

Artritis Reumatoide

Medicina Basada en Evidencias

Docente: Dr. Eduardo Zebadua
Alumna: Johary G. Ramos Aquino

8vo.Semestre

Caso Clínico

Mujer de 35 años derivada al reumatólogo desde atención primaria por dolores y rigidez creciente en sus dedos y muñecas desde hace más de tres meses.

Antes de su último embarazo tres años antes, había experimentado síntomas similares, pero éstos con el tiempo desaparecieron.

Tras el nacimiento de su último hijo, la paciente refiere una mayor intensidad de los síntomas, encontrándose progresivamente más torpe para llevar a cabo tareas cotidianas y aficiones habituales como jugar con su videoconsola.

Los síntomas eran peores por la mañana. La paciente no presentaba problemas en el resto de sus articulaciones.

La historia familiar reveló que su madre había padecido artritis reumatoide.

En la exploración la paciente estaba pálida. Sus muñecas presentaban hinchazón dolorosa, bilateral y simétrica. La paciente mostraba movimientos normales. El resto de la exploración física no mostraba ninguna alteración.

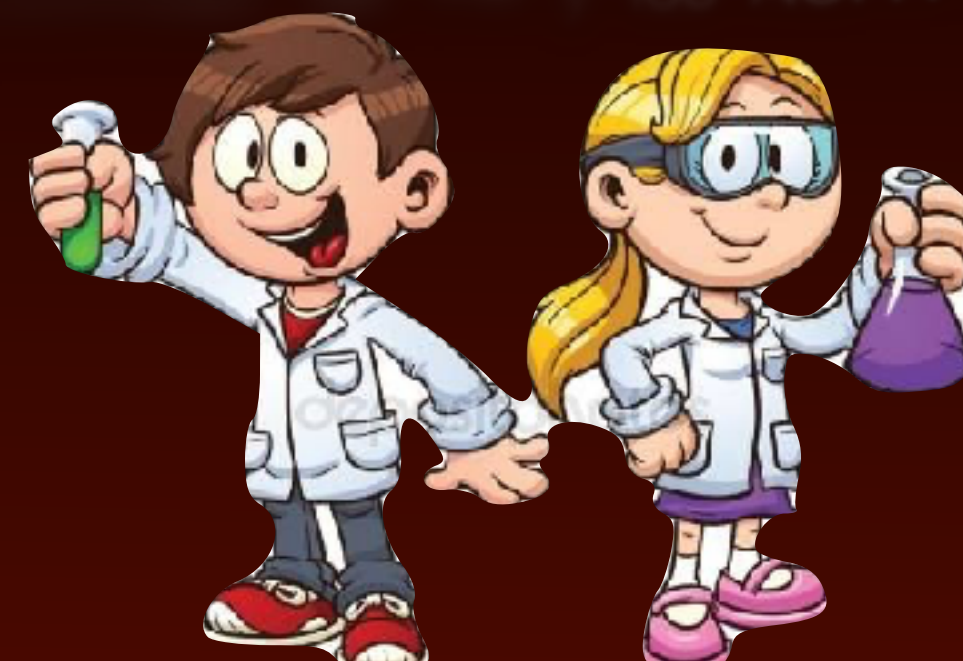


Los resultados analíticos encontrados tanto en el hemograma como en la bioquímica rutinaria fueron normales, excepto los siguientes:

- VSG:48
- PCR:16mg/dl
- factor reumatoide(IgM): 160 U/ml
- Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado: 84 UI/mL
- Anticuerpos Antinucleares: Negativo.



Es evidente que nos encontramos ante un proceso inflamatorio reflejado por los reactantes de fase aguda. La fuerte y simultánea positividad del FR y los ACPA nos orientan con fuerza a la presencia de AR.



VSG

Hombres: 0-22mm/h
mujeres: 0-29mm/h

PCR

Valores normales:
entre 1.0mg/L y
3.0mg/L

FR

Valor normal:
<15UL/ml
Titulo normal: <1:80
(1 a 80)

Anti-PCC

Negativo: <20UL
Positivo debil: entre
20-39UL
Positivo moderado: entre
40-59UL
Positivo fuerte: >o igual a
60UL



Si aplicamos los criterios ACR/EULAR de 2010, la paciente sufría artritis reumatoide ya que ostentaba una puntuación de 7; además, por los resultados podemos inferir que estamos ante una AR agresiva y con peor pronóstico.

