



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**ELEVACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE
PROLACTINA CORRELACIONADO CON EL
GRADO DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE**

PRESENTA

**DRA. LAURA GERALDINE BORDENAVE
GAMARRA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA**



**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA
ASESOR DE TESIS**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2017



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.

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA
Dr. José Manuel Conde Mercado

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA
Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

ASESOR DE TESIS
Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS
HJM2430/14-R

DEDICATORIA

A mi esposo Luis María por tanta paciencia, amor, compañerismo y apoyo que me ha dado en cada momento, por ser mi ejemplo e impulsarme a seguir adelante y mejor cada día.

A mis padres Isabel y José María, a quienes debo todo lo que soy, gracias por transmitirme tanto amor y cariño a pesar de la distancia, y por inculcarme a tener perseverancia y fe en todo momento.

A mis hermanos José Carlos y José Samuel, por todo el cariño y afecto que me han demostrado siempre.

A mi querido abuelo José, que desde el cielo me ha iluminado en todo momento.

A mi abuela Ana por todas sus enseñanzas y cariño.

A mi Paraguay, tierra querida, donde guardo los recuerdos más bonitos de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre celestial Dios, por ser el pilar de mi vida, por concederme la sabiduría, fortaleza e inteligencia en esta etapa de formación académica y profesional.

A mis maestros Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, Dra. Lizbeth Becerril Mendoza, Dra. Anna Sofía Vargas Avilés, por la excelencia académica y humana, el apoyo y cariño que me han transmitido desde el inicio a lo largo de estos dos años de residencia.

Al Hospital Juárez de México, mi segundo hogar, por abrirme las puertas de esta prestigiosa institución donde he adquirido conocimientos, valores y nuevas amistades.

A mis suegros Luis María y María Verónica, por tanto cariño y apoyo incondicional.

A mis amigos mexicanos y paraguayos, en especial a Dolly Marlene Blanco y Laura González por todo el apoyo y la amistad incondicional.

A la Secretaría de Relaciones Exteriores de México, mediante el apoyo económico que me han brindado he podido culminar satisfactoriamente este curso tan anhelado.

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCION.....	2
3. ANTECEDENTES.....	3
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
5. JUSTIFICACION.....	29
6. HIPOTESIS.....	30
7. OBJETIVOS.....	31
8. METODOLOGIA.....	32
9. RESULTADOS.....	36
10. DISCUSION.....	40
11. CONCLUSIONES.....	41
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	42

I. RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad inflamatoria crónica y sistémica más común y prevalente en mujeres, con una relación 6:1. La prolactina (PRL), es una hormona que se ha observado en el líquido sinovial y en el suero de pacientes con AR, así como en otras enfermedades autoinmunes, correlacionado con la actividad de la enfermedad. La evaluación de la AR comprende distintos aspectos como la actividad de la enfermedad, el nivel de los reactantes de fase aguda, la capacidad funcional, el compromiso radiológico y la calidad de vida. La ultrasonografía (US) se ha transformado en los últimos años en una herramienta común en reumatología, útil, válida y confiable para evaluar la actividad inflamatoria articular en la AR.

Objetivo: Evaluar la asociación entre los niveles séricos de prolactina y la actividad de la artritis reumatoide.

Metodología: Se incluyeron un total de 23 pacientes con diagnóstico de AR, acorde a los criterios ACR/EULAR 2010, atendidos en el servicio de reumatología del HJM, se realizaron cálculo de actividad de la enfermedad por medio de la escala DAS28-PCR y por ultrasonido musculoesquelético, así como medición de niveles séricos de prolactina en laboratorio central del HJM.

Resultados: El 100% de los pacientes con AR fueron del sexo femenino, con una media de edad general de 45 años. El 22% de los pacientes desarrollaron actividad severa medida por la escala DAS28-PCR y el 78% restante desarrollaron actividad moderada. Los niveles séricos de PRL se reportaron normales, con una media de 3.46. El DAS28-PCR presentó una correlación moderada positiva con la prolactina con una p de 0.10. No hubo una correlación significativa entre el US DP con la PRL siendo la p de 0.954.

Conclusiones: Es relevante realizar la correlación entre niveles séricos de PRL y la actividad de la AR mediante la escala DAS28-PCR y por US musculoesquelético en pacientes mexicanos, con el fin de normar conductas terapéuticas futuras que beneficiarían a los pacientes con AR. En el presente estudio se ha visto una correlación moderada positiva de la prolactina con la actividad de la enfermedad, a pesar que los niveles séricos de PRL reportados fueron normales.

II. INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica que afecta al 1.6% de los adultos mexicanos y es más prevalente en mujeres, con una relación de 6:1. Si no se diagnostica de manera temprana ni se trata de manera oportuna puede llevar a la discapacidad, la disminución de la calidad y esperanza de vida, produciendo elevados costos para el paciente, los familiares y la sociedad.

Varias hormonas, como la prolactina (PRL), se han observado en el líquido sinovial de los pacientes con AR y se han detectado niveles séricos elevados de PRL en varias enfermedades autoinmunes reumáticas como lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, esclerosis sistémica, entre otras, correlacionado con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, en el caso de la AR los resultados de niveles séricos de PRL han sido inconsistentes, encontrándose que son variables.

La evaluación de la AR comprende distintos aspectos como la actividad de la enfermedad, el nivel de los reactantes de fase aguda, la capacidad funcional, el compromiso radiológico y la calidad de vida. La ultrasonografía se ha transformado en los últimos años en una herramienta común en reumatología, útil, válida y confiable para evaluar la actividad inflamatoria articular en la AR.

El propósito de este estudio fue determinar los niveles séricos de PRL en pacientes con AR correlacionando su posible asociación con la actividad de la enfermedad, a través de la escala de actividad DAS28-PCR, y el ultrasonido musculoesquelético.

III. GENERALIDADES

1. Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica y sistémica, de etiología desconocida, su principal órgano blanco es la membrana sinovial; se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica con particular compromiso de las pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución, generando daño estructural progresivo con consecuente deformidad articular y discapacidad.¹

2. Epidemiología

Varios estudios de prevalencia e incidencia de AR se han reportado en las últimas décadas, lo que sugiere una variación geográfica considerable de la aparición de la enfermedad entre las diferentes poblaciones.⁴

Afecta al 0.2 al 2% de la población mundial, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva en la sociedad, la edad de inicio es a los 40 ± 10 años (25-50 años, aunque puede iniciar a cualquier edad).⁴ En México, se estima que la AR tiene una prevalencia del 1.6%.^{14,21}

La mayor incidencia de AR ocurre en mujeres (proporción 3:1), la cual ha generado mucho interés acerca de la influencia hormonal sobre el riesgo de la enfermedad. Esta diferencia entre sexos disminuye a edades más avanzadas. La mayoría de estudios de prevalencia ocurre en el norte de Europa y áreas de América del Norte que estiman una prevalencia de 0.5-1.1%. Los estudios realizados en los países del sur de Europa reportan una prevalencia de 0.3-0.7%. Estudios de los países en desarrollo también informan relativamente una menor prevalencia de la enfermedad (entre 0.1% y 0.5%). Una mayor prevalencia se ha reportado en algunos nativos americanos, y una muy baja frecuencia de AR en algunas zonas rurales de África. Las tasas de incidencia anual de AR varían entre 20 y 50 casos por cada 100.000 habitantes en países del norte de América y de Europa del norte. Hay muy pocos estudios de países europeos del sur que indican una ocurrencia relativamente menor de la enfermedad.⁴

3. Etiología

Existe un consenso general de que la AR es una enfermedad multifactorial, que resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales y hormonales que contribuyen a su presencia y expresión. Varios factores ambientales han sido sospechosos y estudiados como posiblemente relacionadas con un mayor riesgo de AR, así como a un peor pronóstico o mejoría de la enfermedad. Sin embargo, el impacto de la mayoría de estos factores en el riesgo de desarrollo de AR y la expresión de la enfermedad sigue siendo aún incierto.⁴

3.1 Factores genéticos

Hay evidencia de que la aparición y severidad de la AR están relacionados con factores genéticos. Estudios de familias y gemelos ofrecen una fuerte sugerencia de que el riesgo de la enfermedad entre familiares de individuos afectados se ve influenciada por factores genéticos compartidos. Los estudios llevados a cabo en pacientes caucásicos con la enfermedad establecida y avanzada indicaban una asociación de AR con alelos que codifican un epítotope compartido Q (llamado epítotope reumatoide). Estos estudios también sugieren una asociación significativa del epítotope reumatoide con la gravedad de la enfermedad y el desenlace. El papel de otros genes también se han estudiado y varias asociaciones se han descrito. Algunos estudios indican una asociación entre ciertos alelos del factor de necrosis tumoral alfa y la aparición y gravedad de AR, pero otros no pudieron confirmar estas asociaciones. Un número de especificidades DR se han reportado por ser factores portectores de AR. Las variaciones significativas observadas en la incidencia y prevalencia de la AR entre las diferentes poblaciones o grupos étnicos podría ser en parte explicado por la variación genética en la región HLA, y la variación en la prevalencia de epítotope compartido en diferentes poblaciones. ^{4,9}

3.2 Tabaquismo

Es probable que el tabaquismo influya tanto en el riesgo del desarrollo de AR como en el curso de la enfermedad. El aumento del riesgo de AR asociado con el tabaquismo se ha sugerido en estudios transversales como longitudinales. La asociación parece ser dosis dependiente, y es más claro para los fumadores con alto índice tabáquico. La gravedad y la evolución de la AR parece ser influenciada también por el tabaquismo, aunque no está claro qué características clínicas de la enfermedad están relacionados con el hábito de fumar. Un mayor riesgo de enfermedad seropositivo está relacionada con el hábito de fumar. ^{4,9}

3.3 Factores socioeconómicos

Los factores socioeconómicos parecen influir en el curso y desenlace de la AR en lugar de ser factor de riesgo para desarrollarla. La ocupación, el nivel educativo, el estado civil y el grupo social se han estudiado como posibles predictores de gravedad de la enfermedad y el desenlace. Sin embargo, los datos disponibles sugieren una asociación del estado socioeconómico adverso con un peor pronóstico de la enfermedad. ^{4,9}

3.4 Agentes infecciosos

Se ha sugerido una posible participación de agentes infecciosos en la aparición de la AR y estudiado durante décadas. Es posible que éstos agentes podrían desencadenar el desarrollo de la enfermedad en un huésped genéticamente susceptible. Varios agentes infecciosos han sido implicados en la etiología de la enfermedad, pero no hay evidencia epidemiológica de que los

agentes puedan explicar una fracción considerable de casos de AR. Se incluyen a los parvovirus, virus de la rubéola, virus de Epstein-Barr, borrelia burgdorferi, y otros. Aumento de los títulos de anticuerpos entre los pacientes con AR y los síndromes clínicos similares a AR inducida por algunos de estos agentes han sido reportado. Sin embargo, el papel de los agentes infecciosos en la ocurrencia de la enfermedad sigue siendo poco clara. ^{4,9}

3.5 Factores hormonales

La mayor incidencia de AR en mujeres sugiere un posible papel de los factores hormonales en la susceptibilidad de la enfermedad. Además, se sabe que los estrógenos tienen un efecto estimulante sobre el sistema inmunológico. Los estudios epidemiológicos trataron de investigar esta asociación mediante el estudio del posible papel protector del embarazo, el uso de anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal después de la menopausia. El embarazo se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar AR. Sin embargo, es difícil de aclarar si esta asociación refleja algún efecto protector del embarazo o un mayor riesgo de infertilidad antes el desarrollo de AR. También hay pruebas de que el embarazo se asocia con la remisión de la enfermedad en los pacientes con AR. Este efecto se revierte en el período post-parto. ^{4,9}

