

REUMATOLOGÍA

ARTRITIS REUMATOIDE

Ariana Morales López*

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune syndrome, characterized by a chronic inflammation of joints. This disease affects 1 % of the population and possesses a high level of morbidity. In his etiology there affect diverse environmental, genetic and immunological factors. Several cellular lineages of the immune system improve the chronic inflammation developed in articulations, mainly T cells. The treatment of RA consists of medicines that calm the pain, and that are indicated opportunely by means of the decrease of the inflammation, controlling this way the progression of

the injured to articulate, nevertheless many people present the disadvantage of presenting adverse effects. With the advances at autoimmunity's area, new variants of treatments have developed for these illnesses. Pathogenesis of rheumatoid arthritis had been thoroughly studied, and main molecules involved in this process had been elucidated, which constitute therapeutic focus for the treatment of this autoimmune disorder.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica,

sistémica, lentamente progresiva la cual evoluciona hacia el daño articular e incapacidad si no es diagnosticada y tratada oportunamente. Esta patología se caracteriza por ser poliarticular, simétrica y seguir un patrón de afección predominante en las articulaciones periféricas, suele respetar las articulaciones proximales (aunque en algunos casos el compromiso de estas no excluye el diagnóstico). Su incidencia es de 0.6% a 1%, perjudica a todos los grupos étnicos y se identifica más frecuentemente en el sexo femenino entre la 4ta y 6ta década de la vida, aunque en edades avanzadas la diferencia de prevalencia entre ambos

* Médico General.

sexos disminuye. En décadas anteriores la AR se consideraba una enfermedad benigna, sin embargo hoy día se sabe que esta patología presenta un aumento en la tasa de mortalidad debido a todas complicaciones con las que coexiste. Los descubrimientos terapéuticos en la AR han evolucionado y se intenta controlar el progreso de la enfermedad para evitar la lesión articular y la discapacidad a la que puede llevar esta patología, sin embargo, la AR continua siendo un tema de gran interés médico debido a que al desconocer su etiología con exactitud cada día surgen nuevas interrogantes acerca del abordaje óptimo que se le debe ofrecer al paciente para mejorar su calidad de vida.

ETIOLOGÍA

Su causa aun es desconocida, no obstante, se ha observado que en la mayoría de casos se relaciona con una predisposición genética del alelo HLA DR4, y/o los alelos relacionados del complejo de histocompatibilidad clase II. (7, 8, 10, 11) Sin embargo, los factores de riesgo genético no explican en su totalidad la aparición de esta patología, por lo que se han postulado teorías que sugieren que, además de la predisposición genética, puede haber influencia de factores ambientales como agentes infecciosos, entre estos:

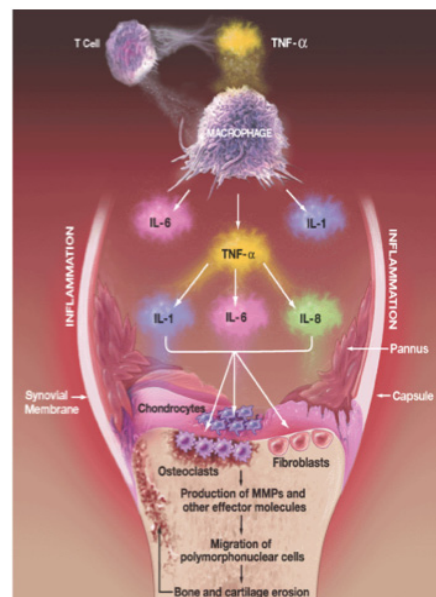
virus Epstein-Barr (EBV), retrovirus, parvovirus B19, virus de la hepatitis C, Mycobacterium tuberculosis y el micoplasma proteus; desencadenan la manifestación de la enfermedad. (10, 16)

FISIOPATOLOGÍA

La alteración inicial parece ser una reacción inflamatoria inespecífica que se desencadena por un estímulo desconocido. Se manifiesta como una inflamación autoinmune sinovial, la cual se da por la infiltración de células inflamatorias, predominantemente Células T y macrófagos a la membrana sinovial, lo que conlleva a una lesión microvascular y un aumento en el número de células de revestimiento sinovial e inflamación perivascular por células mononucleares, posteriormente este proceso inflamatorio se extiende hacia el cartílago adyacente y el hueso ocasionando así el daño articular. (10) No está claro el mecanismo exacto mediante el cual se produce la destrucción ósea cartilaginosa, aunque el líquido sinovial contiene enzimas capaces de degradar el cartílago, la mayor parte de la destrucción se produce en yuxtaposición a la membrana sinovial inflamada (pannus sinovial o tejido de granulación sinovial), que se extiende hasta cubrir el cartílago articular. (11,

15) Se ha documentado además, que la mayoría de los pacientes presentan Factor Reumatoide positivo, el cual es un anticuerpo dirigido contra la parte Fc de la IgG. En este sentido, se debe aclarar que lo anterior no es específico ya que no todos los pacientes con AR lo presentan, y además puede estar positivo en otras patologías. (9) Adicionalmente, se estudia la importancia de otros anticuerpos como el anti-CCP y el ANA y su grado de relación con la patología. (8, 11) En la siguiente figura se ilustra el mecanismo de la sinovitis inflamatoria y algunos de las células involucradas en el proceso.