El embarazo ejerció un efecto protector sobre la madre que desapareció en cuanto tuvo lugar el parto. Se ha descrito que durante el embarazo se produce una mejoría o incluso una remisión completa de la AR.



Criterios de Clasificación Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010

Criterio articular	Puntaje
1 Articulación grande	0
2 – 10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de las grandes)	3
>10 articulaciones (al menos 1 pequeña)	5
Criterio serológico (al menos un test es necesario)	
RA test y ACCP negativos	0
RA test positivo bajo ó ACCP positivo bajo	2
RA test positivo alto ó ACCP positivo alto	3
Reactantes de fase aguda (al menos un test es necesario)	
VSG y PCR normal	0
PCR anormal o anormal VSG	1
Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Interpretación: "AR definitiva": Confirmación de sinovitis en al menos 1 articulación, en ausencia de otras alternativas diagnósticas y un puntaje de 6 ó mayor

Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar no solo las articulaciones. En algunas personas el trastorno también puede dañar una gran variedad de sistemas del cuerpo como :

- ◆ Piel
- ◆ Ojos
- ◆ Pulmones
- ◆ Corazón
- ◆ Vasos sanguíneos

La artritis reumatoide es un trastorno autoinmunitario que se produce cuando el sistema inmunitario ataca por error a los tejidos del cuerpo.

A diferencia del desgaste que provoca la artrosis, la artritis reumatoide afecta al revestimiento de las articulaciones lo que produce una hinchazón dolorosa que finalmente puede causar erosión ósea y deformidad de la articulación.

Artritis reumatoide
20-40 años
Articulaciones **MCF**, **IFP** y **MTF**; muñecas, codos, rodillas, tobillos, caderas y hombros.
Movimiento disminuye el dolor.
Anticuerpos vs antígeno péptido citrulliano (ACPA) y FR (+)

Osteoartritis
>50 años
Articulaciones **IFD**, **IFP** y **base del pulgar**; columna cervical y lumbosacra.
Movimiento aumenta el dolor
Nódulos de **Bouchard** y **Heberden**