4. Patogenia

La inflamación y la destrucción articular características de la AR, son procesos complejos multicelulares, en los cuales se pueden distinguir tres fases más o menos distintivas y muchas veces yuxtapuestas. La primera es una fase de inducción que precede las manifestaciones clínicas. En esta fase, se plantea que causas ambientales, como el tabaquismo, microorganismos o stress actúan sobre un individuo que tiene predisposición genética para iniciar un fenómeno de autoinmunidad, con la aparición de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) o los anticuerpos anti péptidos citrulinados. Se ha descrito que el tabaco se asocia con la presencia de péptidos citrulinados en los lavados bronco alveolares y si bien estos péptidos se pueden ver en diversas enfermedades inflamatorias, solo en la AR se han descrito anticuerpos contra ellos. Estos autoanticuerpos pueden aparecer años antes de la presentación clínica de la enfermedad. No se conocen los mecanismos por los cuales la tolerancia inmunológica de los linfocitos T y B se rompe y aparecen estos autoanticuerpos. Pareciera existir una alteración sistémica de la regulación inmune, posiblemente una aberrante selección tímica o fallida tolerancia periférica. En este ambiente propicio a la autoinmunidad, otros factores, biomecánicos, infecciosos, microvasculares o neurológicos, precipitan la segunda fase, inflamatoria articular de la enfermedad. En la membrana sinovial, habitualmente hipocelular, se observa la proliferación de la íntima (sinoviocitos), de fibroblasto-símiles y la infiltración subíntima de macrófagos, linfocitos T, B, células plasmáticas, células cebadas y linfocitos NK. Es posible que citocinas secretadas por macrófagos y sinoviocitos-fibroblasto símiles, como el

factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la IL-1 sean cruciales en la activación del endotelio el que expresa moléculas de adhesión lo que permite la entrada de linfocitos a la sinovial. La destrucción tisular lleva a la aparición de neoantígenos, como el colágeno tipo II, constituyente principal del cartílago articular, lo que contribuye a la cronicidad de la inflamación. La enorme infiltración de linfocitos de la sinovial, podría corresponder al reclutamiento celular estimulado por la aparición de nuevos antígenos, lo que explicaría las dificultades en encontrar expansión oligoclonal de los linfocitos T, ya que habría muchos antígenos estimulando la proliferación de ellos. La membrana sinovial inflamada, se diferencia en la zona de unión con el cartílago y el hueso, en un tejido de granulación particular denominado pannus, que es el que va a erosionar el hueso y cartílago en la tercera fase de destrucción articular. La persistencia de la inflamación crónica destructiva aumenta las co-morbilidades como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. ^{9,16}

Desde un punto de vista funcional, hay dos fenómenos patológicos relevantes en la patogenia de esta enfermedad. Uno es la infiltración celular por linfocitos T CD4 (principalmente Th1) y el otro es la aparición de autoanticuerpos. La descripción de la asociación del antígeno de histocompatibilidad de clase II, HLA DR4, con la susceptibilidad para desarrollar AR, fue muy importante desde un punto de vista conceptual, que puso al linfocito T (que son los que se activan con los HLA de clase II) en el centro de la patogenia de la enfermedad. La disección molecular de esta asociación, permitió establecer que lo relevante no era toda la molécula HLA sino una casete de 5 aminoácidos, QK/RRRA, localizados en la tercera porción hipervariable de la cadena β del HLA de clase II, que podía encontrarse en otras moléculas de HLA y no sólo en los que eran DR4. Esto se llamó la hipótesis del epítipo compartido (EC), que resaltaba el hecho de la asociación con esa casete de aminoácidos que podía ser compartido por varias moléculas HLA. En pacientes con AR, de origen caucásico del norte de Europa, la asociación de la AR con el EC es fuerte (AR 83% versus sanos 46%). Observaciones en estas poblaciones sugieren que los alelos HLA-DRB1 que portan el EC aumentan el riesgo de que la AR progrese a formas de más destrucción articular o a formas con manifestaciones extraarticulares de la AR o ambas. Este riesgo posee un efecto de dosis de los genes. En enfermos chilenos con AR, la asociación de la AR con el EC es débil (AR 54% versus sanos 30%). El mecanismo por el cual se relaciona el HLA con la AR no ha sido aclarado y no se ha identificado algún péptido artritogénico que se presente a los linfocitos T. ^{9,16,24}

A fines de los años ochenta se observó que las citocinas propias de esta variedad de linfocitos CD4 Th1, se encontraba presente en la sinovial reumatoide, pero en mucho menor cantidad que la que se esperaría en un fenómeno autoinmune tan intenso como es la sinovitis reumatoide; en cambio, había gran cantidad de citocinas propias de macrófagos, sinoviocitos y células dendríticas, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y se planteó que lo fundamental era la activación celular de estas estirpes celulares y no de los linfocitos T.

Recientemente sin embargo, se identificó otra población de linfocitos T que producen una citocina pro inflamatoria potente, la IL-17, al mismo tiempo que se destacaba la relevancia del contacto célula a célula en la activación del sistema inmune, volviendo el linfocito T al centro de la patogenia de esta sinovitis, pero esta vez una población de linfocitos T cooperadores, los Th17, como los fundamentales en la patogenia de la enfermedad, en un sistema complejo de interacciones entre la inmunidad innata, representada por sinoviocitos y macrófagos y la inmunidad adquirida, representada por los linfocitos T. ^{9,16}

Por otro lado, la detección de autoanticuerpos en la década de los cincuenta, como el FR, ha hecho plantear otra vía de desarrollo de la inflamación mediada por anticuerpos. El FR es una inmunoglobulina IgM que actúa como anticuerpo dirigido contra la porción Fc de la IgG. Alrededor del 80% de los enfermos con AR tienen este autoanticuerpo circulante. Se ha planteado que el FR forma complejos inmunes (CI) los que se depositan en el cartílago y son fagocitados especialmente por polimorfonucleares, liberando enzimas proteolíticas, que determinan el daño del cartílago articular. ^{9,16}

Otro autoanticuerpo que podría tener relevancia en la patogenia es el dirigido contra péptidos citrulinados, aunque aún no se tiene claridad sobre cuál sería el mecanismo de daño, postulándose que también podría ser a través de la formación de CI. Lo más probable es que tanto los mecanismos celulares como los humorales tengan un papel activo en la inflamación y daño articular, lo que está guiado por potentes citocinas pro inflamatorias, que sobrepasan los mecanismos moduladores habituales. ^{9,16}

La inflamación crónica lleva a la erosión ósea, por un mecanismo recientemente descrito. La destrucción del hueso es mediada por osteoclastos, que se diferencian a partir de precursores hematopoyéticos, en un proceso dirigido por citocinas. Las citocinas esenciales en este proceso son el “ligando del receptor activador del factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$ ” que se abrevia RANKL y el “factor estimulador de colonias de macrófagos”, el M-CSF. Ambas son indispensables para la diferenciación de los osteoclastos y la ausencia de cualquiera de ellas, bloquea este proceso. ^{9,16}

M-CSF se expresa en células sinoviales y en menor grado por linfocitos T. El TNF α induce la expresión de esta citocina la que se une a su receptor en los monocitos iniciando su diferenciación a osteoclasto. Esta interacción es insuficiente para la diferenciación final de los monocitos. RANKL es expresado por células sinoviales y por linfocitos T sinoviales activados. Su expresión es regulada por citocinas como el TNF α , IL-1, IL-6, IL-17. Al unirse a su receptor RANK en los monocitos, se induce la diferenciación final hacia osteoclastos y se activan sus mecanismos de reabsorción ósea. Su función es modulada por otra citocina, la osteoprotegerina (OPG), que es un receptor soluble, producido por células sinoviales, que actúa como señal, bloqueando la interacción RANKL-RANK. En la AR hay un desbalance en la relación

RANKL/OPG favoreciendo la pérdida de hueso. Es interesante señalar que en modelos animales de artritis, la sobre expresión experimental de OPG, impide totalmente la reabsorción ósea, sin que se modifique la inflamación. Los fibroblastos sinoviales parecen ser los grandes integradores del cúmulo de señales que llevan al daño articular. Son activados por TNF α e IL-1 y a su vez producen TNF α , IL-1 e IL-6 que llevan a la secreción de metaloproteinasas, agreganasas y catepsinas, enzimas fundamentales en la degradación del cartílago articular. Además, los fibroblastos sinoviales producen factores de crecimiento vascular y promueven la angiogénesis. Esto es especialmente relevante en las etapas iniciales de la inflamación sinovial, ya que la neovascularización es fundamental para mantener y desarrollar la hiperplasia sinovial característica de esta enfermedad.^{9,16,24}

4. Manifestaciones Clínicas

Aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes con AR presentan un curso monocíclico o autolimitado, el resto de los pacientes presentan patrones de curso policíclico con exacerbaciones y remisiones parciales o completas o de curso rápidamente progresivo, que de no limitarse causan daño articular irreversible, limitación funcional y discapacidad así como disminución en la calidad de vida de los pacientes. Inicialmente se presenta como enfermedad poliarticular con un inicio gradual, pero en algunos pacientes se puede presentar como enfermedad monoarticular. Los síntomas sistémicos también pueden estar presentes en estos pacientes; en hasta un tercio de ellos, el inicio agudo de la poliartritis está asociado con mialgias, fatiga, fiebre baja, pérdida de peso y depresión. Con menos frecuencia, las manifestaciones extraarticulares, tales como nódulos o episcleritis también pueden estar presentes.⁹

La AR de inicio reciente se debe sospechar en el paciente con signos y síntomas de la menos 6 semanas de duración y de menos de 12 meses de evolución, que incluya 3 o más articulaciones inflamadas, artritis en manos (interfalángicas (IFP), metacarpofalángicas (MCF), carpos), rigidez articular matutina de 30 minutos o más, dolor a la compresión de articulaciones MTF y metatarsofalángicas, con afección simétrica.¹⁸

Presentación clínica típica: en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes la aparición de la enfermedad suele ser de inicio insidioso, siendo los síntomas predominantes el dolor, la rigidez (especialmente la rigidez matutina), e inflamación de muchas articulaciones. La afectación articular es clásicamente simétrica, comprometiendo las pequeñas articulaciones de las manos y los pies (las MTF, interfalángicas proximales, articulaciones IFP de los pulgares, las muñecas y las articulaciones metatarsofalángicas de los dedos de los pies) suelen ser las primeras en ser afectadas. Las articulaciones IF distales de los dedos están a salvo clásicamente en la AR. Los hombros y los codos se ven afectados con menor frecuencia al inicio, y las caderas son raramente involucrados.^{9,17}

La rigidez matutina es una característica común de los pacientes con AR activa; es más prominente por la mañana, por lo general tiene una duración de 30 minutos o más al levantarse de la cama, afecta a ambos lados del cuerpo y mejora con el movimiento. La rigidez matutina que dura más de una hora refleja una gravedad de inflamación de las articulaciones que rara vez ocurre en enfermedades distintas de la AR, aunque rigidez matutina, o rigidez después de cualquier período prolongado de inactividad, se observa también en prácticamente todas las artropatías inflamatorias. Está asociado con una incapacidad para hacer el puño o flexionar los dedos.^{9,17}

De vez en cuando, las características que sugieren la polimialgia reumática (PMR) pueden estar presente además de las características de la AR poliarticular, y algunos pacientes que posteriormente desarrollan AR pueden presentar típica PMR. Cuando esto se produce en ausencia de sinovitis clínicamente detectable, las características clínicas distintivas de la AR no pueden desarrollarse hasta meses o incluso años después.^{9,17}

Reumatismo palindrómico: la aparición de la AR es episódica en algunos pacientes, con una a varias áreas articulares que se ven afectados de forma secuencial durante horas o días, alternando con periodos libres de síntomas que pueden durar desde días hasta meses; los pacientes con reumatismo palindrómico tienen como predisposición factores de riesgo genéticos similares a los pacientes con una presentación más típica persistente de la AR y exhiben un efecto dosis similar de transporte de determinados alelos de antígenos de leucocitos humanos (HLA).^{9,17}