Fig 1. Mecanismo de la sinovitis inflamatoria.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución de la AR es variable,

sin embargo se han descrito estudios que revelan que los pacientes mal controlados o con formas agresivas de la enfermedad presentan aproximadamente 10 años menos de vida, acompañados de deterioro funcional y progresión hasta la discapacidad. (12) La mayor parte de los pacientes con AR despliegan un curso insidioso, inicialmente se manifiestan con síntomas generales como astenia, anorexia, debilidad generalizada, y síntomas músculo-esqueléticos inespecíficos, hasta que se evidencia la sinovitis. En estadíos tempranos de la enfermedad es difícil establecer un diagnóstico ya que su clínica es muy inespecífica, conforme avanza la enfermedad aparecen síntomas más característicos como la afección poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies; usualmente siguiendo una distribución simétrica.

Afección articular:

Habitualmente se ven comprometidas las articulaciones metacarpofalángicas y las muñecas, menos frecuente que las anteriores pero si muy comúnmente afecta las articulaciones metatarsfalángicas, y en algunos pacientes se ha observado incluso subluxación atloaxoidea. Generalmente esta enfermedad respeta las articulaciones Interfalángicas distales. Su principal síntoma es el dolor en

la articulación afectada, otras manifestaciones tales como tumefacción y sensibilidad pueden no situarse específicamente en las articulaciones. Es frecuente la rigidez generalizada sobre todo en periodos de inactividad. Además como característica casi invariable, se presenta rigidez matutina prolongada por más de una hora, sin embargo este síntoma no es específico de AR debido a que se puede hallar en otros tipos de artritis. Al principio el dolor y la inflamación reducen la capacidad de movimiento articular, gradualmente evoluciona a deformidad, y en etapas avanzadas o formas agresivas origina incapacidad. (17) Las deformidades más características de la enfermedad son la desviación radial a nivel de la muñeca con desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales (deformidad en Z), hiperextensión de articulación Interfalángica proximal con flexión compensadora de Interfalángica distal (deformidad en cuello de cisne), deformidad por flexión de las articulaciones Interfalángicas proximales por extensión de las Interfalángicas distales (deformidad en botón), entre otras.

Manifestaciones Extrarticulares

Al ser una enfermedad multiorgánica, la AR puede

comprometer cualquier sistema, consecuentemente, aumenta la mortalidad en los pacientes que presentan estas manifestaciones en comparación con pacientes que cursan con AR en formas menos agresivas, por lo que se torna indispensable valorar de forma individual las complicaciones que puedan surgir para brindar el tratamiento adecuado. (7) Los nódulos reumatoides pueden aparecer en cualquier órgano, generalmente se localizan en sitios de presión como la bolsa olecraneana, el área proximal del cúbito, etc. Son de consistencia firme, adheridos a planos profundos, y suelen ser indoloros. (3) El compromiso cardiaco es una complicación frecuente, principalmente la pericarditis, a su vez la enfermedad pulmonar se manifiesta con mayor frecuencia como pleuritis, aunque también se han descrito neumonitis intersticiales, nódulos pulmonares, bronquiolitis obliterante y con menor frecuencia se habla de hipertensión pulmonar. (17) En cuanto al compromiso neurológico, principalmente neuropatías por atrapamiento, mielopatía cervical, mononeuritis múltiple (vasculitis), y polineuropatías son por lo general secundarios a fenómenos vasculíticos. (17) Se describen además alteraciones hematológicas como: anemia multifactorial asociada tanto al proceso inflamatorio crónico

como a la ferropenia, suele ser normo citica -normo crómica. La trombocitosis es otra manifestación común, puede también asociar leucocitosis o leucopenia, entre otros. (4) En las manifestaciones oculares, lo más frecuente es la queratoconjuntivitis seca derivada de un Síndrome Sjögren secundario, puede presentar además epiescleritis o escleritis. (17) El compromiso óseo marcado por la osteopenia yuxtaarticular, puede evolucionar a osteoporosis, tanto por el proceso de la enfermedad como por tratamiento corticoide. (5) Se han descrito lesiones en otros órganos como daño hepático, daño renal, amiloidosis entre otras de las muchas complicaciones que se pueden manifestar. (17)