>1 hora **Rigidez matutina** **< 30 min**

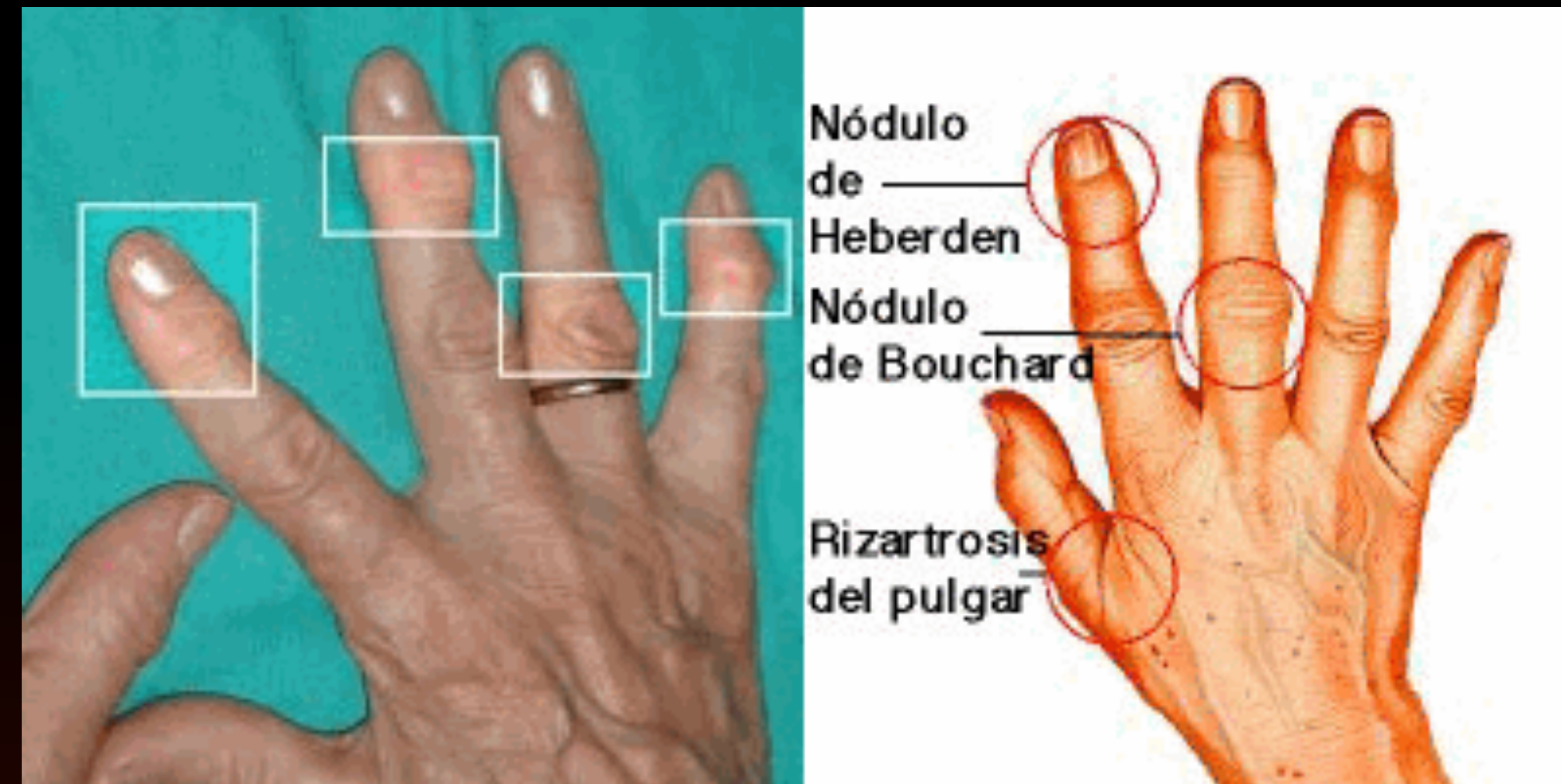
MCF: Metacarpofalángicas
IFP: Interfalángicas proximales
IFD: Interfalángicas distales
MTF: Metatarsfalángicas

SFO TLIGHT Med

Signos y Síntomas

Los signos y síntomas de la artritis reumatoide pueden incluir los siguientes:

- Dolor en Articulaciones(ambos lados del cuerpo)
- Calor en articulaciones
- Hinchazón en articulaciones
- Rigidez en articulaciones (empeora en la mañana)
- Fatiga
- Fiebre
- Perdida de peso



La artritis reumatoide temprana suele afectar las articulaciones mas pequeñas primero, particularmente las articulaciones de manos y pies

A medida que avanza la enfermedad los síntomas suelen propagarse a las muñecas, rodillas, tobillos, codos, caderas y los hombros.