Monoartritis: la monoartritis persistente con frecuencia de una articulación grande como la muñeca, rodilla, hombro, cadera, o el tobillo, puede ser la única manifestación de la AR o puede anunciar la aparición de la enfermedad poliarticular. Puede haber una historia de trauma como un suceso iniciador aparente. El intervalo entre monoartritis y poliartitis puede extenderse desde días a varias semanas en pacientes cuya enfermedad progresa.^{9,17}

En la AR temprana los factores predictivos de una enfermedad persistente y erosiva son: rigidez matutina igual o mayor a 1 hora, artritis de 3 o más articulaciones, presencia de factor reumatoide, presencia de anticuerpos anti-CCP, erosiones en radiografías de manos y pies.¹⁸

Manifestaciones extraarticulares: Ver tabla 1.²⁴

Tabla 1. Manifestaciones extraarticulares

Tipo de manifestación	Observaciones y referencias
I. Sistema Hematopoyético	
a. Síndrome Anémico	50% varones, 60-65% de las mujeres
b. Trombocitosis	10%
c. Trombocitopenia	Sólo casos excepcionales
d. Eosinofilia	12.7% hasta 40% se ha observado
e. Leucopenia	Sólo en casos excepcionales

II. Sistema Reticuloendotelial

- a. Aplasia de células rojas
- b. Adenomegalia

Sólo casos excepcionales
29%

III. Nódulos subcutáneos

20-30% en pacientes seropositivos

IV. Sistema cardiovascular

- a. Ataque cardiaco
- b. Enfermedad valvular
- c. Trombosis mesentérica
- d. Derrame pericárdico
- e. Bradicardia sinusal
- f. Miocarditis

Raro. Vasculitis coronaria en autopsias 15-20%. Series clínicas anecdóticas

25% con alteración en la válvula mitral. Las autopsias 6-62% en series clínicas anecdóticas

Sólo casos excepcionales

Pericarditis en AR activa 10%. Autopsias 40%. Necropsias 11-50%. Series clínicas 1.6-2.4%

Trastorno de la conducción. Autopsia: desconocido. Series clínicas 8-10%.

Compromiso endotelial difuso-no especificado

<1% en la mayoría de los estudios. Es más frecuente en hombres.

V. Vasculitis reumatoide

50% en autopsias. 72.25% en los pacientes con AR activa

VI. Aparato respiratorio

A. Alta Cricoaritenoides

B. Baja

1. Derrame pleural

Prevalencia <5%. Es más común en hombres. 21% de 516 pacientes en el curso de la evolución. Postmortem 40-75%

2. Fibrosis intersticial difusa

1.6% de los pacientes con AR. 41% de 41 pacientes con alteración en la capacidad de difusión. 47% con Rx de tórax normal

3. Bronquiolitis

Informe sobre casos relacionados con la medicación: Metotrexate, D-Penicilina

4. Síndrome de Kaplan

2-6%

VII. Neurológico

A. Neuropatía por compresión

1. Síndrome del túnel carpiano

De la electromiografía (EMG): 50% de los pacientes con AR; El 30% son sintomáticos

2. Síndrome del túnel tarsiano

15-25% de EMG; pocos son sintomáticos

B. Neuropatía angiopática

4 de cada 627 pacientes. Neuropatía sensitivo-motora

C. Neuropatía autonómica

Sólo casos excepcionales

VIII. Ojo

A. Epiescleritis

0.17%

B. Escleritis

0.67%

C. Uveítis

Anecdótica. Se produce como complicación de la escleritis

D. Síndrome de Brown

Sólo los casos excepcionales

IX. Síndrome de Sjögren

Queratoconjuntivitis seca

14.3% a 29% en Chile

11 a 35%

X. Compromiso muscular

A. Debilidad muscular

Evidente en el 80%. La evidencia de la disminución de I y II fibras en el músculo inmovilizado 25-30%

En biopsias 9%

B. Vasculitis en músculo

7.9% mueren a causa de la nefritis crónica no específica, 5.3% mueren a causa de la uremia.

XI. Compromiso Renal

Sin lesión específica. Son pocos los casos de amiloidosis. Son pocos los informes de arteritis de las arterias celíaca

Variable en las series publicadas

XIII. Síndrome Felty

Variable en las series publicadas. Menos que 1%

XIV. Síndrome de Still

XV. Amiloidosis

3.3 a 60%, de acuerdo con series de autopsia antes de 1970. La prevalencia del 13.3% entre 1935 y 1954

5. Enfoque diagnóstico

La primera evaluación de un paciente con AR debe incluir: historia clínica, exploración física completa, solicitud de estudios de laboratorio (biometría hemática completa, transaminasas, perfil de lípidos y examen general de orina).¹⁸

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento deben apoyarse en una revisión sistemática de datos clínicos sobre la actividad inflamatoria, estado funcional y daño estructural.¹⁸

Se recomienda solicitar radiografía de manos (dorsopalmar y olicuas), pies (dorsoplantar) y tórax en la evaluación inicial; las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los primeros tres años de evolución de la enfermedad, posteriormente cada vez que se estime oportuno.¹⁸

Otras técnicas de imagen como la resonancia magnética o el ultrasonido pueden detectar precozmente las erosiones. El ultrasonido permite evaluar sinovitis en forma temprana por lo que es una técnica recomendable en pacientes con AR. La evidencia sugiere que el ultrasonido doppler puede ser útil en la evaluación de la actividad de la enfermedad y puede tener un valor predictivo en los hallazgos radiológicos.¹⁸

Los nuevos criterios de clasificación para la AR se han presentado en el 2010 para eliminar defectos de los antiguos criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987, en particular la inclusión de características de cronicidad y pobre pronóstico. Ver tabla 2.^{12,17}

Es importante reconocer que los recientes criterios de clasificación ACR/EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) 2010, constituyen criterios de clasificación, no de diagnóstico, el objetivo es poder discriminar de forma estandarizada en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada, aquellos con mayor probabilidad de desarrollar AR erosiva y persistente.¹⁸ Se requiere una puntuación de $\geq 6/10$ necesariamente para la clasificación de un paciente con AR definida.¹²

Tabla 2. Criterios de Clasificación de AR ACR/EULAR 2010

	Puntuación
Población objetivo (¿Quién debe hacerse la prueba?): Los pacientes que	
1) tengan al menos 1 articulación con sinovitis clínica definida (hinchazón)	
2) tengan sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad	
Criterios de clasificación de AR (algoritmo basado en la puntuación: añadir puntuación de las categorías A-D; se necesita una puntuación de $\geq 6/10$ necesariamente para la clasificación de un paciente con AR definida)	
A. Involucro articular	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin participación de las grandes articulaciones)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin participación de las grandes articulaciones)	3
> 10 articulaciones (por lo menos 1 articulación pequeña)	5

B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)	
FR negativo y anti CCP negativo	0
FR positivo bajo o anti CCP positivo bajo	2
FR positivo alto o anti CCP positivo alto	3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)	
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal VSG anormal	1
D. Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Otras presentaciones clínicas

Erosiones y enfermedad avanzada: debido a que el objetivo de los nuevos criterios de clasificación es permitir el diagnóstico y tratamiento temprano en el curso de la enfermedad para prevenir complicaciones, las erosiones no se consideraron para su inclusión en el sistema de puntuación. Sin embargo, el grupo de trabajo conformado por el comité ejecutivo del ACR/EULAR reconoció que los pacientes pueden presentar en etapas tardías de la enfermedad. Además, un único sistema de criterios podrían aplicarse a todos los pacientes que se deseaba. Por lo tanto, además de los pacientes que son de presentación reciente, otros tres grupos de pacientes habría de considerarse: (1) aquellos con erosiones típicas a prima facie de AR que tienen indicios razonables de AR y puede ser clasificadas como tal; (2) aquellos con enfermedad de larga data, ya sean activos o inactivos, que, basado en los datos disponibles de forma retrospectiva, pueden ser determinados por los criterios de clasificación que cumplían anteriormente, y de manera similar pueden ser clasificados como AR definida; y (3) en el contexto de la enfermedad temprana cuando esta siendo tratada, los individuos no pueden cumplir con los nuevos criterios en la presentación inicial, pero puede que lo hagan cuando su condición evolucione con el tiempo.¹²

El diagnóstico diferencial de un paciente con poliartritis incluye: causas infecciosas, otras enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de superposición, entre otras), artritis reactiva, paraneoplásicos, etc.¹⁸

6. Evaluación de actividad de la enfermedad

La evaluación de la actividad de la enfermedad reumatoide tiene una importancia fundamental para la toma de decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico en pacientes con este trastorno. Aunque tradicionalmente esta evaluación se ha realizado de forma puramente orientativa a partir de la impresión del médico y del paciente, en las últimas décadas se han desarrollado y validado extensamente diversos instrumentos con este fin; entre ellos destacan el Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) de Stanford, las puntuaciones ACR20-50-70 y el índice combinado de actividad de enfermedad (DAS, disease activity score).

Este último se ha convertido en la medida de actividad preferida por la mayoría de los investigadores y clínicos en Europa, ya que a diferencia de las puntuaciones ACR es una medida de rango continuo, de tipo lineal y que no precisa establecer un punto de referencia previo, y que permite una medición continuada del estado de actividad clínico tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos. La popularidad y la importancia del DAS son evidentes no sólo porque es la medida utilizada actualmente en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos de artritis reumatoide, sino también porque se ha incluido en diversas guías de práctica clínica (GPC) para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, especialmente para valorar la necesidad de iniciar el tratamiento de fármacos biológicos y para la evaluación de su eficacia.²²

El DAS28 es un índice compuesto, que valora de forma asimétrica los cuatro componentes que lo forman. Ver tabla 3.¹⁷ La fórmula matemática de la que se deriva este índice es:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAT}} + 0,7 \times \ln(\text{VSG}) + 0.014 \times \text{GH}$$

donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, ln (VSG) es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (global health) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100 mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud.¹⁷

Tabla 3. Medidas compuestas de actividad de la enfermedad.

	Componentes	Puntos de corte			
		Remisión	Actividad baja de la enfermedad	Actividad moderada de la enfermedad	Actividad severa de la enfermedad
DAS28-VSG	Recuento de articulaciones dolorosas (28) Recuento de articulaciones inflamadas (28) Velocidad de sedimentación globular (mm) Valoración global de la propia salud por el paciente	<2.6	2.6 a 3.2	>3.2 a ≤5.1	>5.1
DAS28-PCR	Recuento de articulaciones dolorosas (28) Recuento de articulaciones inflamadas (28) Proteína C Reactiva (mg/dL) Valoración global de la propia salud por el paciente	<2.6	2.6 a 3.2	>3.2 a ≤5.1	>5.1

7. Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

7.1 Educación y Rehabilitación:

En la atención de un paciente con AR se debe tomar en cuenta las necesidades individuales del paciente mediante el involucro de un equipo multidisciplinario. Se debe considerar asesoramiento en terapia ocupacional para aquellos pacientes que experimenten limitación funcional, todos los pacientes deben ser alentados a participar de forma activa en el manejo de su enfermedad. Se recomienda la implementación de un programa de educación del paciente que contemple al menos los siguientes aspectos:

- 1) Proporcionar información concerniente a la enfermedad, tratamiento y desenlace.
- 2) Monitorización de los efectos adversos de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), terapia biológica y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- 3) Plan terapéutico, físico y ocupacional.
- 4) Control del dolor.
- 5) Protección articular.

