF- $\beta$ . Esto podría explicar porque los estrógenos suprimen y potencian enfermedades mediadas por Th1 y Th2, respectivamente.

En un estudio de casos y controles se evaluó a 445 pacientes con AR y se encontró que el uso de anticonceptivos orales reduce significativamente el riesgo de desarrollar AR, cuando la exposición a anticonceptivos orales se produce a edad temprana.

En otro estudio realizado en Iowa sobre una cohorte prospectiva de 31,336 mujeres de 55 a 69 años de edad, se evaluó la asociación entre factores reproductivos y la exposición a hormonas exógenas y AR. Se evaluaron 158 casos de AR y se encontró que la asociación del síndrome de ovario

poliquístico podría ser indicativa de trastornos de la actividad inmunoendócrina, que podría influir en el desarrollo de AR.<sup>71</sup>

Así pues en general el tratamiento hormonal tiene un lugar coadyuvante en el manejo de algunas enfermedades reumáticas especialmente en LES y AR. En la AR los estrógenos y sus derivados parecen ser útiles, ya que además de controlar la actividad clínica de la enfermedad, parecen mejorar la densidad mineral ósea de estos pacientes. Algunos de estos tratamientos también pueden preservar la función ovárica, en riesgo durante el tratamiento con inmunosupresores.<sup>71</sup>

Durante el embarazo se dice que la AR va en remisión especialmente durante el 3<sup>er</sup> trimestre. Más del 75 % de mujeres embarazadas con AR tienen una remisión que empieza en el 1<sup>er</sup> ó 2<sup>do</sup> trimestre, pero en el 90% de las mujeres la enfermedad se dispara pocos meses después del nacimiento con un incremento de los niveles del factor reumatoide. Se dice que los niveles de prolactina durante el embarazo pueden influir sobre el sistema inmune de manera paracrina y autocrina o por inducción de hipogonadismo.<sup>30</sup>

Según reportes las mujeres con AR tienen menos embarazos y menos hijos sobre todo las mujeres con diagnóstico de la enfermedad menor ó igual a los 18 años de edad por lo que hay bajas tasas de nacimientos entre mujeres con AR o por lo menos se refleja la elección de éstas en limitar el tamaño de su familia, debido a los daños teratogénicos asociados al consumo de algunos medicamentos, así como a su futura incapacidad para trabajar ó cuidar a sus hijos.<sup>74</sup>

## **CIRUGÍA**

La cirugía desempeña un papel importante en el tratamiento de los pacientes con articulaciones gravemente lesionadas. Aunque las artroplastías y las sustituciones articulares totales pueden efectuarse en diferentes articulaciones, los mejores resultados se obtienen en caderas, rodillas y hombros. Los objetivos realistas de estos procedimientos son el alivio del dolor y la disminución de la incapacidad. La cirugía reconstructora de la mano puede conseguir una mejoría estética y un cierto beneficio funcional.

La sinovectomía abierta o artroscópica puede resultar útil en algunos pacientes con monoartritis persistente, ante todo en la rodilla. La sinovectomía se vincula con un alivio inmediato de los síntomas, pero no existe ningún dato de que retrase la destrucción ósea o la evolución natural de la enfermedad. Además, la tenosinovectomía precoz de la muñeca puede impedir la rotura tendinosa.<sup>2</sup>

## **COSTOS ASOCIADOS A LA AR**

La magnitud de la repercusión socioeconómica de la AR es grande y difícil de valorar, por lo que plantea problemas metodológicos importantes. Existen 3 tipos de costes asociados a la AR.

- Directos, que se subdividen a su vez en dos grupo, los sanitarios que derivan del consumo de recursos asistenciales (consultas, monitoreo de la enfermedad con controles radiográficos y pruebas de laboratorio, gasto farmacéutico, hospitalización, medidas de rehabilitación y protésicas) y los parasanitarios como los gastos para realizar adaptaciones en el domicilio, entorno laboral y métodos de transporte. Estos costos no son homogéneos a lo largo de la AR y tienden a ser elevados durante lo primeros dos años que siguen al diagnóstico.

- Indirectos son los que derivan tanto de la pérdida de la capacidad laboral como de ayudas domiciliarias.
- Intangibles son los que resultan del deterioro de la calidad de vida y de su repercusión en le entorno familiar y laboral.

También deben tomarse en cuenta los gastos inducidos por comorbilidad, como las infecciones, complicaciones como osteoporosis secundaria.

En España actualmente se calcula que el 5% de las bajas laborales se deben a la AR. Los costes directos derivados de la AR superan los 2, 250 millones de euros al año, siendo el coste anual por paciente de 10, 700 euros de ellos casi el 70% se debe a costes directos. Esto es por mencionar un ejemplo, pero las cifras en cada entidad geográfica son variables, tanto por su incidencia como la disponibilidad de los recursos. La variabilidad en el uso de recursos terapéuticos en pacientes con AR depende mayoritariamente de las características de la enfermedad.<sup>86</sup>

## **CAPÍTULO IV. TERAPIA ALTERNATIVA PARA AR**

En el mundo la utilización de las terapias no convencionales o Medicina Tradicional y Natural resulta una práctica común, para algunos evaluada como un problema económico y de salud, ya que no todas las formas de tratamiento convencional disponen de un sólido basamento científico, sin embargo existen terapias alternativas y tradicionales con reconocida interpretación a la luz de las ciencias que han logrado un notable alivio y mejoría a diferentes dolencias de índole reumático, dentro de ellas la AR, la cual constituye quizás conjuntamente con el universo de las enfermedades reumáticas la gran prueba de fuego de la medicina convencional.

El objetivo de la medicina no convencional es el individuo mismo y los síntomas no son más que manifestaciones del rompimiento del equilibrio natural de su existencia, así es que más que el síntoma lo importante es la manifestación de la ruptura de su naturaleza. Cada individuo es único en su afección, y en su diagnóstico y tratamiento se mezclan tanto manifestaciones físicas particulares como características psíquicas, emotivas y culturales de su propia existencia.

Así todos los tratamientos no convencionales, tienen un fundamento bioenergético naturista, más allá de los logros de la ciencia y de la técnica. Como sucede con la fitoterapia, homeopatía, acupuntura y técnicas afines, hipnoterapia, masajes terapéuticos, termalismo, magnetoterapia, entre otros, El principio básico de su esencia es la autocuración por estímulo de los mecanismos naturales de recuperación del organismo.

### **FITOTERAPIA**

Hoy día el interés de las sustancias antiinflamatorias de origen vegetal va en aumento porque ofrecen en algunos casos ventajas en relación a los

antiinflamatorios clásicos, como la baja incidencia de efectos secundarios.<sup>88</sup> Es un efectivo instrumento contra esta enfermedad facilitando con frecuencia el mejoramiento del proceso patológico y en ocasiones su desaparición.<sup>84</sup>

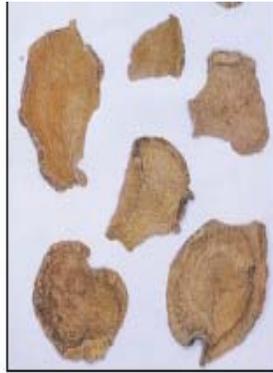
El uso de antiinflamatorios fitoterapéuticos, se organiza en 2 grandes grupos. Uno en el que se incluyen especies con principios que interfieren con las enzimas responsables de las síntesis de prostaglandinas y tromboxanos (ciclooxigenasa) y leucotrienos (5 lipooxigenasa), destacando de las especies con compuestos fenólicos, todas aquellas con derivados del alcohol salicílico *Salix sp.p. Viola tricolor y Prímula Elatior*.

El otro grupo, incluye las plantas medicinales cuyos principios (terpenoides/ esteroides y polisacáridos) de la fracción glucocídica de las especies *Echinacea* ejercen su actividad antiinflamatoria mediante mecanismos en los que intervienen reacciones inmunológicas, como la AR, donde un sistema complemento hiperactivo genera factores inflamatorios humorales y formación de complejos inmunes, contribuyendo a su desarrollo clínico<sup>84</sup>.

Las plantas medicinales antiinflamatorias comúnmente utilizadas en el tratamiento de AR son las drogas con precursores del ácido salicílico que derivan de la corteza del sauce (*salicilis cortex*) obtenida de diversas especies del género *salix*(salicacias), principalmente *S. alba*, *purpurea*, *daphnoides* y *fragilis* entre otras. Otras drogas son las derivadas del grupo de los iridoideas, destacando el harpagofito (*Harpagophytum procumbes*). La droga está constituida por los engrosamientos de las raíces secundarias de la planta. Existen también drogas de rubefacientes de aplicación tópica, que actúan en las terminaciones sensoriales y producen signos de irritación pero atenúan el dolor y el espasmo muscular a través de reflejos locales. Entre éstas destaca la mostaza negra.<sup>88</sup>



Sauce



Harpagofito



Mostaza negra.<sup>88</sup>

*Dioscorea Rhizoma* y la raíz de *Dioscorea tokoro* han sido utilizadas para el tratamiento de artritis, dolor muscular y enfermedades urinarias en la medicina oriental. En un estudio realizado en Corea (2004), se evaluó el extracto metanol de *Dioscorea Rhizoma* que no mostró ningún efecto citotóxico en los fibroblastos del pulmón del ratón, ó los fibroblastos tipo sinoviocitos humanos, sin embargo ésta redujo la proliferación de estas células estimuladas por tanto de IL-1 $\beta$  y el TNF $\alpha$ , al inhibir significativamente su producción así como disminuyendo la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2). Estos hallazgos sugieren que *Dioscorea Rhizoma* podría ser un candidato para el tratamiento de la AR.<sup>87</sup>

Visto lo expuesto de la fitoterapia puede entonces darse por cierto que con independencia del fundamento tradicional que sugiera su uso, existen sobradas razones científicas que acotan su validez.