Factores de Riesgo

Sexo : +frec. Mujeres

Edad : comienza entre los 40-60 años de edad

Antecedentes familiares : riesgo mayor de padecer la enfermedad

Tabaquismo : aumenta el riesgo de presentar la enfermedad

Obesidad: riesgo de presentar la enfermedad

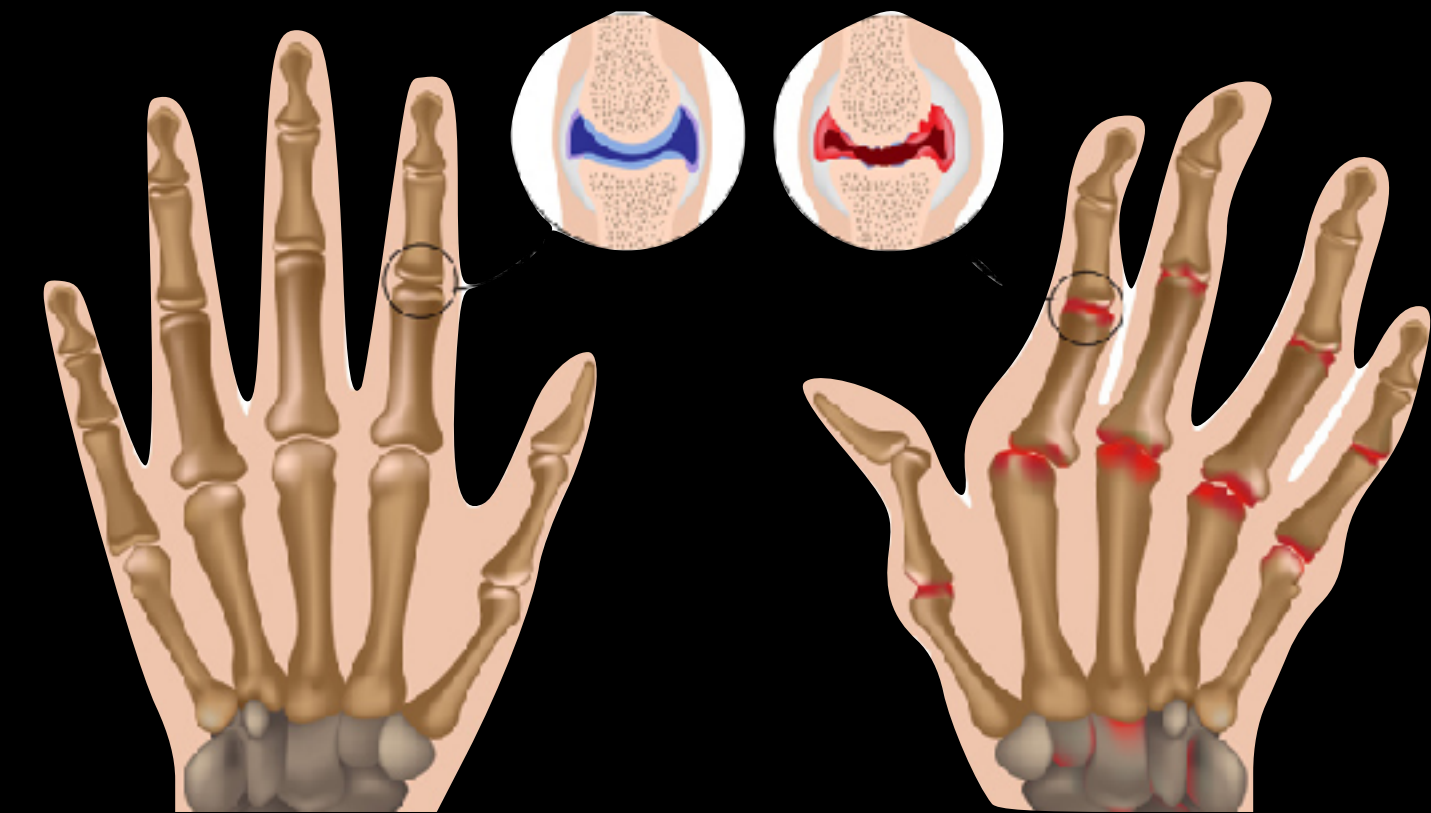
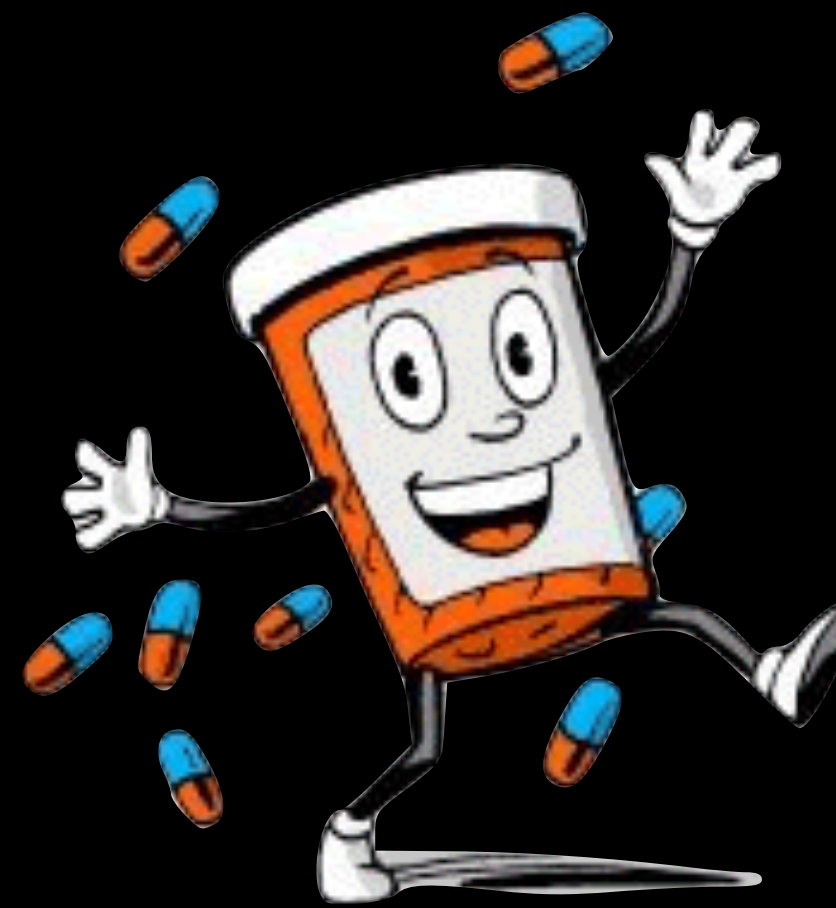