Las intervenciones del tratamiento no farmacológico tales como el ejercicio dinámico, la terapia ocupacional e hidroterapia son de utilidad en la atención integral del paciente con AR. ¹⁸

El ejercicio físico y la realización de ejercicios de fortalecimiento son recomendables en la enfermedad temprana, desde el momento del diagnóstico, se pueden combinar con ejercicios de flexibilidad, de mejora de la coordinación y de destreza manual. Se recomienda emplear férulas de reposo para aliviar el dolor. Se debe propiciar al paciente un adecuado soporte psicosocial, incluyendo aspectos con las relaciones interpersonales. ¹⁸

7.2 Tratamientos físicos (Modalidades pasivas):

Están indicados el láser y la electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS) de forma aislada e independiente para la disminución del dolor a corto plazo. La aplicación de parafina (termoterapia) y de ejercicios activos son eficaces para limitar el dolor; la aplicación de calor y frío puede proporcionar un alivio sintomático temporal del dolor y la rigidez. ¹⁸

En las fases de inflamación activa se pueden utilizar ortesis estáticas (inicialmente todo el día, después solamente de noche) con el objetivo principal de evitar el dolor y reducir la inflamación. ¹⁸

Tratamiento farmacológico

El principal objetivo del tratamiento en el paciente con AR es la remisión de la enfermedad o al menos alcanzar un bajo nivel de actividad clínica. La meta obligatoria en todo paciente es controlar la actividad de la enfermedad con el fin de mejorar los síntomas, disminuir el daño articular, prevenir la limitación funcional y mejora la calidad de vida. ¹⁴

1. AINE: son de utilidad para tratar el dolor y la inflamación. Sin embargo, no modifican el curso de la enfermedad. Se utilizan al inicio de la enfermedad y deben ser prescritos en asociación con los FARME. También se pueden utilizar en caso de una recaída y ante la persistencia de síntomas no controlados a pesar de existir una buena respuesta objetiva a un FARME. Cualquier AINE debe utilizarse a dosis máxima durante al menos una semana antes de considerar que existe un fracaso terapéutico. Una vez controlados los síntomas, el AINE debe utilizarse a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo necesario, ya que los eventos adversos son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento. ¹⁴

2. Glucocorticoides: en especial se usan como terapia «puente» en función del tiempo necesario para que el FARME alcance niveles terapéuticos eficaces, o bien durante una recaída. En pacientes que continúan con actividad en pocas articulaciones a pesar de una buena respuesta terapéutica al régimen de FARME, los glucocorticoides de liberación lenta pueden infiltrarse de manera intraarticular con técnica estéril en cualquier momento de la enfermedad, descartando previamente un proceso de artritis séptica y durante un máximo de 3 a 4 veces al año. Debido a sus efectos secundarios, su uso deberá reducirse a la menor dosis posible y ser administrado por un corto periodo de tiempo, según como permita la actividad de la enfermedad. ¹⁴

3. Analgésicos opiáceos: pueden administrarse cuando existe dolor grave, no hay respuesta a los tratamientos analgésicos previos y no existe opción quirúrgica. Existe insuficiente evidencia del uso de opiáceos débiles por tiempos mayores de 6 semanas o el papel potencial del uso de opiáceos potentes. Si el dolor es de tipo neuropático, se pueden utilizar antidepresivos (amitriptilina o duloxetina) y algunos neuromoduladores (gabapentina, pregabalina o carbamacepina). ¹⁴

4. FARME: una vez establecido el diagnóstico de AR debe iniciarse un FARME. Existe evidencia de que la respuesta y la evolución de la enfermedad son superiores cuando se inicia un FARME en los primeros 3 meses de evolución de la enfermedad comparado con el que se inicia después de los 12 meses. Por lo anterior, se debe iniciar tratamiento con FARME lo antes posible. ¹⁴

4.1 Metotrexate (MTX): debe ser usado como FARME sintético de primera línea debido a que mejora la capacidad funcional y reduce la progresión radiográfica con un buen perfil de seguridad. Debido a su mayor biodisponibilidad, la administración de MTX por vía parenteral

tiene mayor eficacia que la administración por vía oral. La dosis debe ser optimizada en forma escalada hasta 25-30 mg por semana (aproximadamente 0.3 mg/kg) ya sea por vía oral o por vía subcutánea. Se sugiere considerar el cambio a la administración por vía parenteral en casos de respuesta aparentemente inadecuada o toxicidad gastrointestinal. La presencia de neumopatía crónica es una contraindicación relativa para el tratamiento con MTX, por lo que en caso de identificarse neumopatía intersticial en pacientes con AR que estén recibiendo MTX debe considerarse el cambio a otro FARME como LEF, CLQ, HCQ, SSZ o un agente biológico, ya sea de manera aislada o en combinación. ¹⁴

4.2. Leflunomida (LEF): cuando haya contraindicación para MTX, se deberá utilizar LEF o sulfasalazina (SSZ), especialmente en pacientes con manifestaciones extraarticulares graves; o bien en segunda línea de tratamiento en caso de falta de respuesta a MTX o en terapia combinada con este inductor de remisión. Se debe vigilar su riesgo de toxicidad hepática y gastrointestinal. La LEF, en estudios comparados con placebo, ha demostrado reducir la actividad de la enfermedad y retardar la progresión radiológica. Su eficacia fue observada al ser comparable a MTX en un metaanálisis. ¹⁴

4.3 Cloroquina, Hidroxicloroquina y la SSZ: son fármacos que deben considerarse como de primera línea en las formas leves de la enfermedad o en la AR de inicio reciente sin factores pronósticos desfavorables (Factor Reumatoide [FR], o anti-CCP positivos). Pueden ser considerados en mujeres que deseen programar un embarazo. En pacientes con infección por hepatitis B o C o por VIH puede considerarse el empleo de SSZ o antipalúdicos. ¹⁴

5. Terapia combinada con FARME: deberá ser considerada una conducta justificada en las siguientes situaciones:

- pacientes con enfermedad temprana activa de moderada a grave
- pacientes con persistencia de sintomatología posterior a los 3 meses del inicio de un FARME
- en presencia de varios factores de mal pronóstico.

La terapia combinada con FARME debe incluir al MTX como fármaco eje. La terapia combinada de MTX con LEF, CLQ o HCQ y/o SSZ ha probado ser eficaz en la reducción de los signos o síntomas de enfermedad activa en casos de respuesta inadecuada a la monoterapia.

Se recomienda que aunque existe evidencia que apoya la eficacia de la combinación MTX+ LEF en pacientes con inadecuada respuesta a MTX, se recomienda que esta combinación sea considerada principalmente en los pacientes con actividad moderada a grave que han tenido falla a MTX. Se debe vigilar la toxicidad gastrointestinal y hepática. ¹⁴

6. Ciclofosfamida: se utiliza en pacientes con manifestaciones extraarticulares graves como neumonitis intersticial o vasculitis reumatoide. No se recomienda para tratar la actividad articular o la sinovitis debido a su alto perfil de toxicidad.¹⁴

7. Fármacos biológicos:

- Anti-TNF: están indicados en pacientes que tuvieron falla o intolerancia a FARME incluyendo un biológico. Debe continuarse solo si existe una respuesta a los 6 meses de tratamiento. En pacientes en quienes ha fallado a un anti-TNF debido a falta de eficacia a los 6 meses o por toxicidad, se puede cambiar a otro anti-TNF, cambiar a otro biológico con diferente mecanismo de acción como RTX, abatacept y TCZ, o se puede añadir MTX u otro FARME en caso de que se haya administrado el anti-TNF como monoterapia inicial.¹⁴
- Adalimumab, etanercept, infliximab y abatacept en combinación con MTX son tratamientos recomendados en casos de inadecuada respuesta, intolerancia o falla a FARME, incluyendo al menos un biológico, y en quienes no pueden recibir RTX o este se tiene que retirar por efectos adversos.¹⁴
- Rituximab: está recomendado como opción en casos de respuesta inadecuada intolerancia o falla a FARME, incluyendo al menos un anti-TNF.¹⁴
- Rituximab/Tocilizumab/Abatacept: en general no se recomienda su uso como tratamiento de primera línea. Sin embargo, el abatacept sí se podría usar de primera línea, en combinación con MTX, de acuerdo con los resultados del estudio AGREE.¹⁴

8. Fármacos durante el embarazo y lactancia: no todas las pacientes con AR mejoran durante el embarazo. Tanto CLQ como HCQ, azatioprina y SSZ son intervenciones farmacológicas seguras en pacientes con AR con actividad de la enfermedad durante el embarazo. Se recomienda utilizar azatioprina con precaución durante el embarazo en caso de ser necesario suprimir la actividad de la AR. La HCQ y la CLQ son tratamientos farmacológicos seguros durante el periodo de lactancia en pacientes con AR. La SSZ puede utilizarse en la lactancia con precaución. No se recomienda su uso si el lactante tiene afectada la función renal.¹⁴

El MTX está formalmente contraindicado durante el embarazo, debe suspenderse de preferencia 4 meses antes de la gestación, y en caso de falta de planeación debe suspenderse de inmediato.¹⁴

La mujer en tratamiento con LEF debe esperar 2 años después de suspenderla para programar un embarazo. En mujeres que deseen embarazarse antes de los 2 años se recomienda realizar lavado con colestiramina 8 g c/8 h, o carbón activado 50 g cada 6 h durante 11 días (en ambos casos), logrando con esto la eliminación del fármaco en 3 meses.¹⁴

Las Guías Británicas mencionan suspender el infliximab 6 meses antes de iniciar la lactancia, con adalimumab, de 5 meses; con etanercept, sin recomendación.¹⁴

8. Prolactina

Los sistemas inmune y neuroendocrino están íntimamente vinculados e involucrados en las comunicaciones bidireccionales. La relación entre la prolactina (PRL) y el sistema inmune se ha demostrado en las últimas dos décadas que llevará a la apertura de nuevas ventanas en el campo de la inmunoendocrinología. PRL es una hormona peptídica secretada por la glándula pituitaria anterior bajo inhibición tónica del hipotálamo, a través de la dopamina y una señal de estimulación por la hormona liberadora de tirotropina (TRH). PRL es considerada una hormona inflamatoria con propiedades de citocina postulado a desempeñar un papel en la patogénesis de la AR; varios estudios han reportado aumento de las concentraciones séricas de PRL en pacientes con AR, y esto sugirió que la PRL contribuye al aumento del riesgo de brote y desarrollo de la enfermedad en el periodo posparto, ya que los niveles de PRL aumentan durante lactancia.²

La PRL además es secretada por muchos sitios extrapituitarios incluyendo neuronas, epitelio mamario, próstata, endotelio, piel y células del sistema inmune como los timocitos y células mononucleares de sangre periférica, principalmente linfocitos, tras los cuales ejerce efecto inmunoestimulante y síndromes linfoproliferativos. En las mujeres la PRL es esencial para estimular el crecimiento y la diferenciación mamaria y es crítica en la lactancia. PRL es secretada en un ritmo circadiano con un pico durante el sueño en alrededor de las 02:00 hs. Tiene un papel en la reproducción, el metabolismo del calcio, la osmorregulación y el comportamiento materno. Los altos niveles de PRL se han asociado con mayor riesgo de cáncer de mama y en la génesis de varios cánceres humanos. Además, estudios recientes indican que la PRL contribuye a un fenotipo aterogénico.^{5,6}

PRL existe en tres isoformas, en parte debido a la variación en modificaciones postraduccionales. Las variantes tienen diferentes uniones del receptor y actividad biológica. Las tres principales isoformas de PRL son los monómeros (PRL pequeña libre), la big PRL y la big big PRL o macroprolactina (macro PRL). La macroprolactina es un complejo de PRL pequeña y un anticuerpo inmunoglobulina G (el peso del complejo es de al menos 150 kDa). La isoforma biológicamente más potente es el monómero de PRL libre pequeña, que consta de 199 aminoácidos y tiene un peso molecular de 23 kDa. En el sujeto sano, la forma monomérica representa el 70-90 % de la PRL, mientras que las otras formas moleculares pueden alcanzar el 10% y 5% para la gran prolactina y la gran-gran prolactina, respectivamente.²³