## ACUPUNTURA

Otro elemento importante presente en la AR es el dolor, síntoma de gran validez para el acupunturista. La acupuntura ofrece una solución efectiva para el dolor propio de esta patología y para esos fines ha sido utilizada.

El empleo de la acupuntura provoca múltiples efectos enunciados: elevación del umbral del dolor, sedación, homeostasis o de regulación (restablecedor del equilibrio del organismo), función a cargo de los nervios simpático y parasimpático derivaciones del sistema nervioso autónomo en combinación con el sistema endócrino, y propulsores.

Otro efecto en la acupuntura, es su acción inmunomoduladora, además de tranquilizante y calmante sobre las formaciones reticulares y favorecedora de las funciones motoras.

Respecto al dolor, todo parece indicar que lo más aceptable, desde el punto de vista neurológico es la teoría del “control de entrada” esgrimida por R. Melzack y P.D. Wall, atendiendo a la cual la percepción del dolor es modulada por una o varias entradas funcionales en las vías del sistema nervioso central. En circunstancias normales, las referidas vías permanecen abiertas y los impulsos dolorosos tienen libre paso; al insertarse las agujas, parte un segundo impulso que las bloquea y provoca su cierre, de manera que se produce una competencia entre los impulsos del dolor y no dolor, cuya consecuencia directa es la omisión cerebral del registro de dolor.

De cualquier forma, el empleo de la acupuntura ha mostrado soluciones convincentes para el dolor del mismo modo que la fitoterapia y otras técnicas, suministrando opciones para la eliminación de síntomas psicósomáticos característicos de esta afección.<sup>84</sup>

Man y colaboradores reportaron su experiencia con 20 pacientes con AR comparando el efecto a nivel de rodillas en una de las cuales se aplicaba inyección intraarticular de esteroides mientras que en la otra se aplicaba acupuntura. Según los autores, el efecto analgésico y mejoría en el arco de

movimiento fue similar pero no se observó ningún cambio en los signos inflamatorios locales.<sup>89</sup>

Durante más de 10 años de aplicación sistemática de la medicina tradicional y natural integrada con la convencional ha demostrado que el tratamiento medicamentoso, analgésico y antiinflamatorio, es más efectivo a corto plazo con un costo mayor de reacciones adversas, mientras en el caso de la medicina no convencional los resultados en general, son más tardíos y duraderos con menor cantidad de reacciones adversas. Estudios realizados en los Países Bajos, en 1980, registran que la afluencia de pacientes a dicha medicina, en un 40% estuvo determinada por las limitaciones de la medicina convencional.

En Cuba, con libre acceso a la medicina convencional de toda la población, y obedeciendo al llamado de la O.M.S, la medicina complementaría opera como una opción institucional más. La medicina tradicional en Cuba como sucede en China y sucedía en la disuelta URSS, está incorporada a los programas de estudio de medicina de las universidades este país.<sup>84</sup>

## **FISIOTERAPIA**

La aplicación de calor y frío superficiales son técnicas ampliamente utilizadas para aliviar el dolor en pacientes reumáticos. Puede efectuarse durante las sesiones de fisioterapia ó el paciente lo puede aplicar en casa.

Calor: Estudios de fisiología han demostrado que el calor tiene acciones tales como el aumento de propiedades viscoelásticas del tejido conectivo, analgesia y relajación muscular. Tipos de calor:

1. Calor superficial:

- Paquetes calientes: geles de silicato empacados en talegos de lona que se sumergen en agua caliente y se aplican localmente envueltos en una toalla, durante 15-30 min.
- Parafina: el paciente sumerge la mano en un contenedor con una mezcla de parafina y aceite mineral a una temperatura de 52°.

## 2. Calor profundo:

- Ultrasonido usado por varias décadas para manejo del dolor reumático. Sin embargo, estudios no han logrado confirmar su beneficio terapéutico para alivio del dolor o recuperación funcional.

Frío: La crioterapia tiene efectos en la respuesta circulatoria e inflamatoria y reduce el espasmo muscular aunque estos mecanismos no están completamente elucidados. Parece promover la producción de endorfinas y alterar la transmisión neural.

Se utilizan paquetes congelados sobre la articulación afectada y se cambian periódicamente. Sin embargo, parecen no mostrar ningún beneficio terapéutico a largo plazo cuando se analizan variables tales como grado de inflamación articular, arcos de movimiento, progresión radiológica, etc.

Cochrane determinó que muchos estudios que apoyaban el beneficio del calor y frío presentan fallas metodológicas que dificultan la interpretación de los resultados. En las guías de manejo del Colegio Americano de Reumatología y del British Medical Journal no se incluyen recomendaciones relacionadas con termoterapia. Sin embargo, en muchos estudios se ha determinado que el paciente prefiere la terapia con calor a no tener terapia y que ésta presenta un beneficio paliativo con mayor tolerancia a las sesiones de ejercicio cuando se aplica calor previamente. No hay reportes de daños relacionados con su utilización.

## **ELECTROTERAPIA (TENS)**

Promueve el alivio del dolor mediante la estimulación de fibras nerviosas aferentes de mayor tamaño y bloquea las fibras nociceptivas de menor tamaño en las astas posteriores de la médula espinal.

Desde 1978, Mannheimer y cols han realizado estudios para determinar el beneficio del TENS en pacientes con AR y compromiso de manos, sometidos a aplicaciones de TENS 70Hz por 15 días durante cinco minutos, colocando los electrodos en diferentes sitios. Encontraron que el paciente reportaba disminución transitoria del dolor y aumentaba el tiempo en que lograba sostener objetos en su mano. Kuma y cols y Langley y cols han realizado estudios similares con grupos un poco más grandes.

## **LÁSER DE BAJA ENERGÍA**

No provoca respuesta térmica pero presenta efectos sobre cicatrización y son de utilidad para aliviar el dolor. Un análisis realizado por la fundación Cochrane, indica que existe evidencia de la eficacia del láser en el alivio transitorio del dolor musculoesquelético pero no modifica en forma estadísticamente significativa otros parámetros: inflamación articular, estado funcional, ni calificación global de bienestar.

## **MASAJE**

El masaje es un procedimiento terapéutico practicado desde hace muchos siglos pero su beneficio terapéutico no ha sido determinado en AR en forma objetiva. Aunque es indudable su efecto benéfico para alivio del dolor, no se dispone de evidencia que respalde otros beneficios.

## **BALNEOTERAPIA**

Practicada durante siglos por civilizaciones antiguas como la romana, es especialmente popular en Europa. Consiste en la inmersión del cuerpo o partes del mismo en aguas minerales. Sus modalidades son:

- Helioterapia: exposición a rayos solares, incluyendo rayos UV.
- Temascal: inmersión en aguas minerales caracterizadas por alta tasa de evaporación.
- Lodoterapia: inmersión en lodo caliente o aplicación de paquetes de éste sobre las articulaciones.
- Termaloterapia: inmersión en agua caliente que contienen sustancias minerales y vegetales.
- Talasoterapia: baños en agua de mar o exposición al aire de mar.

Los efectos de la balneoterapia pueden clasificarse en:

- Mecánicos, relacionados con la inmersión. Afectan el tono muscular, la motilidad articular y tienen un efecto analgésico. Además tienen efecto diurético y aumentan el índice cardíaco.
- Termal derivados de la aplicación de calor. A corto plazo, tienen un efecto analgésico pero también se ha observado que tienen efectos hormonales, aumentan la secreción de cortisol, ACTH, hormona de crecimiento y prolactina. Existe evidencia de que la aplicación de lodo caliente puede modificar la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. También se ha observado que la hipertermia tiene un efecto inmunosupresor. El calor incrementa la actividad fagocítica y la enzimática.
- Químicos, relacionados con la posibilidad que elementos puedan ser absorbidos a través de la piel y se compensen de esta manera: zinc, manganeso y otros de los que frecuentemente carecen los pacientes reumáticos.

## **CONSIDERACIONES GENERALES**

### **REPOSO**

El paciente reumático debe equilibrar actividad y reposo. El reposo disminuye el dolor y facilita la resolución del proceso inflamatorio pero el reposo prolongado presenta efectos sistémicos y locales indeseables.

### **EJERCICIO**

Los pacientes con artritis reumatoide desarrollan disminución de la fuerza y resistencia muscular, alteraciones en la postura y patrón de marcha, pérdida de los arcos de movimiento articular y desacondicionamiento físico. El ejercicio regular puede ayudar a disminuir la fatiga, la depresión y el dolor. El ejercicio terapéutico tiene por objeto evitar el desarrollo o aparición de todas éstas alteraciones.