DIAGNÓSTICO

Se determina principalmente por clínica, sin embargo, los análisis de laboratorio y los estudios radiológicos pueden contribuir con este. (6, 12) Lamentablemente, el diagnóstico de la AR puede verse retardado debido a la sintomatología inespecífica inicial de los pacientes, por lo que es de suma importancia realizar una historia clínica, un examen físico completo y mantener la sospecha ante pacientes que aquejan síntomas generales como astenia, síntomas músculo- esqueléticos imprecisos,

antecedentes heredo familiares de AR para lograr identificar la patología en etapas tempranas, ya que cuando se presentan los síntomas característicos es fundamental iniciar con un tratamiento oportuno para evitar que se produzca el daño articular. (12) Es útil realizar estudios como la radiografía simple de mano y muñeca, pese a que no aportan datos relevantes al inicio de la enfermedad debido a que las alteraciones radiológicamente visibles como la pérdida de cartílago, disminución del espacio interarticular, erosiones óseas, etc., se observan en fases más avanzadas, generalmente se utiliza para apoyar el diagnóstico y tener un punto de comparación para valorar el avance de la lesión articular a través del tiempo. (6) Otros estudios como el hemograma, VES, PCR, aportan datos importantes para el diagnóstico debido a que en la mayoría de casos dichos estudios se alteran en esta patología. (4) Además, se pueden realizar pruebas para determinar presencia de Factor reumatoide, anti-CCP y anticuerpos ANA, aunque dichos estudios son inespecíficos tienen gran correlación con la patología. (8) Algunos autores mencionan criterios para realizar el diagnóstico de la AR, en los que se toma en cuenta manifestaciones como: rigidez matutina que tenga una duración superior a 1 hora,

artritis de 3 o más articulaciones, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica, nódulos reumatoides, factor reumatoide sérico, alteraciones radiológicas, etc. No obstante, en las guías actuales se establece que dichos criterios deben utilizarse únicamente como herramienta de apoyo y no deben considerarse criterios diagnósticos como tal, debido a que no son excluyentes de la patología, por lo tanto, es fundamental valorar a cada paciente de forma individual para establecer un diagnóstico ante la sospecha, debido a que los pacientes con una artritis temprana presentan una evolución variable; desde procesos autolimitados que resuelven espontáneamente hasta formas severas de artritis crónicas erosivas. (2)

TRATAMIENTO

De acuerdo a The Royal Australian College of General Practitioners, el tratamiento inicial de los pacientes con AR temprana se realiza con Anti inflamatorios no esteroides (AINES) e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2). Sin embargo, no existe evidencia de que estos prevengan el daño articular. (13) Otros autores contemplan que entre más temprano se inicie el tratamiento de la AR se han obtenido mejores resultados. Las últimas guías

describen la existencia de un periodo llamado “*Ventana de oportunidad terapéutica*”, el cual comprende el momento desde el cual se inician los síntomas hasta la aparición del daño articular. Actualmente se describe que si se logra frenar o abolir la inflamación durante este período, se evitaría el daño articular y las complicaciones asociadas. La duración de la enfermedad se emplea como factor pronóstico de respuesta al tratamiento, por lo tanto ante una menor duración de síntomas se interpreta una mayor respuesta al tratamiento. Idealmente se aconseja iniciar el tratamiento inmediatamente cuando aparecen los síntomas, sin embargo debido al curso tan variable que presenta la enfermedad y lo difícil que es diagnosticarla al inicio, se debe valorar cada caso y establecer la necesidad de plantear la interrogante de tratar un padecimiento eventualmente autolimitado con medicamentos potencialmente dañinos, o no brindar tratamiento a una AR en forma oportuna y desperdiciar la oportunidad de la ventana terapéutica. (2) En la actualidad se relaciona la erosión de manera directamente proporcional a la sinovitis por el tiempo, es decir, se cree que si se mantiene controlada la inflamación lo mejor posible se evita la progresión del daño estructural erosivo en las articulaciones. (17)

Para determinar el estado del paciente se debe recolectar una valoración global de su enfermedad, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas a la palpación de un total de 28 articulaciones exploradas, los valores de reactantes de fase aguda, y la visión médica acerca de la actividad de la enfermedad; esto con el fin de obtener un punto de comparación a través del tiempo y evaluar la evolución del paciente. La Asociación costarricense de Reumatología establece que se debe determinar el grado de actividad de la enfermedad mediante tablas de valoración creadas para este fin, para elegir el esquema terapéutico a seguir. (2, 14) Existen esquemas de monoterapia (Metotrexate (Mtx), Leflunomida, Sulfasalazina (SSZ), Hidroxicloroquina (HCQ)) y terapia combinada (Mtx + SSZ + HCQ, Mtx + HCQ, Mtx + SSZ, Mtx + Leflunomida, Mtx + Ciclosporina). La dosis de Metotrexate y Sulfasalazina a utilizar al inicio, debe ser indicada por el reumatólogo. (2, 14) Posteriormente en cada cita se valora si se logró o no la meta terapéutica y se ajusta el tratamiento según la respuesta obtenida. (1) Cuando no se logra la remisión con la dosis inicial del Metotrexate, se debe aumentar paulatinamente la dosis hasta alcanzar la meta terapéutica o la