Las citocinas interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2) y la interleucina 6 (IL-6) estimulan la secreción de PRL, mientras que el interferón γ (INF γ) y endotelina-3 son las citocinas inhibitoras.⁶

Los receptores de PRL (PRL-R) se distribuyen en todo el sistema inmune y pertenece a una superfamilia, que incluyen PRL, GH, leptina, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, eritropoyetina, y factor inhibitor de la leucemia.⁷ Por lo tanto, mientras que la función principal de la PRL es regular el crecimiento y la diferenciación de la glándula mamaria y el ovario, también tiene un papel importante en la respuesta inmune innata y adaptativa. La hiperprolactinemia (HPRL) ha sido descrita en las enfermedades autoinmunes tanto en aquellas órgano-no específicos como lupus eritematoso sistémico (LES), AR, esclerosis sistémica, artritis psoriásica, y en enfermedades autoinmunes órganos-específicas tales como enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, y enfermedades autoinmunes de la tiroides. La PRL aumenta la síntesis de IFN-gamma y IL-2 por los linfocitos Th1, además activa los linfocitos Th2 con la producción de autoanticuerpos.^{5,6}

9. Prolactina e Inmunoneuroendocrinología

La inmunocompetencia innata y adaptativa son mantenidas por las hormonas del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), hormona de crecimiento (GH), PRL, vasopresina (VP), citocinas, y catecolaminas. Durante la respuesta de fase aguda (infección y varias formas de lesión), la respuesta inmune adaptativa se suprime y la función inmune innata se amplifica. Citocinas proinflamatorias, IL-1 β , factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-6 estimulan el eje HPA con la liberación de la hormona corticotropina (CRH) y la secreción de VP y en consecuencia se produce elevación de los niveles de glucocorticoides (GC). La PRL mantiene la función del timo y el sistema inmune dependiente de células T. El eje HPA estimula la inmunidad natural y las células T supresoras/reguladoras, que regulan a la baja el sistema inmune adaptativo. Una molécula similar a la PRL es secretada por células mononucleares en la sangre periférica. Los tejidos y células del sistema inmune humano expresan el gen PRL. La expresión de PRL mRNA en tejidos linfoides humanos normales y anormales se observó en el timo, bazo, amígdalas, ganglios linfáticos, y tumores linfoides. PRL mRNA fue localizado en los linfocitos, células epiteliales y células endoteliales vasculares, donde se sugiere otros papeles para la PRL en estos tejidos, además de la inmunomodulación. La presencia de PRL mRNA en el tejido linfoide humano implica que la PRL sintetizada localmente puede jugar un papel crítico en la inmunocompetencia. Se considera ahora que PRL es una citocina, basado tanto evidencia molecular y funcional.²

La unión de PRL a su receptor activa varias vías de señalización, que incluyen la transducción de señal Janus quinasa y activación de la transcripción (Jak-Stat), la MAPK y la quinasa fosfoinosítido 3 (PI3K). La activación de estas cascadas resultan en los puntos finales tales como

la diferenciación, proliferación, supervivencia, y la secreción. El gen hPRL-R tiene más de 100 kb de largo y está localizado en el cromosoma 5 cerca del receptor de la GH.²

La PRL tiene una potente acción antiangiogénica, vasoconstrictora, y antivasopermeable mediados por el fragmento 16-kDa de PRL, un vasoconstrictor que actúa directamente sobre células endoteliales para bloquear el crecimiento de vasos sanguíneos y la dilatación y para promover la regresión vascular mediada por apoptosis. Este hallazgo puede tener un papel potencial en el mantenimiento de la vasculatura normal con implicaciones terapéuticas.²

Bajas dosis de PRL induce respuestas pro inflamatorias y la producción de anticuerpos, mientras que altas dosis de PRL suprime estas respuestas. Los efectos inmune divergentes de bajas y altas dosis de PRL puede implicar la modulación de T-bet, un factor de transcripción clave para dirigir las respuestas inflamatoria T helper de tipo 1. T-bet también modula una línea de células T CD4 + por exposición con PRL.^{2,3}

Se ha demostrado que la PRL acelera la recuperación de la respuesta inmune después de la quimioterapia y el trasplante de médula ósea, y aumenta la restauración de la inmunidad en las personas infectadas con el VIH y en individuos normales con sistemas inmunes comprometidos asociada con el envejecimiento. En su conjunto estas evidencias, afirman que la PRL es un miembro integral de la red de la inmunoneuroendocrinología.²

10. Prolactina y enfermedades autoinmunes

La tasa esperada de HPRL es 0.4-3% en una población sana. HPRL puede ser causada por medicamentos, insuficiencia renal y hepática, hipotiroidismo, y por prolactinoma. Los prolactinomas son los tumores secretantes de hormonas más comunes. El 40% de todos los adenomas hipofisarios causan HPRL. Considerando HPRL leve a moderada con niveles séricos de PRL entre 20-200 µg/L, lo cual se puede encontrar en pacientes con HPRL debido a cualquier causa, sin embargo el nivel de PRL secundario a prolactinoma es generalmente más alta.⁶

La HPRL también ha sido observada en enfermedades reumáticas autoinmunes, tales como LES (20-40%), AR (6-40%), esclerosis sistémica (13-59%), síndrome de Sjögren (16-46%), artritis reactiva (36%), polimiositis (24%), y en algunas enfermedades autoinmunes órgano específicos, como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipofisitis linfocítica, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, cardiomiopatía periparto (MCP) y uveítis.⁵

11. Prolactina y artritis reumatoide

Los primeros estudios realizados en humanos demostraron niveles de PRL sérica normal, pero se encontró una disminución en la bioactividad de PRL en pacientes con AR. La primera evidencia

de altos niveles de PRL en la AR fue en los niños con artritis juvenil y anticuerpos antinucleares positivos. La frecuencia de HPRL en la AR es de aproximadamente un tercio de los pacientes. Algunos estudios hormonales reportan la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis en la AR. Sin embargo, los estudios en pacientes con AR muestran que no hay disturbios persistentes de PRL. La respuesta dinámica del eje hipotálamico-pituitario-adrenal y secreción hipofisaria de PRL en las mujeres menores de 40 años con AR mostró sobre regulación de la secreción de PRL pituitaria y la disociación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por otra parte, en pacientes con AR recién diagnosticada sin tratamiento, los resultados no mostraron diferencias entre los pacientes y los controles en la concentración de PRL y otras hormonas después de la prueba de estimulación. Sin embargo, los pacientes con AR activa tienen respuesta disminuida de PRL al estrés inducido por hipoglucemia. La respuesta se recupera después de 6 meses de tratamiento con drogas antirreumáticas, aunque un tercio de los pacientes con AR pueden tener una tendencia hacia un umbral más alto para liberar PRL en respuesta a la hipoglucemia, que merece investigación exhaustiva. Un estudio muestra que las células T y fibroblastos de pacientes con AR podrían producir PRL, y la bromocriptina (BRC) reduce su producción en esas células.^{2,5}

La estimulación de las células sinoviales por PRL indujo rápida translocación de STAT-5 del citoplasma en los núcleos de las células sinoviales de AR, lo que sugiere que la regulación transcripcional de las funciones de células sinoviales de AR por PRL afecta STAT-5.^{2,5}

Estos resultados subrayan la importancia de la PRL, a nivel local producida por la infiltración de linfocitos T, por aberrantes funciones de las células sinoviales en la AR y sugieren una posible aplicación clínica de inhibidores de la PRL. El nivel sérico de PRL se correlaciona con el nivel en suero del factor reumatoide-IgA. Algunos estudios han sugerido que la BRC mejora la actividad clínica de los pacientes con AR.^{2,5,6}

Las numerosas evidencias intentan establecer que la PRL desempeña un papel fisiopatológico en el desarrollo o la persistencia de varias enfermedades autoinmunes reumáticas.¹³

Los estudios de los niveles séricos de PRL en pacientes con AR han demostrado resultados contradictorios. Numerosos informes describen niveles séricos de PRL elevados y su papel en la patogénesis de la AR, mientras que otros autores han encontrado concentraciones en suero normal, y otros han encontrado niveles séricos bajos de PRL. Chikanza, y col. informaron una desregulación y excesiva secreción de PRL en pacientes con AR y sugirieron que los niveles elevados de PRL pueden contribuir a la actividad de la enfermedad.¹³

En un estudio italiano se ha reportado niveles séricos elevados de PRL en hombres con AR, que muestra una significativa correlación con la enfermedad más avanzada y algunos de los parámetros de fase aguda, donde las concentraciones séricas de PRL fueron más altas en los

pacientes con enfermedad más activa de acuerdo con los valores del FR, aumento de la VSG, y PCR. Además Mateo y col. mostraron que las concentraciones de PRL se encontraron más altos durante la enfermedad activa en los pacientes con AR.¹³

Interpretación de resultados

La prolactina muestra un notable ritmo circadiano, con valores elevados durante el sueño. Por eso se recomienda que las muestras sean tomadas 2 horas después de dormir o muy temprano en la mañana luego de 12 horas de ayuno. La administración de morfina y reserpina, tanto como el tratamiento con medicamentos sicotrópicos y antihipertensivos tienen que ser cuidadosamente evaluados ya que estos medicamentos pueden aumentar la secreción de prolactina. El estrés y el ejercicio moderado pueden causar un aumento moderado de las concentraciones de prolactina. Ya que los niveles de prolactina dependen de diversos factores además de la homeostasis hipofisiaria, la determinación de PRL de por sí no es suficiente para evaluar el cuadro clínico.¹⁵

Los anticuerpos anti-ratón humanos (HAMA) pueden dar lugar a valores elevados o reducidos en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de ratón. El embarazo, la lactancia y anticonceptivos orales pueden aumentar los niveles de PRL.¹⁵

Valores esperados

Valores de base	PRL [ng/ml]
Mujeres, no embarazadas	1.2 – 19.5
Mujeres, postmenopausicas	1.5- 18.5
Hombres	1.8- 17.0

Los valores por encima de 200 ng/ml de PRL son indicadores de adenomas de hipofisis, y sobre 250 ng/ml de PRL confirman un proceso tumoral.