El ejercicio terapéutico debe adecuarse a las fases de la actividad de la enfermedad, especialmente porque cambian los objetivos del mismo y porque la tolerancia al ejercicio es menor cuando la enfermedad se encuentra en fase de reactivación. Durante las fases de intensa actividad inflamatoria, la intervención está más orientada a aliviar el dolor y a prevenir pérdida funcional de las articulaciones comprometidas. También deben tenerse en cuenta los riesgos de determinados ejercicios.

Edmonds y colaboradores reportaron que el incremento de la presión intraarticular durante el ejercicio en las articulaciones inflamadas, compromete el flujo sanguíneo y conduce a hipoxia sinovial, que pueden llevar a una "autosinovectomía" que provocaría reducción de la actividad inflamatoria local.

Diferentes tipos de ejercicio aplicados en la AR son:

Ejercicios para mantener arco de movimiento articular y flexibilidad, orientados a mantener la amplitud del movimiento articular y prevenir el desarrollo de adherencias pericapsulares y deformidades en flexión.

Ejercicios para aumentar la resistencia muscular, efectivos para mejorar la fuerza y la resistencia sin exacerbar el dolor o la actividad de la enfermedad.

Ejercicios aeróbicos, promueven recuperación funcional y tolerancia al ejercicio en pacientes reumáticos, que frecuentemente presentan grados variables de desacondicionamiento físico. Actividades tales como caminar, andar en bicicleta, natación, golf, etc., corresponden a actividades de ejercicio aeróbico.

Minor y colaboradores reportaron los beneficios en términos de alivio del dolor y resistencia al ejercicio en pacientes con AR y osteoartritis sometidos a un programa de marcha y ejercicios para mantener arco de movimiento comparado con un programa de hidroterapia. En ambos grupos se observó mejoría de la función, alivio del dolor y tolerancia al ejercicio. El grupo sometido a hidroterapia reportó adicionalmente disminución de la rigidez matinal y del número de articulaciones activas

## **PROTECCIÓN ARTICULAR**

Fundamentada en los siguientes principios: considerar la presencia de dolor, mantener la fuerza muscular y los arcos de movimiento articular, utilizar cada articulación en el plano funcional y anatómico más estable, evitar posiciones deformantes, utilizar las articulaciones más grandes y más fuertes disponibles para el trabajo, asegurar unos patrones adecuados de movimiento, evitar una sola posición por largos períodos, evitar actividades que no pueden ser detenidas inmediatamente.

Se lleva a cabo mediante instrucción en las técnicas de ahorro y conservación de energía para mejorar su desempeño y evitar desgaste exagerado en la realización de las actividades de la vida cotidiana. Técnicas como balancear adecuadamente actividad y reposo, disponer y organizar los utensilios para que sean de fácil acceso, organizar el trabajo para evitar la realización de desplazamientos innecesarios y movilización periódica que alterne con actividades sedentarias o viceversa, etc.

El uso de aditamentos que disminuyan el estrés mecánico aplicado sobre una articulación durante la actividad es también de utilidad para mejorar la eficiencia y el nivel de independencia. Ejemplos: utilizar mangos anchos en cubiertos y lápices, velcro en el calzado en lugar de zapatos de amarrar, etc.

## **DIETA**

Debe ser completa y balanceada, solo resaltando la necesidad de evitar sobrepeso. No está indicado suprimir ningún tipo de alimento con la errónea creencia de que éstos causan artritis.<sup>30</sup> En el paleolítico tardío la dieta humana era rica en proteínas en contraste con la dieta actual, rica en grasas. Este aumento de la grasa en la dieta afecta la composición de los ácidos grasos de la membrana celular. Dichos ácidos grasos son la fuente de las prostaglandinas y leucotrienos, derivados del ácido araquidónico.

También se ha observado que algunos pacientes con AR podrían tener deficiencias de zinc y selenio, por lo que se aconseja consumir germen de trigo, granos integrales, semillas de girasol, nueces y ajo; además de deficiencias de vitaminas A y C las cuales participan en la depuración ó inactivación de radicales libres de oxígeno. Aunque no existen datos científicamente convincentes de que la dieta cause ó cure la AR, se ha observado que puede modular el sistema inmunitario.<sup>21</sup>

## **CAPÍTULO V ASPECTOS BUCODENTALES ASOCIADOS A PACIENTES CON AR.**

### **AFECTACIÓN DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.**

La complicación más importante del complejo oral y maxilofacial en la AR es la afectación de la articulación temporomandibular.<sup>75</sup> El compromiso de la articulación temporomandibular (ATM) en la AR fue científicamente descrito en 1874 por Garrod, quien mencionó que la enfermedad tenía una peculiar tendencia a seleccionar ATM; estudios recientes han reportado la prevalencia de síntomas en ATM en el rango de 4.7% (Ragan, 1949) a 85% (Friez y Legoc, 1982), en general la mayoría de las publicaciones indican que alrededor de la mitad de los pacientes con AR exhiben clínicamente compromiso de la ATM (Larheim et al, 1983; Gleissner et al, 2003).<sup>76</sup>

Los hallazgos más frecuentes son:

1. Dolor localizado en el área de la ATM.
2. Función limitada de la ATM.
3. Limitación en la apertura de la boca.
4. Dolor en los tendones al palparlos.
5. Dolor en músculos de la masticación.
6. Percepción de ruido al abrir y cerrar la boca.
7. Cambios radiográficos.<sup>76</sup>

Los síntomas son usualmente agravados por el uso, estar boquiabierto por tiempos prolongados (por ejemplo durante tratamientos dentales) y comer comida dura ó que requiere de mucha masticación.<sup>77</sup> Como sucede con la afectación articular general del paciente, pueden producirse periodos de remisión y de exacerbación, así como anquilosis ósea ó fibrosis.<sup>75</sup>

Diversos estudios se han publicado para valorar clínicamente, funcionalmente y radiográficamente a la ATM en relación a la AR, de los cuales citaremos algunos:

En 2003 Gleissner et al, realizan un estudio clínico que tiene como objetivos: comparar pacientes con AR activa y por largo tiempo, y sujetos sanos de control, clasificados por edad sexo, factores de riesgo periodontales, estatus dental y de prótesis para obtener datos sobre la prevalencia de la disfunción de ATM en estos pacientes e investigar una posible relación entre la actividad de la AR, el estado general, funcional y la severidad del compromiso de ATM.

En este estudio incluyen a 50 pacientes con AR con una edad media de 54 años que fueron comparados con 101 sujetos control, y los aspectos dentales medidos por el índice de Helkimo. La evaluación clínica del paciente incluye parámetros serológicos, dolor, DAS, registro de destrucción a través de radiografías, un estatus del funcionamiento y la medición de fuertes apretones.

Los resultados obtenidos concluyen que la prevalencia de la disfunción de la ATM en las dentaduras de pacientes con muchos años con AR no excede a los saludables, cuando factores de riesgo estructurales predisponen el desarrollo de la disfunción de ATM son tomados en consideración. Manteniendo un adecuado soporte de los dientes puede ayudar a prevenir el daño progresivo en la ATM durante el curso de la enfermedad. Diferencias observadas fueron que los pacientes con AR tienen más dientes perdidos y más sangrado gingival.<sup>78</sup>

En otro estudio realizado en el 2004 por Moen, en el que se evaluaron el compromiso de la ATM, la disfunción de la glándula salival y las lesiones de la mucosa oral en 50 pacientes con AR y 23 controles. Se concluye que hay