dosis máxima (25mg/semana), o en su defecto, la dosis máxima tolerable, en un período de tres meses desde su inicio, esta misma conducta sería aplicable para sulfasalacina. (2) En aquellos pacientes en los que se logre obtener una remisión clínica continua (más de 6 meses), se debe valorar la posibilidad de simplificar el esquema terapéutico que se encuentra recibiendo o dar una dosis de mantenimiento. (12) Los pacientes que continúen con un grado de incapacidad funcional o que no alcancen la remisión clínica, se consideran fallo terapéutico, por lo tanto, se debe modificar el esquema de tratamiento, mientras que en los pacientes con artritis refractaria queda a criterio del reumatólogo si se beneficiarán o no al recibir terapia con agentes biológicos. (1, 2, 5) Se recomienda indicar el tratamiento con agentes biológicos en la artritis refractaria de manera que se emplee como terapia aditiva, es decir, se asocia al último esquema que recibía el paciente, debido a que existe evidencia de la eficacia de diferentes agentes biológicos asociados a DMARs (No se habla de eficacia definitiva de un agente biológico hasta los 6 meses de tratamiento). Es importante destacar que los agentes biológicos presentan efectos adversos, por lo que se recomienda utilizarlos únicamente en los casos estrictamente

necesarios. (2)

RESUMEN

La artritis reumatoide es un síndrome autoinmune, cuyo principal síntoma es la inflamación crónica articular. Afecta al 1 % de la población y evoluciona a la incapacidad física de las personas que sufren este padecimiento. En su etiología inciden diversos factores ambientales, genéticos e inmunológicos. En el proceso de inflamación crónica articular que se desarrolla participan varios linajes celulares del sistema inmune, particularmente células T. El tratamiento de la artritis reumatoide consiste en fármacos que aplacan el dolor, y que se indiquen oportunamente mediante la disminución de la inflamación, evitando de esta forma la progresión del daño articular, no obstante muchos presentan el inconveniente de producir efectos adversos. Actualmente, con los adelantos que se han desarrollado en el campo de la Inmunología, particularmente, en el área de

patologías autoinmunes, han surgido nuevas variantes para el tratamiento de este tipo de patologías. La fisiopatología de la artritis reumatoide ha sido muy estudiada y se han identificado las principales moléculas involucradas en el proceso, las cuales constituyen blancos terapéuticos para el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ábalos M. et al. Calidad de vida relacionada con la salud tras terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;7(3): 167-171.
2. Asociación Costarricense de Reumatología. Guías de manejo de la artritis reumatoide. *Acta méd. costarric* [online]. 2011, vol.53, suppl.1, pp. 19-25. ISSN 0001-6002.
3. Carretero C. Artritis reumatoide nuevas perspectivas farmacológicas. *OFFARM.* Vol. 26 Núm 4 Abril 2007.
4. Carretero C. Artritis Reumatoide diagnóstico y tratamiento. *OFFARM.* Vol. 27 Núm 4 Abril 2008.
5. Castañeda S. et al. Diferencias en el manejo de la artritis reumatoide precoz y establecida. *Reumatol Clin.* 2011;7(3):172-178.
6. Chavez L. et al. Agudeza diagnostica del examen físico de rodilla en la artritis reumatoide: estudio clínico y sonografica del derrame articular y quiste de Baker. *Reumatol Clin.* 2007;3(3):98-100.
7. James T. Jr, Shelley B. Emerging Trends in Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care Clin Office Pract* 37 (2010) 779–792.
8. Kochi et al. Genetics of rheumatoid arthritis: Underlying evidence of ethnic differences. *Journal of Autoimmunity* 32 (2009) 158–162.
9. Lorenzo. Rheumatoid Arthritis. *Foot Ankle Clin N Am* 12 (2007) 525–537.
10. McInnes, Schett. Mechanisms of Disease. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
11. Pratt, et al. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 37–48.
12. Robustillo V, Rodríguez M. ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide?. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):339-342.
13. Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. Approved by NHMRC on 12 June 2009. ACN 000 223 807, ABN 34 000 223 807.
14. Scott, Wolfe. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.
15. Tercero G., Olalla H. Artritis Reumatoide. *Clínica y Arsenal Farmacoterapéutico.* OFFARM. vol 29 núm 4 Julio-Agosto 2010.
16. Torres et al. Principales estrategias terapéuticas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*, Vol. 39, No. 3, 2008.
17. Villaverde G., Balsa C. ¿El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo? *Reumatol Clin.* 2010;6(2),106-110.