Ultrasonido musculoesquelético

La necesidad de una supresión temprana del proceso inflamatorio en la AR, para evitar el daño erosivo óseo, determinó la introducción en la práctica clínica diaria, de nuevas técnicas de imagen para identificar signos de actividad de la enfermedad en fases tempranas.⁹

El ultrasonido (US) musculoesquelético (MS) ha sido ampliamente utilizado en la evaluación y seguimiento de enfermedades reumáticas, en particular en los pacientes afectados por AR.^{9,27}

La ultrasonografía tiene considerables ventajas sobre otras técnicas de imagen: es inocua, accesible, rápida, cómoda, repetible, bien aceptada por el paciente y económica. Es la única técnica que estudia, de rutina, el aparato locomotor desde el punto de vista dinámico y en tiempo real. La limitación técnica esencial del US es la imposibilidad de visualizar el hueso subcortical debido a que los ultrasonidos no se transmiten a través del hueso y se reflejan

íntegramente en su superficie. Es posible evaluar, sin embargo, la cortical ósea y las lesiones del periostio.^{28,32}

La técnica de US incluye el uso de imágenes en escala de grises (GS) y las modalidades Doppler. Las imágenes en GS muestra las estructuras anatómicas y Doppler muestra el flujo sanguíneo. Su uso es indicado para la evaluación de estructuras peri e intraarticulares, proporcionando una descripción exacta de los tejidos blandos y los cambios de la corteza ósea en todas las etapas de la enfermedad.^{9,28,29}

La técnica del Doppler color (CD) ofrece información adicional a la obtenida por la sonografía en GS en los procesos inflamatorios. El Doppler poder (PD) es una nueva forma de CD que tiene mayor sensibilidad que el CD convencional para la visualización de los vasos pequeños de flujo lento o la microcirculación. Se ha demostrado, mediante CD y PD, la hiperemia asociada con procesos de partes blandas de origen inflamatorio e infeccioso y la entesitis en las espondiloartropatías. Asimismo, se ha encontrado una buena correlación entre la vascularización sinovial (CD y PD), la evaluación clínica de la inflamación articular y la presencia histológica de hipervascularización sinovial en AR y otras artropatías crónicas inflamatorias.^{28,32}

En comparación con el examen clínico el US es un método más sensible para detectar la sinovitis y tenosinovitis. El US y la resonancia magnética (RM) se correlacionan bien en términos de detección de erosión superficial ósea y son más sensibles que la radiografía convencional. Por US, el mayor número de erosiones se detecta en la vista lateral de la segunda metacarpofalángica (MCP) y la quinta metatarsfalángica (MTP).^{25,29}

Con el fin de medir el progreso de la AR, fue desarrollado un sistema de calificación semicuantitativo de US "puntuación US7". Esta puntuación de US combina cambios en tejidos blandos (sinovitis y tenosinovitis) y lesiones óseas erosivas en siete articulaciones preseleccionadas en un sistema de puntuación de US. Las articulaciones seleccionadas proporcionan un reflejo de la actividad inflamatoria articular global.²⁶

La primera publicación de los datos de puntuación US7 indicó su viabilidad en la práctica reumatológica diaria, centrándose en un pequeño número de articulaciones y se mostró que este método es más sensible que el instrumento clínico DAS28 en la caracterización de procesos articulares inflamatorios.²⁶

La estandarización de la técnica es un aspecto relevante para el US. En el año 2001 las guías EULAR indican los análisis estándar para llevar a cabo en cada conjunto la evaluación de las estructuras articulares y periarticulares. En 2005, el grupo OMERACT (Outcomes Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) publica el consenso de definiciones de US para las lesiones patológicas comunes observados en los pacientes afectados por AR. De acuerdo con las indicaciones de OMERACT, el líquido sinovial se definió como un material anormal

intraarticular, hipoecoica o anecoica que es desplazable y compresible, y que no presenta tejido engrosado con o sin líquido dentro de la vaina del tendón que se ve en 2 planos perpendiculares, y que puede presentar señal Doppler. El US puede aplicarse de manera útil en la evaluación y seguimiento de los pacientes afectados por AR. Varios estudios han demostrado gran sensibilidad del US en la detección de signos de inflamación comparado con la evaluación clínica y la evaluación del daño óseo erosivo, en comparación con los rayos X.⁹

Los hallazgos fundamentales detectables con el US en pacientes con AR se pueden agrupar en las siguientes categorías:^{9,30}

Cambios inflamatorios

a) Sinovitis: es una característica clave de la AR. Un estado inflamatorio a nivel de la articulación se caracteriza por la presencia de derrame sinovial y/o hipertrofia y por el aumento de vascularización local. En la presencia de hipertrofia sinovial, la aplicación de técnicas de PD y CD pueden ayudar en la diferenciación entre inflamación activa e inactiva. El término de la sinovitis es utilizado para indicar la presencia de la hipertrofia sinovial con señal de PD y derrame articular. Los cambios en el PD reflejan modificaciones de la actividad de la enfermedad, y la presencia de PD ha sido asociado con el desarrollo de erosiones. El grupo de trabajo OMERACT sugirió la aplicación de un sistema de puntuación estandarizado, la combinación de GS y PD, sobre la base de las definiciones de consenso y la adquisición normalizada del protocolo. Se han desarrollado sistemas de puntuación semicuantitativos, para evaluar los cambios en el tiempo, los más comúnmente utilizados varía de 0 a 3 según la severidad de la alteración, siendo 0= ausente, 1= leve, 2= moderado, 3= grave. Esta puntuación se calcula generalmente para cada variable analizada (líquido sinovial, hipertrofia sinovial, señal Doppler) y se ha aplicado en la monitorización de la respuesta al tratamiento, con resultados alentadores. Estudios publicados recientemente evaluaron la sensibilidad para cambiar el PD US en la evaluación de la respuesta a fármacos biológicos, que muestran una reducción significativa de la inflamación articular, tal como se evaluó por GS o la evaluación del PD, y correlaciones significativas con los índices de actividad de la enfermedad, tales como la escala de actividad de la enfermedad (DAS28).⁹

Otra cuestión importante en relación con el papel de US en la AR consiste en la posibilidad de identificar sinovitis subclínica. Se ha demostrado que el US es más sensible que el examen clínico en la detección de articulaciones inflamadas, siendo la inflamación subclínica una característica poco común. En la AR la presencia de sinovitis subclínica en articulaciones libre de síntomas se ha destacado en la mano, la muñeca, la rodilla y las articulaciones del pie. Además de la sinovitis subclínica detectada por US-PD se demostró que era más probable el progreso del daño estructural, con las erosiones óseas y el estrechamiento del espacio articular. Por lo tanto el US podría ser una poderosa herramienta para evaluar exactamente las anomalías

articulares con el fin de mejorar la clasificación de una remisión clínica aparente. La presencia de sinovitis subclínica puede ser considerado como un signo de posible progresión de la AR que necesita ser monitoreado proporcionando información útil al reumatólogo para decidir la mejor opción de tratamiento.⁹

b) Tenosinovitis: es una característica común en los pacientes afectados por AR y la evaluación de los tendones es parte de la evaluación por US. De acuerdo con el OMERACT, la tenosinovitis se define como el tejido engrosado hipoecoico o anecoico con o sin fluido dentro de la vaina del tendón que se ve en 2 planos perpendiculares, y que puede presentar señal Doppler. Filippucci et al demostraron que los tendones del 2º y 4º dedo flexores y del extensor cubital del carpo estaban a menudo involucrados en pacientes afectados por AR. Incluso para la evaluación de tenosinovitis, se ha propuesto sistema de puntuación semicuantitativo por GS y PD, que van desde 0 a 3 (0= normal, 1= leve, 2= moderado y 3= grave). En cuanto a la sinovitis, la puntuación de la tenosinovitis podría ser muy importante en la evaluación y seguimiento de los pacientes con AR durante el tratamiento. A pesar de ello, no hay consenso sobre la forma de puntuación o el número de tendones que deben ser incluidos en el sistema de puntuación de US para el seguimiento.⁹

En términos de fiabilidad en la detección de anomalías tendinosas inflamatorias en pacientes afectados por AR, un excelente resultado se ha obtenido recientemente tanto para las evaluaciones de GS y PD.⁹

c) Bursitis: el amplio espectro de manifestaciones de AR incluye la participación de los tejidos blandos peri-articulares incluyendo bursa sinovial. Su inflamación determina importante dolor y empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con AR. Así, una rápida identificación de la bursitis relacionada a AR puede ser esencial a adoptar una terapia adecuada. El rol de US en la detección de la bursitis en los pacientes con AR ha sido mal investigado y se ha centrado principalmente en el hombro y la enfermedad del pie. A nivel del hombro la bursitis subdeltoidea puede ser causa de dolor y deterioro funcional contribuyendo a la participación global del hombro en pacientes con AR; se estima que el 70% de los pacientes con AR sufren dolor de hombro. En un estudio publicado en 2008 los hombros dolorosos reumatoides fueron evaluados en US-PD para detectar sitios de inflamación. Ciento cincuenta y ocho hombros dolorosos de pacientes con AR se examinaron y detectaron bursitis subdeltoidea en el 35%. Se destacó la bursitis cuando el diámetro máximo de la bolsa fue de más de 2 mm debido a la presencia de fluido sonoluciente con o sin material ecogénico adicional dentro de ella. Estudios anteriores reportaron la presencia de bursitis subdeltoidea detectado por US en el 18-69% de los hombros reumatoides. Además, estas investigaciones han descrito la presencia de bursitis subdeltoidea aislada en pacientes con AR sin sinovitis glenohumoral confirmando que esta alteración inflamatoria específica puede ser la causa exclusiva del dolor de hombro. Otro sitio

anatómico importante que puede ser caracterizado por la bursitis es el pie. En particular, la presencia de la bursa del antepie en pacientes con AR ha sido recientemente estudiadas. Bowen et al. reportaron una prevalencia detectable por US de bursa de los pies del 92.6% en los pacientes con AR. Ellos también demostraron que el US fue superior a la exploración clínica que identificó la bursitis del pie sólo en el 23.5% de los pacientes. Mismos autores en el 2010 evaluaron los pies de los pacientes con AR al inicio del estudio y después de 12 meses con el fin de detectar la bursa del antepie y determinar su historia natural y la importancia clínica. La bursa del pie detectable por US fue encontrado en el 93.3% de los participantes a los 12 meses, este resultado era estable sustancialmente respecto a los hallazgos de US al inicio del estudio. Sin embargo los autores demostraron una elevada variabilidad individual. De hecho el 45% de los pacientes presentó una regresión de una o más bursas, mientras que un número similar tuvo nuevos episodios de bursitis de pie identificado por US. La bursitis del pie por lo tanto, se puede considerar un proceso dinámico y su identificación por US es muy importante para un mejor enfoque en el tratamiento, como la inyección de esteroides, y la salud preventiva del pie. El US es una técnica de imagen útil para detectar la bursitis en diferentes sitios articulares en pacientes con AR.⁹

Daño estructural

a) Erosiones: de acuerdo con las definiciones del OMERACT, las erosiones óseas se definen como una discontinuidad intraarticular de la superficie ósea visible en 2 planos perpendiculares. En muchas ocasiones, en el interior de las erosiones óseas, se puede observar la presencia de proliferación sinovial y un incremento importante de la perfusión detectada mediante la técnica PD, evidenciando la agresión del pannus activo sobre la cortical ósea y el hueso subcortical. Respecto a las medidas de las erosiones óseas detectadas por US, podemos agruparlas en: muy pequeñas <1 mm, pequeñas 1 a 1.9 mm, medianas 2 a 3.9 mm y grandes ≥ 4 mm.¹⁰

Ahora se ha establecido la superioridad del US en términos de sensibilidad, en la evaluación de daño óseo erosivo, en comparación con los rayos X. En 1999 Backhaus et al encontraron que esta técnica podía visualizar más erosiones que los rayos X en los pacientes con AR. En un estudio realizado sobre 100 pacientes con AR, Wakefield ha documentado la capacidad del US para detectar la presencia de daño erosivo 6.5 veces más de los rayos X. Esta evidencia se confirmó cuando la resonancia magnética o tomografía computarizada se utilizaron como método de referencia, especialmente en pacientes con una fase temprana de la enfermedad. Sistemas de puntuación estandarizados evaluaron los daños de erosión ósea mediante la evaluación de US, no disponibles hasta el momento.⁹

b) Alteraciones del cartílago articular: mediante el uso de rayos X solamente signos indirectos de daño del cartílago pueden ser demostrados. Por el contrario, la evaluación por US podría

proporcionar imágenes detalladas del cartílago hialino, identificar pequeñas anomalías del cartílago en pacientes afectados por la AR. Evaluación de US permite una fiable y medición válida del cartílago a nivel de articulaciones de los dedos, con gran sensibilidad en comparación con los rayos X.⁹

En pacientes con fase temprana de la enfermedad, es posible detectar irregularidades del margen superficial del cartílago articular que denotan la agresividad del proceso inflamatorio.¹⁰

c) Alteraciones de la estructura tendinosa: el espectro de alteraciones tendinosas en el curso de la AR es amplio y variable, e incluyen: la distensión de la vaina de los tendones, la pérdida de la ecoestructura típica fibrilar y la presencia de soluciones de continuidad o rupturas (parciales o totales) más frecuentes en la fase tardía de la enfermedad. La distensión de la vaina tendinosa es la anomalía más frecuente en el curso de la AR. En base a las características ecoestructurales del contenido de la vaina, las tenosinovitis pueden ser clasificadas en: exudativas (anecogenicidad homogénea del contenido de la vaina sinovial por la presencia de líquido sinovial), proliferativas (hipoecogenicidad heterogénea del contenido de la vaina sinovial por la presencia de hipertrofia sinovial) y mixtas. La distribución de la señal PD brinda una información precisa respecto al estado de perfusión (inflamación), ya sea a nivel del como del tejido sinovial y peritendinoso.¹⁰

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, se estima que la AR tiene una prevalencia del 1.6%, afectando principalmente al género femenino y al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva, lo que se ve reflejado en altos índices de discapacidad laboral y disminución en la calidad de vida de los pacientes.