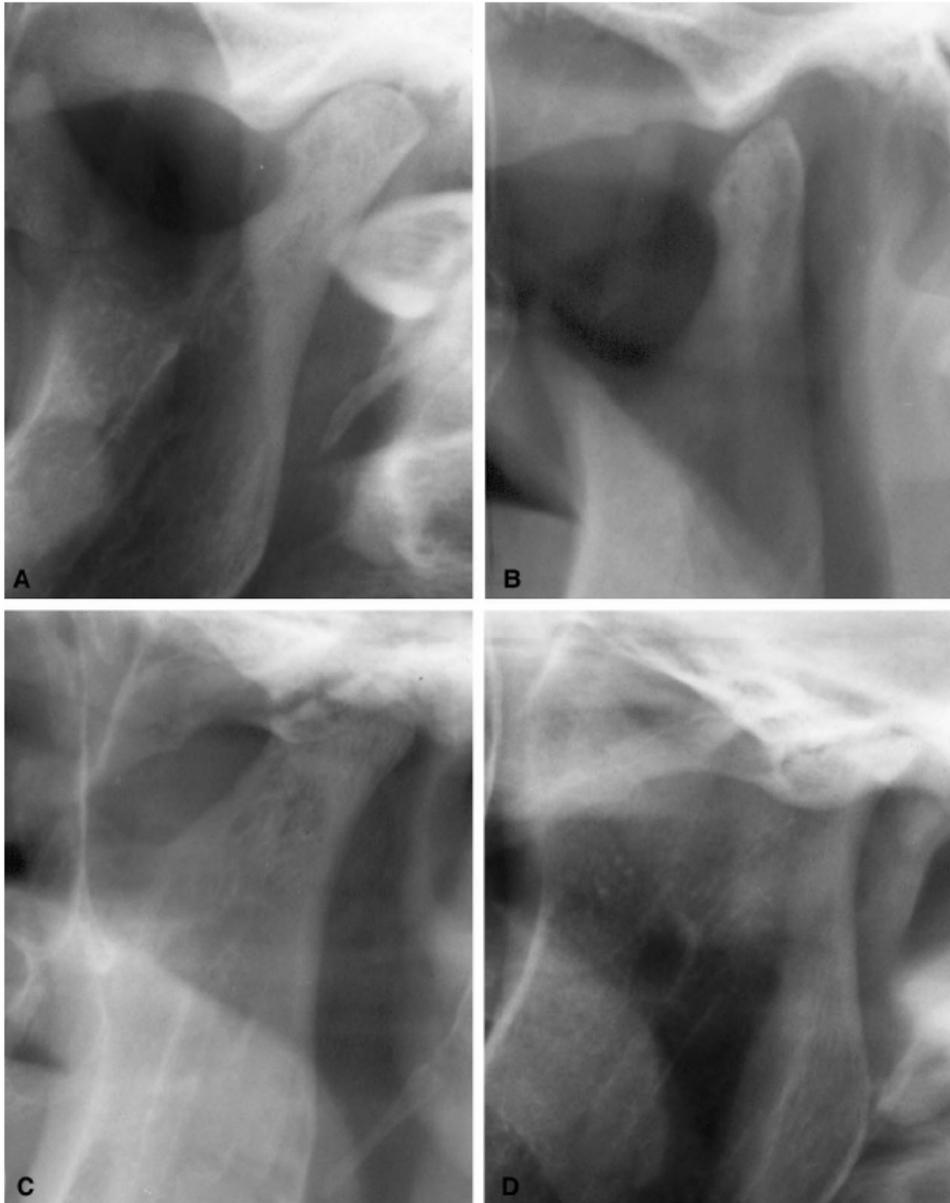
una elevada frecuencia de disfunciones de la ATM y de la glándula salival (hiposalivación) asociadas a la actividad de la enfermedad en comparación con los controles. Se menciona que el compromiso de la ATM está asociado con la edad, duración de la enfermedad, número de articulaciones inflamadas, PCR, factor reumatoide y la tasa de sedimentación de eritrocitos (Tegelberg, 1987; Celiker, 1995; Yoshida, 1998; Nordahl, 2001). Mencionando además que estos problemas son muy difíciles de desaparecer con el uso de AINE's.

Así pues, los hallazgos en este estudio sugieren que mientras el dolor en ATM es asociado con la actividad de la enfermedad; el rango dañado del movimiento y de la función de la ATM podrían ser relacionados a los cambios degenerativos de la articulación más que a la inflamación.<sup>76</sup>

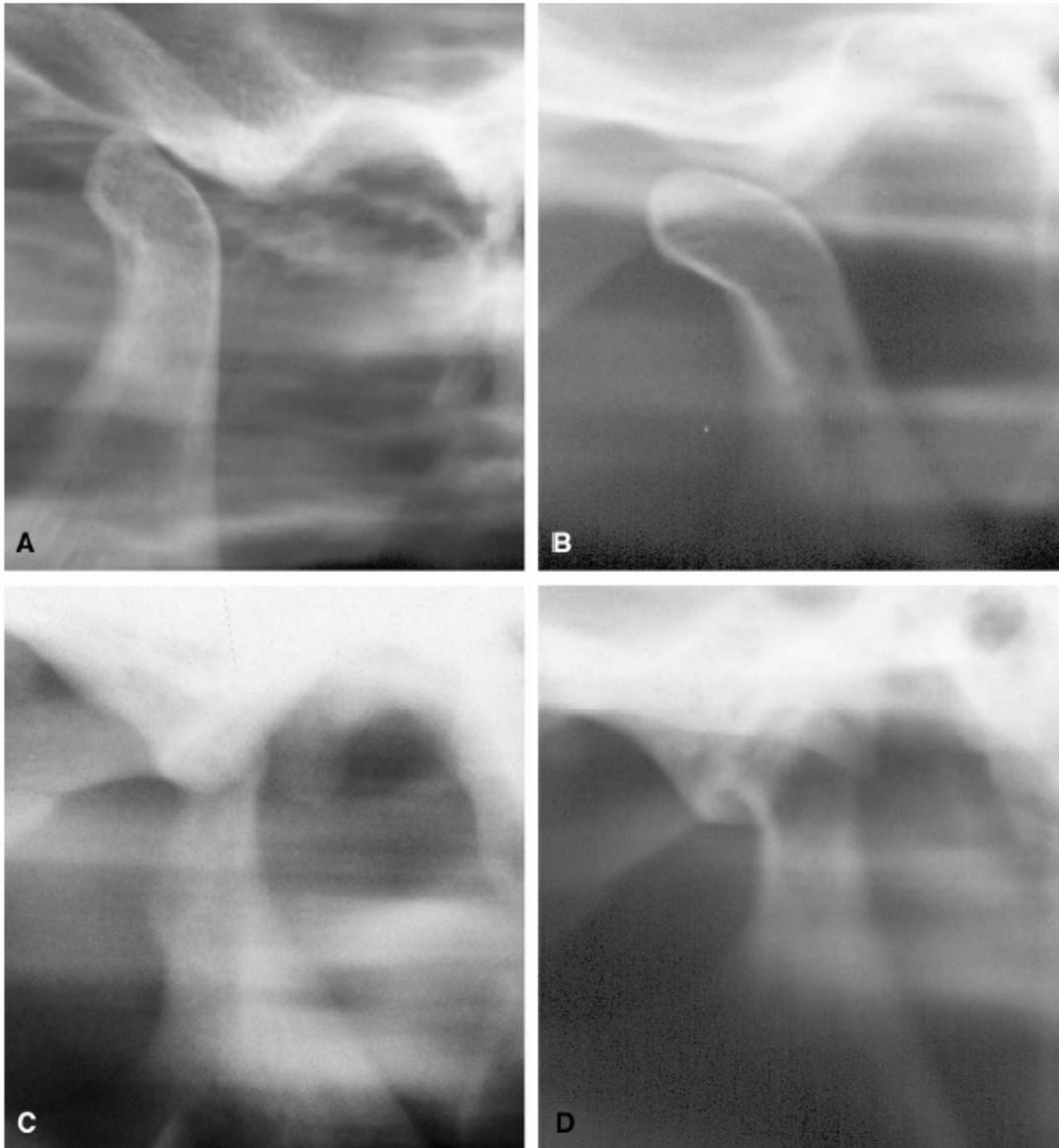
El año pasado Miia et al, publican un análisis, cuyo objetivo fue investigar subjetiva, clínica y radiográficamente, en lo relativo a la ATM en pacientes con AR, enfermedades asociadas a tejidos conectivos y espondiloartropatías. El estudio se realizó en 80 pacientes 24 de los cuales tenían AR. Resultaron que en general todos los pacientes reportaron severos síntomas en ATM, muchas veces más que los sujetos control, con disminución significativa de la apertura media máxima de la boca. Marcadas erosiones condilares fueron observadas en 4 pacientes con AR con evidencia del movimiento restringido del cóndilo en radiografías panorámicas.

Después de todos los resultados obtenidos los autores concluyen que hay asociaciones entre hallazgos radiográficos y síntomas subjetivos y entre hallazgos radiográficos y movimiento restringido de la ATM. Mencionan que para sospechar de la destrucción de ATM es apropiado mirar la apertura máxima de la boca, la rigidez de los músculos que ayudan a la masticación y la limitación del movimiento de laterotrusión. En general los resultados indican que más del 50% de los pacientes con AR exhiben compromiso

clínicamente evidente de ATM. Los pacientes en el estudio refieren que experimentan dolor, sonidos, rigidez y movimiento restringido en el área del ATM. También se quejan de dolores de cabeza, más que los control. El dolor en el área periauricular es común y muchas veces experimentado como dolor de oído.



Ejemplos de erosiones ATM para los 4 grados. A. Liger erosión en cóndilo. B. Erosión en la cabeza del cóndilo. C. Mitad del cóndilo erosionado. D. Cóndilo completamente erosionado.<sup>77</sup>



Ejemplos de la posición del cóndilo en la radiografía lateral. A. Movimiento articular normal. B. Movimiento cercano a lo normal. C. Sólo ligero movimiento. D. Sin movimiento.<sup>77</sup>

Se han sugerido como causas del dolor las propias alteraciones inflamatorias del trastorno interno estrechamente ligado a la cápsula de la articulación y a la sinovitis; y el trastorno de los músculos de la masticación, ya que si una articulación no funciona normalmente un paciente desarrolla músculos tensos y puede experimentar dolor facial. Kononen menciona que la tensura de los

músculos de masticación en un paciente con enfermedad reumática es un buen indicador de la inflamación de la ATM.

Resultados de algunos estudios sugieren que las anomalías de la ATM pueden causar cambios o alteraciones en la oclusión dental. Esto concuerda con el hallazgo del estudio de la asociación del movimiento de laterotrusion con la ATM, refiriendo que no hay correlación entre algún factor dental estudiado y signos clínicos de desordenes estomatognáticos.

En suma una simple radiografía panorámica y/o lateral pueden ser consideradas en proyecciones iniciales para la detección de anomalías óseas tales como fracturas y el avance degenerativo de las articulaciones enfermas, también pueden ser usadas para estudiar cambios inflamatorios en ATM. También encuentran que una apertura anormal de la boca correlacionada con la destrucción podría medirse utilizando una radiografía panorámica lateral.<sup>77</sup>

## ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal y su mecanismo de reacciones inflamatorias tienen un patrón similar al de la AR. En ambas condiciones la reacción persistente de la inflamación ocurre en áreas compuestas de



tejidos conectivos y huesos, Enfermedad periodontal con pérdida de hueso.<sup>99</sup> de citocinas y liberación de otros productos de células inflamatorias (Snyderman et al, 1982).

Las similitudes entre AR y la enfermedad periodontal (EP) han motivado la realización de muchos estudios sobre la relación entre éstas. Aunque los hallazgos reportados no son concordantes (Malmstrom y Calonius, 1975; Sjostrom et al, 1989; Yavuzilmaz et al, 1992; Tolo & Jorkjend, 1990; Mercado et al, 2000-2001).

La coexistencia de periodontitis y AR ofrece una interesante oportunidad de estudiar la posible influencia del proceso de inflamación de la enfermedad periodontal sobre la progresión de la AR.<sup>79</sup>

En un estudio realizado en China por Zhang Dz et al, el año pasado se evaluó a una población de pacientes con AR y se determinó el grado de enfermedad periodontal de estos pacientes para investigar la relación entre ésta y la AR. 70 pacientes con AR y 70 en el grupo control fueron incluidos. La presencia de enfermedad periodontal fue estadísticamente significativa mayor para el grupo con AR a diferencia del grupo control. Además los pacientes con AR con pérdida moderada a severa del hueso tenían más rigidez por las mañanas, además la tasa de sedimentación de eritrocitos y los niveles de PCR en suero también estaban más aumentados que en los pacientes con ó sin ligera pérdida de hueso. Así pues concluyen que los individuos con AR son más propensos a experimentar enfermedad periodontal comparado con los sujetos sanos. Son también más propensos a sufrir de moderada a severa periodontitis.<sup>80</sup>

Diferencias en los criterios de la AR y métodos para la evaluación del estatus periodontal son un mayor problema en la interpretación de la literatura. Estudios que analicen la influencia del impacto sistémico de tratamiento periodontal sobre AR son todavía escasos.

En relación a lo anterior Ribeiro realiza un estudio para evaluar los efectos clínicos del tratamiento periodontal, sobre marcadores bioquímicos y clínicos

de la severidad de la enfermedad en pacientes con AR y enfermedad periodontal. En el estudio se incluyen 42 pacientes distribuidos en dos grupos; al grupo 1 con 16 pacientes que fueron sometidos instrucciones de higiene oral y a una limpieza dental profesional, el grupo 2 con 26 pacientes que adicionalmente tuvieron un raspado radicular. Las variables utilizadas para evaluar la severidad de la AR fueron: el HAQ, el factor reumatoide, tasa de sedimentación de eritrocitos y los medicamentos de terapia. Los resultados obtenidos muestran que ambos grupos presentaron un compromiso total de la boca en todos los parámetros clínicos periodontales; en cuanto al tratamiento periodontal aplicado el grupo 2 mostró reducciones significativas en profundidad de bolsa mayores de 4 mm en comparación con el grupo 1. Los análisis clínicos muestran que la tasa de sedimentación de eritrocitos fue significativamente reducida para el grupo 2 después del raspado radicular, concluyendo así que el tratamiento periodontal con raspado radicular podría tener un efecto reductor en la tasa de sedimentación de eritrocitos.

Tales diferencias aunque no significativas, parecen reflejar la respuesta del organismo a los diferentes tratamientos ofrecidos<sup>79</sup>

## **COMPROMISO DE GLÁNDULAS SALIVALES**

La manifestación de boca y de ojos secos ha sido discutido por varios investigadores desde Henrik Sjögren quien presentó sus hallazgos hace 70 años, la frecuencia y la naturaleza de estos síntomas en la AR todavía están en debate (Andonopoulus, 1987; Brunt, 2003 etc.).

En el estudio de Moen se menciona que no hay asociación entre la reducción de los fluidos lacrimales y la saliva en la AR, por lo que se asume que las manifestaciones Sicca de los ojos y la boca ocurren independientemente una

del otra en la AR. Sin embargo xerostomia e hiposalivación son relacionados con la boca seca ya que xerostomia no siempre indica hiposalivación.

En el estudio 6 de 17 pacientes sintieron que su boca esta seca exhibiendo un flujo normal de saliva. Esto en concordancia con otro estudio que mostró que solo 54% de los pacientes reportaron xerostomia exhibida clínicamente de sus bocas( Field et al 1997); ésto además podría indicar que la xerostomia puede ser relacionada a otros parámetros que solo a los fluidos salivales. En el estudio 3 de los pacientes control tuvieron una producción menor a lo normal, lo que indica que factores como el estrés psicológico, efectos secundarios a la automedicación, enfermedades reumáticas no diagnosticadas o variaciones normales son posibles explicaciones para fluidos reducidos en saliva.

De acuerdo a los datos obtenidos de la asociación entre el decremento del flujo salival y HAQ y ESR, es posible asumir que hay una posible correlación entre la hiposalivación y la actividad de la enfermedad de la AR; y esta hiposalivación puede ser considerada como una medición de la actividad de la enfermedad para el grado de inflamación local y sistémica. La secreción media para pacientes con AR fue de 2.6 ml/15 minutos y para el grupo control de 4.5 ml/15 minutos.<sup>76</sup>

En otro estudio realizado en Finlandia el año pasado, se evaluó la presencia de síndrome de Sjögren secundario y la composición de la saliva, el predominio de patógenos orales, la periodontitis, el estado de la mucosa de la boca y los dientes en pacientes con varias enfermedades reumáticas comparado con controles. La hipótesis de la que parte el estudio es que diversas enfermedades reumáticas pueden causar diferentes características orales de salud en consecuencia al síndrome de Sjögren secundario. El estudio incluyó 77 pacientes (20 con espondiloartropatía, 18 con espondilitis anquilosante, 24 con AR y 15 con enfermedades del tejido conectivo). El

estado de salud oral, clínico y radiográfico fue registrado y los índices de flúidos salivales fueron medidos. Las proteínas e inmunoglobulinas salivales seleccionadas fueron analizadas por métodos tradicionales. Biopsias de las glándulas salivales fueron tomadas de pacientes para la valoración de los focos de inflamación. Las diferencias entre los pacientes y los controles fueron analizadas estadísticamente.

El síndrome de Sjögren secundario fue diagnosticado en 30 de 77 pacientes. Un estado periodontal severo se presentó en 45 de los 77 pacientes reumáticos comparados con los 20 de 77 controles. La severidad de la sialadenitis focal se correlacionó significativamente con las concentraciones salivares de IgA, IgG e IgM. La albúmina salival, la proteína total, las concentraciones de IgG e IgM eran más altas en todos los pacientes reumáticos que los controles. La caries dental y los lactobacilos fueron más frecuentes en pacientes con síndrome de Sjögren secundario pero éstos, no fueron asociados a periodontitis. En general todos los pacientes reumáticos tenían varias alteraciones en flujo y composición salival y salud oral, así mismo los resultados reflejan la frecuente inflamación autoinmune de las glándulas salivares en estos pacientes.<sup>81</sup>

## **INFECCIONES ORALES**

Aunque ha habido evidencia para un cambio en la ecología oral con los focos de candida albicans, S. mutans y otras especies en pacientes con un flujo reducido de saliva (Jenzen y Barkvoll, 1998; Almstahal, 1999) el análisis de Moen no encontró diferencia para tal evidencia entre pacientes con AR y sujetos normales. Hubo sin embargo la presencia evidente de varias bacterias que podrían estar asociadas con la AR, cada una como un factor disparador y persistente, como un antígeno interviniendo en el proceso inflamatorio sinovial (Simelyte et al, 2000; Ebinger et al, 2003). En conjunto

otros estudios han mostrado que los anticuerpos contra bacterias orales patógenas en el suero y los fluidos sinoviales son elevados en la AR comparado con los controles (Yoshida et al ,2001; Moen et al 2003).<sup>76</sup>

Las células mediadoras de la inmunidad son importantes para la defensa del organismo contra *Cándida* en los tejidos mucosos. El TNF aparentemente tiene un efecto protector en estados críticos de Candidiasis oral y sistémica, mientras que IL-12p40 es esencial para la recuperación de candidiasis oral pero no sistémica. En los recientes años el uso de antagonistas de TNF para el tratamiento de la AR y otras enfermedades autoinmunes han sido asociados con un incremento en la incidencia de infecciones oportunistas de *Cándida albicans* que son críticas para la mortalidad y morbilidad del paciente con AR.