Las numerosas evidencias intentan establecer que la PRL desempeña un papel fisiopatológico en el desarrollo o la persistencia de varias enfermedades autoinmunes reumáticas. Los estudios de los niveles séricos de PRL en pacientes con AR han demostrado resultados contradictorios, destacándose niveles séricos de PRL elevados y su papel en la patogénesis de la AR en la mayoría de los reportes, mientras que otros autores han encontrado concentraciones séricas normales, y otros niveles séricos bajos de PRL.

En un estudio italiano realizado en un grupo de pacientes con AR han informado una disregulación y excesiva secreción de PRL en pacientes con AR sugiriendo que los niveles elevados de PRL pueden contribuir a la actividad de la enfermedad.

Por lo tanto, es relevante determinar si la PRL es un marcador de actividad de la enfermedad, con el fin de normar conductas terapéuticas futuras que beneficiarían a los pacientes con AR.

V. JUSTIFICACION

La evaluación de la AR comprende distintos aspectos a considerar como la actividad de la enfermedad, el nivel de reactivos de fase aguda, la capacidad funcional, el compromiso radiológico y la calidad de vida. El examen articular es uno de los instrumentos más importantes tanto para el diagnóstico como para el control de la AR. El recuento de articulaciones tumefactas es la medida de evaluación más relevante y rápida para determinar la actividad de la AR. Sin embargo, no es considerada una medida óptima debido a ciertas limitaciones.

En los últimos años, la utilización del US se ha transformado en una herramienta común en reumatología, permitiendo una mejor visualización anatómica de las articulaciones comprometidas y una buena estimación de la inflamación articular y del daño estructural. El US ha demostrado ser más sensible que el examen clínico en detectar inflamación cuando la RM es considerada como método de referencia.

Las numerosas evidencias intentan establecer que la PRL desempeña un papel fisiopatológico en el desarrollo o la persistencia de varias enfermedades autoinmunes reumáticas, como es el caso de la AR, donde se ha observado secreción de PRL excesiva en respuesta a la inflamación, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad.

En consecuencia, la identificación de una correlación entre niveles séricos elevados de PRL junto con la escala de actividad DAS28-PCR elevado y alteraciones por US musculoesquelético en los pacientes mexicanos con AR es prioritaria.

VI. HIPOTESIS

Los niveles séricos de prolactina correlacionan con el grado de actividad de pacientes con artritis reumatoide.

VII. OBJETIVOS

1. Objetivo general

1.1 Evaluar la asociación entre los niveles séricos de prolactina y la actividad de la artritis reumatoide.

2. Objetivos específicos

2.1 Determinar los niveles séricos de prolactina en pacientes con artritis reumatoide.

2.2 Determinar el grado de actividad de pacientes con artritis reumatoide a través de la escala de actividad DAS28-PCR y por ultrasonido musculoesquelético.

VIII. METODOLOGIA

1. Tipo de estudio:

Descriptivo, observacional, prospectivo, transversal.

2. Definición de la población:

2.1 Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de AR del DF y área metropolitana

2.1 Población accesible

Pacientes con diagnóstico de AR del DF y área metropolitana atendidos en la consulta externa del servicio de reumatología.

3. Tamaño de la muestra:

El número de pacientes con AR fue de 23.

4. Período:

De julio de 2014 a julio de 2015.

5. Criterios de selección de la muestra:

5.1 Criterios de inclusión:

5.1.1 Pacientes con AR que cumplan con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010

5.1.2 Edad entre 22 y 72 años

5.1.3 Pacientes del género femenino

5.2 Criterios de no inclusión:

5.2.1 Pacientes con proceso infeccioso activo

5.2.2 Pacientes con coexistencia de otra enfermedad autoinmune

5.2.3 Pacientes con antecedente de neoplasia activa, embarazo, obesidad, asma

5.3 Criterios de exclusión:

5.3.1 Retiro del consentimiento informado

5.3.2 Muestra insuficiente

6. Variables de estudio

6.1 Definición de variables

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida	Definición conceptual
Independientes			
Edad	Cuantitativa discreta	años	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento
Sexo	Cualitativa dicotómica	femenino/masculino	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como mujeres y hombres
DAS28 – PCR	Cuantitativa continua	leve/moderado/severo- mg/dl	Escala de puntuación de actividad de la enfermedad para pacientes con AR
US	Cuantitativa discreta	KHz, MHz	Técnica de imagen basada en la emisión y la recepción de ondas sonoras, cuya frecuencia está por encima de la capacidad del oído humano para percibir las.
US DP	Cuantitativa discreta	KHz, MHz	Denominado también de potencia o de energía, muestra la magnitud del flujo y es mucho más sensible a los flujos lentos.
Dependiente			
Prolactina	Cuantitativa continua	ng/mL	Hormona polipeptídica secretada por la glándula pituitaria anterior así como por otros órganos y células.

7. Descripción operativa

7.1 Detección de pacientes

Se detectaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de selección, en la consulta externa de reumatología los días martes y jueves. Se invitó a los pacientes detectados a participar en el protocolo de investigación, en caso de aceptar se procedió a la firma del consentimiento informado.

7.2 Recogida y procesamiento de la muestra

Se tomó una muestra de sangre periférica de 5 ml, en tubos vacutainer sin geles o activadores de la coagulación. El volumen de muestra requerido fue de 150 µl de suero, el cual fue conservado a una temperatura de -20°C por >3 meses y la semana previa al análisis a una temperatura entre 2-8°C.

La medición de PRL se realizó por el método quimioluminiscencia en un equipo Immulite 2000 XPi (ref. L2KPR2, Siemens Healthcare Diagnostics S.L., Deesfield, EEUU), según las instrucciones del fabricante.

8. Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se realizó con el software IBM SPSS versión 21 y el inferencial con el programa previo y con FINETTI.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y desviación estándar, la variable demográfica cualitativa dicotómica -sexo- se expresó en porcentaje.

Por otro lado, se comprobó la distribución normal de las variables cuantitativas de acuerdo a asimetría y curtosis, posteriormente se reportó en medias como medida de tendencia central y desviaciones estándar como medida de dispersión.

Para analizar la correlación de las variables de interés se utilizó la prueba paramétrica de coeficiente de correlación de Pearson.

9. Consideraciones éticas

Investigación de riesgo mínimo. El proyecto se aprobó por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México.

10. Recursos

Equipo médico del servicio de Reumatología, auxiliares e investigador de la unidad de Investigación, químicos del Laboratorio Central del HJM.

11. Cronograma de Actividades

Actividades	Junio 2014	Agosto-Diciembre 2014	Enero-Abril 2015	Mayo-Junio 2015	Julio-Diciembre 2015	Enero-Abril 2016
Estado del Arte						
Diseño y redacción del proyecto						
Registro de proyecto						
Toma y proceso de muestras						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						

IX. RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados obtenidos en la presente investigación, la muestra se conforma por un total de 23 pacientes participantes del estudio. Primeramente se describe la variable cualitativa sexo donde el 100% corresponde al sexo femenino y posteriormente las variables cuantitativas como edad, DAS28-PCR, PRL y US PD.

Se utilizó la prueba de test de normalidad de Shapiro wilk considerando la $n < 50$ para las variables cuantitativas donde todas presentaron una distribución normal.

Las características demográficas se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide.

Variable	Pacientes con artritis reumatoide
Tamaño – Número	n = 23
Edad – Años	
Mediana	47
Rango intercuartílico	22-72
Asimetría	.187
Curtosis	.004
Sexo - Número (%)	
Femenino	23 (100%)

En la siguiente tabla se describen las medias y la desviación estándar de las variables cuantitativas que obtuvieron distribución normal.

La edad media de la población fue de 45.70 ± 12.26 años, correspondiendo a la edad agrupada entre la 5ta-6ta década de la vida. (ver tabla 2 y gráfico 1)

Los niveles séricos de PRL presentaron una media de 3.46 ± 2.88 , encontrándose dentro de parámetros normales según los rangos de referencia laboratoriales.

Tabla 2. Descripción de variables cuantitativas.

Variables	Media (DS)
Edad	45.70 ± 12.26
DAS28-PCR	4.35 ± 0.76
PRL	3.46 ± 2.88
US PD	1.48 ± 2.1

Gráfico 1. Gráfico de barras que representa el porcentaje de edad agrupada de pacientes con artritis reumatoide.

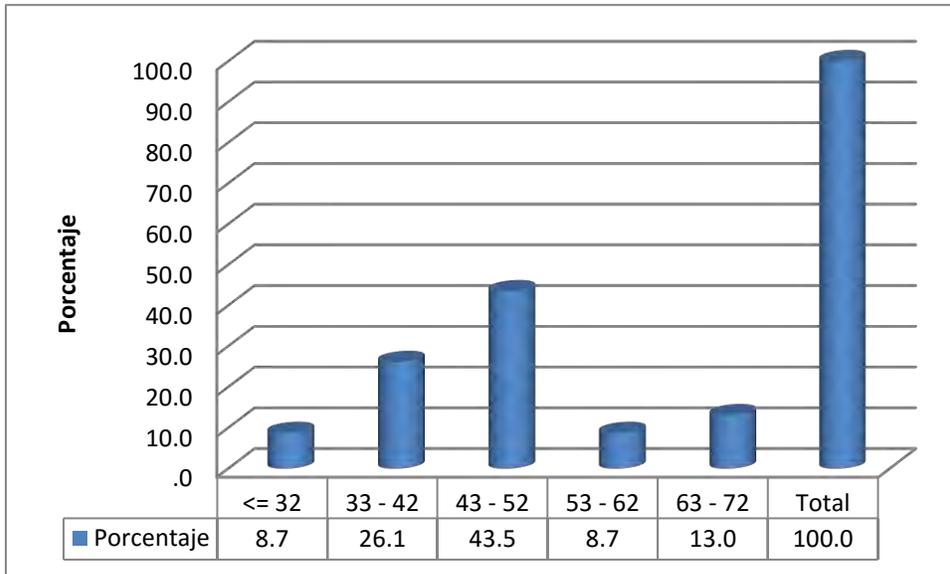
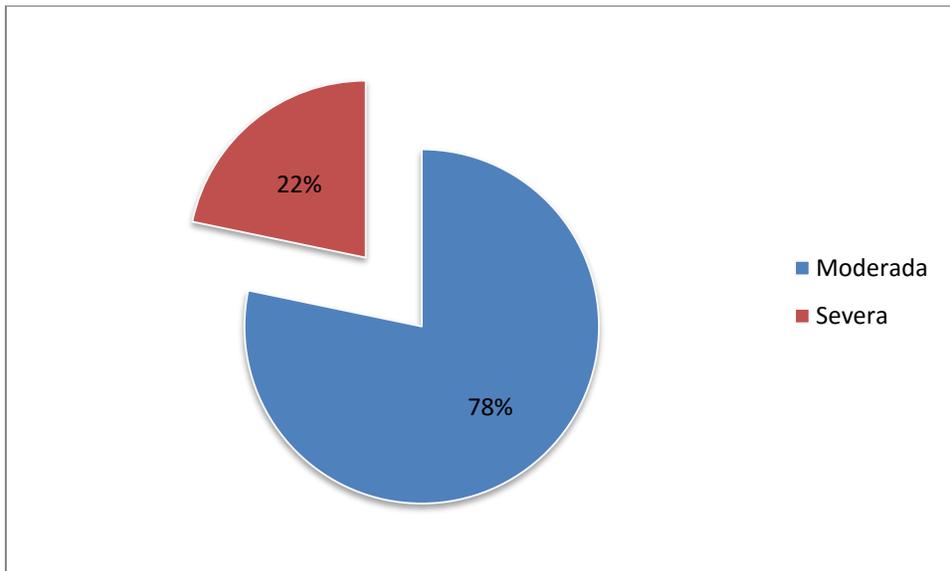


Gráfico 2. Gráfico de pastel que representa el porcentaje de actividad medida por la escala DAS28-PCR de pacientes con artritis reumatoide.