Candidiasis oral en paladar.<sup>100</sup>

El resultado del presente estudio reporta que el interferón gama, IL-12p40 e IL-10 interactúan en la generación de células T protectoras que responden contra infecciones de la mucosa oral, orogástricas y gastrointestinales, pero

ellas están menos implicadas en la resolución de infecciones primarias sistémicas. Así este estudio define los caminos involucrados en la respuesta inmune de IL-12p40 sacando fuera de combate a la *Candida Albicans* del ratón. Mientras que el TNF tiene un rol protector en etapas agudas o críticas de candidiasis oral y sistémica.<sup>82</sup>

## **LESIONES EN LA MUCOSA ORAL**

Las lesiones nodulares son las más frecuentemente observadas en la mucosa oral, en los pacientes con AR y síndrome de Sjögren secundario, (Skov, 1987; Stinchi, 1998) sugiriendo una linfoproliferación de las glándulas salivares menores.<sup>76</sup>

La estomatitis grave debida a la administración de ciertos medicamentos como los compuestos de oro, la penicilamina, algunos AINEs e inmunosupresores sobretodo el metotrexato, se deberán comunicar al médico ya que en algunos casos podrían indicar toxicidad farmacológica.<sup>75</sup>

La ulceración oral puede ocurrir como un efecto colateral de la terapia con metotrexato, esto puede ser debido a deficiencia de suplementación de ácido fólico ó debido a la dosis excesiva del metotrexato en cuando al régimen de dosificación. El autor menciona que los odontólogos deberían estar enterados de los posibles efectos orales a dosis bajas de metotrexato que por mucho tiempo han sido desconocidas o ignoradas.<sup>83</sup> En el tratamiento paliativo de este problema pueden incluirse enjuagues bucales suaves, elixir de difenhidramina o emolientes tóxicos.<sup>75</sup>

## **MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE**

Dado que los pacientes con AR pueden presentar afectación de múltiples articulaciones con grados variables de dolor e inmovilidad, las consultas dentales han de ser lo más cortas posibles permitiendo al paciente cambiar de posición cuando lo necesite. El paciente puede estar más cómodo en posición sentada o semisupina que en supina. Quizás pueda ser necesario un soporte físico como una almohada para sostener los miembros deformados, las articulaciones o el cuello.

Complicaciones más importantes asociadas a la AR se derivan de los fármacos. La aspirina y otros AINEs pueden alterar la función plaquetaria y provocar hemorragias prolongadas, hecho que no siempre puede causar problemas clínicos de importancia.

Un paciente que recibe aspirina y corticosteroide en forma simultánea puede ser más problemático, siendo aconsejable realizar una prueba para tiempo de hemorragia antes de iniciar cualquier tratamiento que implique sangrado. El tiempo de hemorragia suele estar moderadamente prolongado (hasta 20 min), donde el riesgo no es grande y el tratamiento suele ser posible, siempre y cuando el curetaje o la cirugía sean conservadoras, en zonas pequeñas y con una buena técnica. Si el tiempo de hemorragia supera los 20 minutos se consulta con el médico.

Los pacientes que reciben sales de oro, penicilamina, sulfasalazina o inmunosupresores pueden padecer supresión de la médula ósea lo que a veces determina anemia, agranulocitosis y trombocitopenia. Como norma, estos pacientes deben ser sumamente controlados por su médico para detectar cualquier problema. Si un paciente no tiene pruebas de laboratorio recientes es aconsejable solicitar un recuento sanguíneo completo, con recuento diferencial de serie blanca y tiempo de hemorragia.

Especial consideración merece el paciente con AR que tiene una prótesis articular, siendo no necesaria la medicación de profilaxis antibiótica para el tratamiento dental, ésta se aplica en pacientes con AR que están tomando inmunosupresores, cuando el tratamiento dental pueda causar hemorragia. Se recomienda el uso de cefalosporina ó clindamicina.

En la consulta dental puede haber modificaciones del plan de tratamiento que vienen determinadas por la discapacidad física del paciente. Un paciente con importante discapacidad sistémica ó función mandibular limitada dolorosa por afectación de la ATM no deberá ser sometido a un tratamiento prolongado ó extenso como procedimientos protésicos. En caso de requerir la sustitución de piezas ausentes se recomienda la utilización de prótesis removibles ya que éstas requieren de menor técnica y por tanto menor tiempo de trabajo en pacientes; además la limpieza de la misma resulta un poco más fácil para el paciente. Si se requiriera el uso de una prótesis fija se diseñará de manera que la limpieza sea más fácil para el paciente.

Es posible que se produzcan cambios impredecibles progresivos o súbitos en la oclusión debido a la erosión de la cabeza del cóndilo. El odontólogo y el paciente deben tener en cuenta estos posibles cambios oclusales antes de plantear cualquier tratamiento rehabilitador importante.

Especialmente preocupante es el desarrollo de una mordida abierta anterior debida a la destrucción de las cabezas de los cóndilos con pérdida de la altura condilar. Esta retrognatia súbita con mordida abierta anterior descrita como causa de apnea nocturna obstructiva. Aunque el tratamiento paliativo con férulas oclusales, fisioterapia y medicación puede ser útil a menudo es necesario el tratamiento quirúrgico que requerirá del especialista para reducir el dolor, mejorar el aspecto o recuperar la funcionalidad.

El paciente discapacitado tiene a veces dificultades significativas para lavarse los dientes pueden recomendarse dispositivos de ayuda para la limpieza, como un soporte para el hilo dental, palillos de dientes, dispositivos de irrigación y cepillos de dientes eléctricos. Los cepillos de dientes manuales se pueden modificar con una bola acrílica ó de goma en el mango para que el paciente pueda sujetarlo con mayor facilidad.<sup>75</sup>

A continuación se mencionan los grupos de medicamentos más comúnmente utilizados por el paciente con AR y sus consideraciones odontológicas y orales:<sup>7</sup>

Fármaco	Consideraciones odontológicas y orales
Salicilatos	Hemorragia prolongada pero generalmente no significativa clínicamente.
Antiinflamatorios no esteroideos(derivados del ácido propiónico, paracetamol, oxicanos, derivados del ácido mefenámico, indanos, selectivos COX-2)	Hemorragia prolongada, pero no suele ser significativa clínicamente, úlceras orales y estomatitis.
Glucocorticoides(prednisona, prednisolona y metil prednisolona)	Supresión suprarrenal, enmascaramiento de infecciones orales y alteraciones de cicatrización.
Penicilamina	Aumento de infecciones, retraso en la cicatrización, hemorragia prolongada, úlceras orales.
Antipalúdicos(hidroxicloroquina, cloroquina)	Aumento de infecciones, retraso en la cicatrización, hemorragia prolongada, pigmentación intraoral.
Sulfasalazina	Aumento de infecciones, retraso en la cicatrización, hemorragia prolongada.
Inmunosupresores(azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato)	Aumento de infecciones, retraso en la cicatrización, hemorragia prolongada y estomatitis.
Sales de oro	Aumento de infecciones, retraso en la cicatrización, hemorragia prolongada, estomatitis y glositis.

## CONCLUSIONES

La Artritis Reumatoide es quizá la más conocida de las enfermedades reumáticas, sin embargo aún no se conoce con exactitud cual es su etiología, a la cual cada vez más poligenicidad, factores de riesgo y agentes detonadores se le asocian. Afecta no solo a las articulaciones, sino al paciente en general tanto física, funcional, estética, moral y socialmente.

No distingue entre raza, edad ó género teniendo una distribución mundial significativa, por lo que es objeto de numerosas e incansables investigaciones sobre todo en cuanto a su etiología y a su tratamiento.

Actualmente no existe tratamiento curativo para la AR, por lo que el objetivo ideal de los hasta hoy existentes es conseguir la remisión de la enfermedad, objetivo aún inalcanzable en la mayoría de los pacientes.

Como alternativa se aspira a obtener el mejor control posible de su actividad, disminuyendo la inflamación y el dolor, preservando la capacidad funcional del paciente y retrasando ó deteniendo la lesión articular. Además de disminuir la morbilidad y mortalidad de éstos.

Para tales objetivos actualmente se dispone de una gama de medicamentos cuya acción terapéutica va dirigida a contrarrestar ó al menos disminuir algunos de los procesos que exhiben clínicamente la enfermedad.

Estos incluyen a los antiinflamatorios no esteroides, a los glucocorticoides, y a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que forman parte del esquema terapéutico de base para la artritis reumatoide, utilizado actualmente.

Sin embargo la serie de efectos adversos asociados al uso de estos medicamentos requiere de una vigilancia cuidadosa y constante para evitar la toxicidad grave que pudiera amenazar la vida del paciente. Así pues se busca el control de la actividad de la AR arriesgando el estado de salud general del paciente.

El uso de los agentes biológicos, relativamente de reciente aparición, está reservado para aquellos pacientes en los que no se consigue el objetivo terapéutico con el esquema anterior; diversos estudios demuestran su efectividad, al igual que los riesgos asociados a su uso, principalmente el de desarrollar infecciones sobre todo tuberculosis, y otras alteraciones de importancia que también pondrían en riesgo la vida del paciente.

Especial atención se le ha puesto a las terapias hormonales, debido a que se ha observado mejoría clínica en pacientes embarazadas y en las que toman anticonceptivos orales a largo plazo; además de la exacerbación de la misma, posparto y en mujeres posmenopáusicas. La utilización actual de la terapia hormonal es un coadyuvante dentro del esquema terapéutico.

El objetivo terapéutico de la AR ha abarcado también el campo de la Medicina Alternativa de la cual actualmente se está abusando y que hasta ahora ha demostrado solo la mejoría sintomática del dolor y en algunas veces la inflamación, por lo que mucho se ha cuestionado su uso, agregándolo como un costo más para el paciente y sin resultados convincentes. La fitoterapia en particular es la que hasta ahora ha comprobado científicamente sus efectos terapéuticos.

Es importante mencionar que estos pacientes pueden llegar a tener repercusión psicológica por lo que se requerirá de atención especializada. Así pues el esquema terapéutico de la AR no solo es farmacológico, sino que

encierra un todo, en el que se incluye un programa de rehabilitación completo que incluya la educación del paciente, el ejercicio, el reposo, y la dieta, auxiliados de técnicas disponibles afines a estos.

El conocimiento de las repercusiones orales de la AR es crucial para el odontólogo, a fin de optimizar la atención dental para estos pacientes.

Para esto el examen clínico oral deberá ser minucioso y detallado identificando la enfermedad periodontal que es frecuente en estos pacientes, lesiones orales y de la mucosa, infecciones y xerostomía por lo regular asociadas a los medicamentos utilizados por estos pacientes.

La afectación de la articulación témporomandibular que es también frecuente en estos pacientes puede ser identificada auxiliándose de radiografías simples panorámicas y/o laterales. Además de los síntomas referidos por el paciente y los signos clínicos observados. Identificar esta afectación podría parecer un método apto para proteger al paciente y realizar el tratamiento oportuno de la disfunción de ésta.

El impacto económico que implica esta enfermedad es alto, y consta principalmente de los medicamentos utilizados para el tratamiento, así como el control-eficacia radiográfico y con pruebas de laboratorio de éstos. Se dice que en México una persona con esta enfermedad y ganando el salario mínimo no podría solventar el gasto que esta enfermedad implica. Por lo que se sugiere el acceso a la atención medica institucional.

Así entonces con esta revisión se cumple con el objetivo de ampliar los conocimientos sobre esta enfermedad. El contacto profesional con estos pacientes será quizás frecuente, por lo que lo revisado en el presente trabajo se espera, ayude en la práctica clínica al Cirujano Dentista.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Palacios Boix Alberto *Artritis y Reumatismo*.  
Actualidades en medicina Interna Num. 4 2-18
- 2.- Braunwald Eugene, Fauci Anthony S., et al.  
Harrison Principios de Medicina Interna. 15ª edición, México  
Editorial MacGraw-Hill Interamericana; 2002. Pp. 2255-2265 y 2316
- 3.- Rodes Teixidor Juan. *Medicina Interna*.  
Barcelona España: Editorial Masson; 1997. Tomo II Pp. 3173-3181
4. - Firestein Gary S. *Envolving concepts of rheumatoid arthritis*.  
Nature. 2003; 423:356-361
- 5.- Llanos M. Carolina, et al. *Papel de los polimorfismos -238 y -308 del promotor del factor de Necrosis tumoral alfa en la patogenia y respuesta al tratamiento anti-factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide*.  
Rev Med Chile 2005; 133:1089-1095.
- 6.- Carreño Pérez L. y López Longo F. J. *Rituximab en artritis reumatoide*.  
Rev Esp Reumatol. 2004; 31 (4):205-209
- 7.- Biblioteca de Consulta Microsoft ® Encarta ® 2005.
- 8.- Jan Colman, Klaus-Heinrich Rohm. *Bioquímica texto y atlas*. 3ª edición.  
Madrid España: Editorial Médica Panamericana; 2004 Pp.294-301
- 9.- Roitt Iván M., Debes Peter J. *Inmunología fundamentos*. 10ª edición.  
Buenos Aires Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003.  
Pp.453-481 y 491-496
- 10.- Kumar V, Cotran R, Robbins S., *Patología Humana*. 6ª edición  
México: Editorial McGraw- Hill; 1999. Pp.27-49
- 11.- Kamina Pierr. *Anatomía general*. 2ª edición.  
Madrid España: Editorial Médica Panamericana 1997.
- 12.- Fuentes Santoyo Rogelio, De Lara Galindo Salvador.  
*Corpus Anatomía Humana General*. 1era edición.  
México: Editorial Trillas; 1997. Vol. 1 Pp.133-143

- 13.- Ramzi S. Cotran M.D , Kumar V. et al. Patología Estructural y Funcional. 6<sup>ta</sup> edición Editorial MacGraw-Hill Interamericana; 2000. Pp. 54-93.
- 14.- [html.rincondelvago.com/articulaciones\\_1.html](http://html.rincondelvago.com/articulaciones_1.html)
- 15.- [http://es.wikipedia.org/wiki/Art%C3%ADculo\\_articular](http://es.wikipedia.org/wiki/Art%C3%ADculo_articular)
- 16.- Geneser Finn. Histología sobre bases moleculares. 3<sup>era</sup> edición Madrid España; 2003. Pp. 292-296
- 17.- [www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/temas\\_nuevos\\_pdf/tema01.pdf](http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/temas_nuevos_pdf/tema01.pdf) -
- 18.- [www.med.uchile.cl/sitios\\_int/atlas/index.html](http://www.med.uchile.cl/sitios_int/atlas/index.html)
- 19- Marrow John, Nelson Lee, et al. Autoimmune Rheumatic Disease. 2<sup>da</sup> edición. Oxford University Press. 1999. Pp. 1986,1987
- 20.- Martínez-Elizondo Pindaro Introducción a la Reumatología. 3<sup>era</sup> edición. México: Fondo Editorial CMR; 2003. Pp.131-189
- 21.- Westa Sterling G. Secretos de la reumatología. 1<sup>era</sup> edición México: Edit. McGraw-Hill Interamericana; 1998. Pp. 113-123 y 601-607
- 22.- Rivera Tapia J. A. *Diagnostico molecular de Micoplasma fermentans en pacientes con artritis.* Gac Méd Méx 2003; 139 (1):85,86
- 23.- Costenbader Karen H. *Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link.* Arthritis Research and Therapy 2006; 8:204
- 24.- Villareal Cheryl. *Persistent Chlamydiae and chronic arthritis.* Arthritis Research and Therapy 2002; 4 (1):5-9
- 25.- Klareskog Lars. *A New Model for an Etiology of Rheumatoid Arthritis.* Arthritis and Rheumatism. 2006; 54 (1):38-46
- 26.- Da Sylva Tanya R. *Somatic mutations in the mitochondria of rheumatoid arthritis synoviocytes* Arthritis Research and Therapy 2005; 7:R844-R851
- 27.- Ogrendick M. *Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis.* Med Gen Med 2005; 7(2):2
- 28.- Rosenstein ED. *Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis.* Inflammation 2004; 28(6):311-318.

- 29.- Uribe Esquive Misael. Tratado de Medicina Interna I. 2da edición 1995. Edit Médica Panamericana. Pp. 730-739
- 30.- Soroosh Soosan G. *The differences between manifestations of rheumatoid arthritis in men and women.* APLAR Journal of Rheumatology 2005; 8:203-206
- 31.- Miranda Carus Maria E. *Papel patogénico de las interacciones entre linfocitos B y sinoviocitos tipo fibroblasto en la artritis reumatoide.* Semen Fund Esp Reumatol. 2006; 7:84-90
- 32.- González Álvaro Isidoro. *Variabilidad en el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide.* Med Clin (Barc) 2002;188(20):771-776
- 33.- Mulero Mendoza J. *Tratamiento de la artritis reumatoide.* Rev Clin Esp 2004; 204(5):273-282.
- 34.- Rodríguez-Valverde V. et al. *Segunda Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Terapia Biológica en la Artritis Reumatoide.* Rev Esp Reumatol 2004; 31(6):394-401.
- 35.- Kurth T. et al. *Aspirin, NSAIDs, and COX-2 inhibitors in cardiovascular disease: possible interactions and implications for treatment of rheumatoid arthritis.* Curr Rheumatol Rep 2004; 6(5):351-356.
- 36.- Wolfe F. et al. *Longer use of COX-2 specific inhibitors compared to nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a longitudinal study of 3639 patients in community practice.* J Rheumatol 2004; 31 (2):355-358.
- 37.- Singh G. et al. *Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study.* Arch Intern Med 1996; 156 (14):1530-1536.
- 38.- Vallano Antonio et al. *Beneficios y riesgos de los antiinflamatorios no esteroides inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.* Med Clin (Barc). 2002; 119(11):429-434.
- 39.- Maino Marta et al. *Effects of chronic therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric permeability of sucrose. A study on 71 patients with rheumatoid arthritis.* World J.Gastroenterol 2006; 12 (31):5017-5020.