El 22% de los pacientes con AR desarrollaron actividad severa medida por la escala DAS28-PCR y el 78% restante pertenecen a los pacientes con actividad moderada (gráfico 2).

Para analizar la correlación entre las variables de interés se utilizó la prueba paramétrica de coeficiente de correlación de Pearson, donde se puede observar que el DAS28-PCR presentó una correlación moderada positiva con la prolactina con una p de 0.10. **(ver gráfico 4 y tabla 3)**

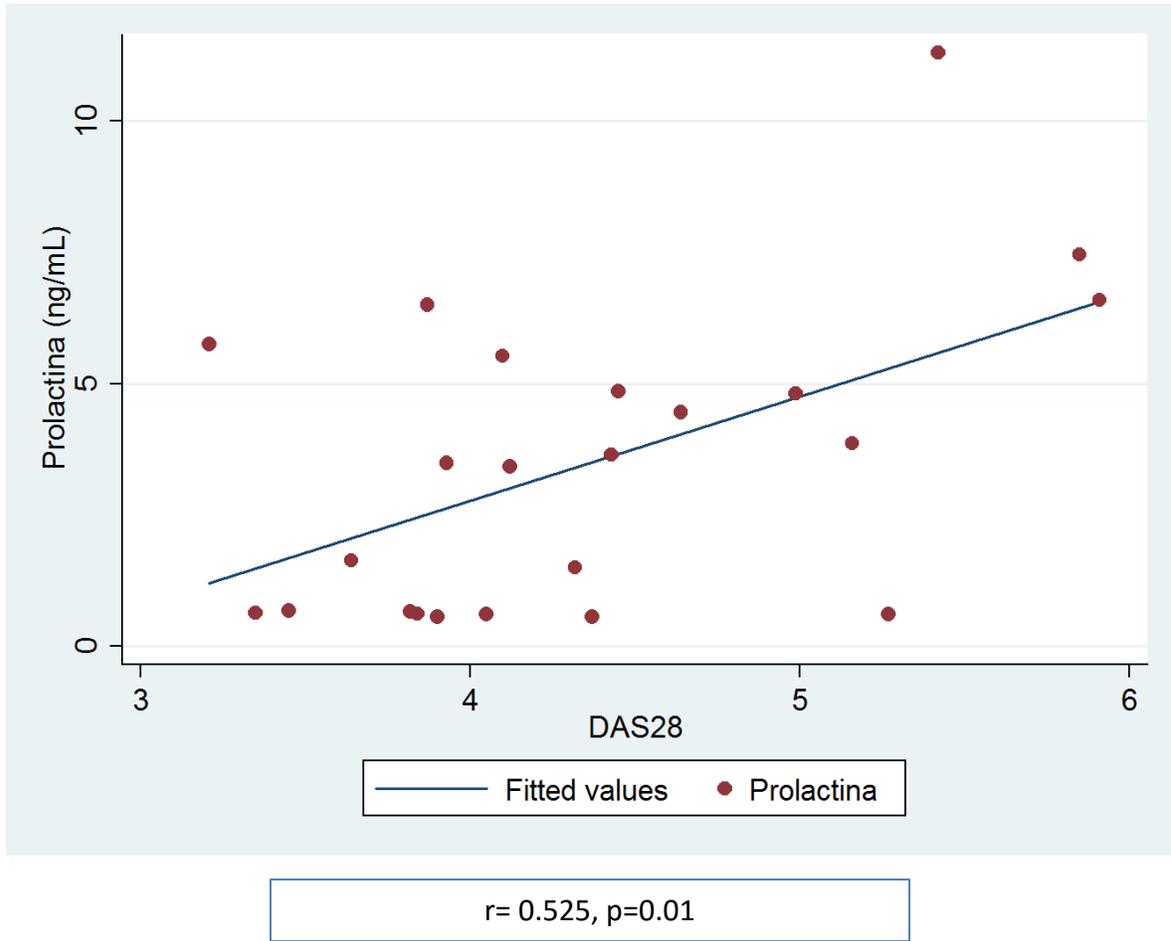
El US DP no presentó una correlación significativa siendo la p de 0.954 **(ver tabla 3)**

Tabla 3. Coeficiente de correlación de Pearson

		DAS28-PCR	Prolactina	US DP
DAS28-PCR	Correlación de Pearson	1	.525*	.078
			.010	.722
Prolactina	Correlación de Pearson	.525*	1	-.013
		.010		.954
US DP	Correlación de Pearson	.078	-.013	1
		.722	.954	

*Coeficiente de correlación de Pearson <0.05

Gráfico 3. Diagrama de dispersión de puntos de niveles séricos de prolactina y DAS28-PCR.



En este diagrama de dispersión se puede inferir que a mayores niveles séricos de prolactina presentaron mayor grado de actividad de la enfermedad.

X. DISCUSION

La población de pacientes con AR incluida en el presente estudio presenta características demográficas similares a las reportadas en la literatura, siendo mayor la prevalencia en el sexo femenino, con una mediana de edad de 47 años, abarcando al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva.

La actividad de éste grupo de pacientes medida por la escala DAS28-PCR fue de 22% en el grupo de actividad severa y el 78% restante pertenecen a los pacientes con actividad moderada.

Como se ha descrito previamente la PRL es una hormona con propiedades inflamatorias, en varios estudios se han reportado aumento de las concentraciones séricas de PRL en pacientes con AR activos.⁽²⁾ Dicha asociación se ha descrito en estudios de otras poblaciones como Italia y República Checa.^(3,13) Sin embargo en nuestra población de estudio, se han encontrado niveles séricos de PRL normales de acuerdo a los rangos de referencia.

Considerando que la secreción de PRL cumple con un notable ritmo circadiano, con valores elevados durante el sueño, ésta podría ser una razón por la cual los resultados fueron normales en nuestros pacientes, teniendo en cuenta que la recolección de muestras fue realizada durante la mañana.

Si bien el DAS28-PCR presentó una correlación moderada positiva con la prolactina con una p de 0.10, no existe una evidencia alta de asociación; probablemente debido a que no se alcanzó la muestra de población deseada.

El US DP no presentó una correlación significativa siendo la p de 0.954.

Por tal motivo este trabajo ofrece la oportunidad de dar continuidad al proyecto, haciendo más amplia la muestra y el seguimiento de los pacientes.

XI. CONCLUSION

En el presente estudio fue relevante realizar la correlación entre los niveles séricos de PRL y la actividad de la AR mediante la escala DAS28-PCR y por US musculoesquelético en los pacientes mexicanos, ya que mediante ello se ha visto una correlación moderada positiva de la prolactina con la actividad de la enfermedad, a pesar que los niveles séricos de PRL reportados fueron normales.

En lo que respecta al US DP no presentó una correlación significativa con la prolactina ni con el DAS28-PCR.

Los hallazgos de nuestro estudio han sido inconsistentes en comparación con otras poblaciones de estudio, en las cuales se reportan niveles séricos elevados de PRL en asociación con la actividad de la AR.

Por lo tanto se necesitarán otros estudios de investigación para corroborar estos hallazgos en la población mexicana, y así evaluar la posible asociación con la actividad de la AR.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Schneeberger E.E, Rosemffet M.G, Dal Para F, Chaparro del Moral R, Lencina M.V, Ruta S, et al. Pilot study on clinical, radiological and ultrasonographic correlation in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Arg Reumatol* 2015; 26(3): 19-26.
2. Reyes-Castillo Z, Pereira-Suárez A, Palafox-Sánchez C, Rangel-Villalobos H, Estrada-Chávez C, Oregón-Romero E, et al. The extrapituitary prolactin promoter polymorphism is associated with rheumatoid arthritis and anti-CCP antibodies in Mexican population. *Gene* 525 2013; 130–135.
3. Fojtíková M, Tomasová Studýnková J, Filková M, Lacinová Z, Gatterová J, Pavelka K, et al. Elevated prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and structural damage. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28: 849-854.
4. Alamanos Y, Drosos A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 4 2005; 130–136.
5. Jara L, Medina G, Saavedra M.A, Vera-Lastra O, Navarro C. Prolactin and Autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011; 40: 50–59.
6. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 11 2012; A465–A470.
7. Jara L. Neuroimmunoendocrine interaction in autoimmune rheumatic diseases: a new challenge for the rheumatologist. *Reumatol Clin* 2011; 7(2):85–87.
8. Eijsbouts A, Van den Hoogen F, Laan R, Sweep C, Hermus A, Van de Putte L. Decreased prolactin response to hypoglycaemia in patients with rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:433–437.
9. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2012; 18: S295-S302.
10. Rizzo Ch, Ceccarelli F, Gattamelata A, Vavala C, Valesini G, Iagnocco A. Ultrasound in rheumatoid arthritis. *Med Ultrason* 2013; Vol. 15, Nro. 3, 199-208.
11. Santiago L, Spindler W, Ruta S. Ultrasonografía musculoesquelética: su utilidad en artritis reumatoide. *Rev Arg Reumatol* 2012; 23(3): 36-44

12. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588.
13. Seriola B, Ferretti V, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Serum prolactin concentrations in male patients with rheumatoid arthritis. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2002; 966: 258–262.
14. Cardiel M, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado M, Gámez-Nava J, Barile L, Pacheco C. et al. Update the mexican drug therapy guide rheumatoid arthritis of the mexican college of rheumatology. *Reumatol Clin* 2014; 10(4):227–240.
15. Tietz N. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. WB Saunders, Philadelphia, London 2.Ed. 1992.
16. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.
17. Smolen J, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
18. Barrera A, Beltrán J, Blanco F, Aguilar S, Jara L, Gómez M, et al. Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide del adulto. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html.
19. Torp-Pedersen S, Christensen R, Szkudlarek M, Ellegaard K, D'Agostino M, Iagnocco A, et al. Power and color doppler ultrasound settings for inflammatory flow. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 67, No. 2, February 2015; pp 386–395.
20. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 6 2007; 537–542.
21. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl* 2011 Jan; 86:3-8.
22. Belmonte Serrano M.A. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin* 2008; 4(5):183-90.
23. Rivero A, García-Calvo A. Biochemical diagnosis of monomeric hyperprolactinemia. *An. Sist. Sanit. Navar* 2011; 34 (2): 145-152.
24. Galarza-Maldonado C, Massardo L, Pons-Estel B, Cardiel M. Rheumatoid Arthritis. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* 2008; 978-1-60327-285-83.

25. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a Novel 7-Joint Ultrasound Score in Daily Rheumatologic Practice: A Pilot Project. *Arthritis & Rheumatism* 2009; Vol. 61, No. 9, pp 1194–1201.
26. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Sattler H, et al. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1163–1169.
27. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:417–9.
28. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheum* 2005; 32:2485–7.
29. Stone M, Bergin D, Whelan B, et al. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol* 2001; 28:1979–82.
30. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:641–9.17. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci.
31. Pineda Villaseñor C, Macías Palacios M, Bernal González A. Principios físicos básicos del ultrasonido. *Investigación en discapacidad*. Vol. 1, Núm. 1 2012; 25-34.
32. Alarcón-Segovia D, Molina J. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*. 2006; 233-237.