- 40.- Mirshafiey A. et al. *Treatment of Experimental Arthritis with M2000, a Novel Designed Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug*. Scandinavian Journal of Immunology 2005; 61:435-441.
- 41.- Huerta Yañez Guillermo F. *El uso de glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide*. Rev Mex Reumat 2003; 18 (5):329-331.
- 42.- [kinesio.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia\\_ori/clas4to/11\\_glucocortic\\_04](http://kinesio.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia_ori/clas4to/11_glucocortic_04)
- 43.- Gotzsche PC et al. *Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis*. Cochrane Database Syst Rev; 2004 (3): CD 000189.
- 44.- Ory P. A. *Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis. 2003; 62:597-604
- 45.- [www.ultrasonografia.cl/us83/FREZ04](http://www.ultrasonografia.cl/us83/FREZ04)
- 46.- Jiménez Palop Mercedes. *Antipalúdicos; actualización de su uso en enfermedades reumáticas*. Reumatol Clin. 2006; 2(4):190-201
- 47.- [scielo.sld.cu/img/revistas/est/v39n2/f039202.jpg](http://scielo.sld.cu/img/revistas/est/v39n2/f039202.jpg)
- 48.- Puolokka K. *Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial*. Arthritis Rheum 2004; 50:55-62
- 49.- Abud-Mendoza Carlos. *Metotrexato*. Rev Mex Reumat 2003; 18 (3): 199-204.
- 50.- Johnston Andrew et al. *The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules*. Clinical Immunology 2005; 114:154-163.
- 51.- Prodanowich Srdjan et al. *Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis*. J. American Academy Dermatology 2005; 52 (2):262-267
- 52.- Dent H. et al. *Artritis Reumatoide agresiva bajo tratamiento a largo plazo con metotrexato y dosis bajas de prednisona. Asociación con osteoporosis*. Rev Mex Reumatol 2000; 15:89-C138.
- 53.- Gutiérrez-Ureña Sergio R. et al. *Leflunomida (ARAVA®) en artritis reumatoide*. Rev Mex Reumatol 2003; 18 (3):177-188

- 54.- Monteagudo Sáez Indalecio et al. *Leflunomida, un fármaco inmunomodulador para diversas enfermedades*. Rev Esp Reumatol Suplementos 2002; 1 (1):72-76.
- 55.-Valverde García José. *Tratamiento con metotrexato y leflunomida en los enfermos afectados de artritis reumatoide con respuesta insuficiente al metotrexato en monoterapia*. Rev Esp Reumatol Suplementos 2002; 1 (1):51-53.
- 56.- María Gamez. *Tromboembolismo por Rofecoxib*. OFFARM 2004; 23 (1):140.
- 57.- Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Colegio Mexicano de Reumatología. *Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos*. Reumatol Clin. 2006; 2 (2):78-89.
- 58.- Álvarez Nemegyei José. *Etanercept en artritis reumatoide*. Rev Mex Reumatol. 2003; 18 (4):269-271.
- 59.- García Juan M. *Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral*. Revisión de conjunto. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23 (9):551-559.
- 60.- Voulgari Paraskevi V. et al. *Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis : an observational study*. The American Journal of Medicine. 2005; 118:515-520.
- 61.- Ruano Camps R. et al. *Infliximab en artritis reumatoide. Utilización en un hospital de tercer nivel*. Farm Hosp. 2005; 29 (2):113-118.
- 62.- Ruíz Benito. *Humira® : terapia biológica humana*. Rev Esp Reumatol. 2004; 31 (4):190-193.
- 63.- Furst Daniel E. *Anakinra: Review of Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Clinical Therapeutics. 2004; 26 (12):1960-1972.
- 64.- Fleischmann R. M. et al. *Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis. 2006; 65:1006-1012.
- 65.- Carreño Pérez L. et al. *Rituximab en la artritis reumatoide*. Rev Esp Reumatol 2004; 31(4):205-209

- 66.- De Vita S. et al. *Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. Evidence for a pathogenic role of B cells.* Arthritis Rheum 2002; 46:2029-2033.
- 67.- Emery P. et al. *Sustained efficacy at 48 weeks after single treatment course of rituximab in patients with rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 2003; 48 (Suppl):S 439.
- 68.- Kremer Joel M. et al. *Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T- cell Activation with Fusion Protein CTLA4-Ig.* NENGL J. MED. 2003; 349 (20):1907-1915.
- 69.- Amezcua-Guerra Luis M. *Efectos adversos de los agentes biológicos en Arthritis Reumatoide.* Rev Mex Reumat. 2004; 19 (3):201-209.
- 70.- Wolfe Frederick, et al. *Lymphoma in rheumatoid arthritis. The effect of Methotrexate and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in 18572 Patients* Arthritis and Rheumatism. 2004; 50 (6):1740-1751.
- 71.- Jara-Quezada L. et al. *Tratamiento hormonal de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias.* Reumatol Clin 2005; 1 suplemento 2: 59-69.
- 72.- Pérez-Aguinaga María, et al. *Niveles séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona en pacientes con artritis reumatoide.* Rev Mex Reumat 2004; 19 (5):315-319.
- 73.- Drossaers-Bakker KW. et al. *Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis. 2002; 61:405-408.
- 74.- Katz Patricia P. *Childbearing Decisions and Family Size Among Women With Rheumatoid Arthritis.* Arthritis and Rheumatism 2006;55 (2):217-223
- 75.- Little James W. et al. *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento medico.* 5<sup>ta</sup> edición. Editorial Harcourt, Madrid España.
- 76.- Moen K. et al. *Salivary gland and temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: relation to disease activity.* Oral Diseases. 2005; II:27-34.
- 77.- Miia J. L. et al. *Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in pacientes with various rheumatic diseases. A case-control study.* OOOOE 2005; 99:455-463.

- 78.- Gleissner et al. *Temporomandibular function in patients with longstanding rheumatoid arthritis-1. Role of periodontal status and prosthetic care- a clinical study.* Eur J Med Res 2003; 8 (3):98-108.
- 79.-Ribeiro J. et al. *Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.* J Clin Periodontol 2005; 32:412-416.
- 80.- Zhang Dz. et al. *Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis.* Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2005; 23(6): 498-501
- 81.- Helenius L.M. et al. *Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases.* Acta odontol Scand. 2005; 63 (5)284-293.
- 82.- Farah Cs. et al. *Distinct roles for interleukin-12p40 and tumor necrosis factor in resistance to oral candidiasis defined by gene-targeting.* Oral Microbiology and Immunology. 2006; 21:252-255.
- 83.- Katantzis A. *Oral effects of low-dose methotrexate treatment.* OOOOE 2005; 100 (1):52-62.
- 84.- Rodríguez Hernández Jorge Felix. *Artritis reumatoide. Aplicación de la terapia no convencional en Cuba.* Revista Cubana de Reumatología. 2002; 4 (1):71-76.
- 85.- Arshad Anwar, et al. *Mortality in rheumatoid arthritis: time to take it seriously.* APLAR Journal of Rheumatology. 2005; 8:154-158.
- 86.- Domínguez A. *Costos asociados a la artritis reumatoide.* Economía de la salud ReEs:212-217.
- 87.- Min-Jong Kim. *Methanol extract of Dioscoreae Rhizoma inhibits pro-inflammatory cytokines and mediators in the synoviocytes of rheumatoid arthritis.* International Immunofarmacology. 2004; 4:1489-1497.
- 88.- Tránsito López Luengo. *Plantas medicinales antiinflamatorias utilizadas en el tratamiento del reumatismo.* OFFARM. 2003; 22 (6):118-122.
- 89.- [www.encolombia.com/medicina/reumatología/reuma840/rehabilitacion](http://www.encolombia.com/medicina/reumatología/reuma840/rehabilitacion)
- 90.- Rubio-Terrés C. et al. *Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato.* Rev Esp Reumatol. 2003; 30 (1):4-11.
- 91.- [medicine.ucsd.edu/.../upper-hand-boutonniere.jpg](http://medicine.ucsd.edu/.../upper-hand-boutonniere.jpg)

- 92.- [medicine.ucsd.edu/.../upper-hand-boutonniere.jpg](http://medicine.ucsd.edu/.../upper-hand-boutonniere.jpg)
- 93.- [www.podoclinic.com/martillo.jpg](http://www.podoclinic.com/martillo.jpg)
- 94.- Forbes, Douglas C. Atlas en color y texto de medicina interna. Madrid-España: Editorial Mosby división D. Times Mirror de España S.A. 1994.
- 95.- [www.biomon.dk/BioM/60assays/images/antiTNFb.jpg](http://www.biomon.dk/BioM/60assays/images/antiTNFb.jpg)
- 96.- [www.revmatiker.no](http://www.revmatiker.no)
- 97.- [www.reumatologiahvh.org/galeria/img/561.jpg](http://www.reumatologiahvh.org/galeria/img/561.jpg)
- 98.- [www.merck.de/.../PB/show/1412910\\_l4/image10.gif](http://www.merck.de/.../PB/show/1412910_l4/image10.gif)
- 99.- [www.gentrend.cz/images/periodontitis.jpg](http://www.gentrend.cz/images/periodontitis.jpg)
- 100.- [www.infocompu.com/.../images/candidiasis\\_vih.jpg](http://www.infocompu.com/.../images/candidiasis_vih.jpg)