Diagnostico

- anamnesis
- Factor reumatoide
- • Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-ccc)
- Conteo sanguíneo completo
- Proteína C Reactiva
- Tasa de sedimentación eritrocítica
- Rx de las articulaciones
- Ecografía o resonancia magnética de las articulaciones

Tratamiento

- Metotrexato (mas comun utilizado)
- Leflunomida y hidroxicloroquina también se puede utilizar
- Sulfalazina



Los antiinflamatorios no esteroideos:

•El tramadol se puede asociar a AINE cuando el dolor no ha sido adecuadamente controlado con AINE como monoterapia. Los opioides mayores (morfina, oxicodona, etc.) pueden utilizarse solos o asociados a AINE o a paracetamol.

Agente Modificador de la Enfermedad:

•hidroxicloroquina (6,5 mg/kg/día), sulfasalazina (1-2g/día), ciclosporina, sales de oro, azatioprina, entanercept, infliximab, leflunomida, ciclofosfamida y metotrexato.

Los glucocorticoides:

•a dosis bajas administradas a las 10 de la mañana disminuyen la evolución del daño articular. No deben ser recomendados de rutina. La prednisona a dosis bajas no se recomiendan tratamientos prolongados.

Concomitantemente con la administración de corticoides:

•se debe administrar calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (400 unidades/día). Los bifosfonatos (alendronato) pueden reducir la pérdida de calcio cuando se administran corticoides.

La cirugía:

•(sinovectomía, eliminación de cabeza cubital, artroplastia metacarpofalángica, prótesis total de rodilla y cadera, eliminación de la cabeza de los metatarsianos, ortesis) está indicada cuando el dolor no mejora con medidas médicas y hay pérdida de función.

Tratamiento


El metotrexato (MTX) es el fármaco de primera línea para el tratamiento de una serie de trastornos reumáticos y no reumáticos. Actualmente se utiliza como enfermedad ancla, modificando el fármaco antirreumático en el tratamiento de la artritis reumatoide. A pesar del desarrollo de numerosas terapias dirigidas nuevas, MTX sigue siendo la columna vertebral de la terapia de AR debido a su potente eficacia y tolerabilidad.

También ha habido un interés creciente en el uso de MTX en el tratamiento de la artritis crónica mediada por virus. Muchos virus, incluidos los alfavirus del viejo mundo, el parvovirus B19, el virus de la hepatitis B / C y el virus de la inmunodeficiencia humana, se han asociado con enfermedades artríticas y recuerdan a la AR.



Review

Methotrexate an Old Drug with New Tricks

Yosra Bedoui ¹, Xavier Guillot ², Jimmy Sélambarom ¹, Pascale Guiraud ¹, Claude Giry ³ ,
Marie Christine Jaffar-Bandjee ³, Stéphane Ralandison ⁴ and Philippe Gasque ^{1,3,*}

- ¹ Unité Mixte de Recherche Processus Infectieux en Milieu Insulaire Tropical (PIMIT), INSERM U1187, CNRS 9192, IRD 249, Université de La Réunion—Plateforme Technologique CYROI—2, rue Maxime Rivière, 97490 Sainte-Clotilde, France; yosra.bedoui.bouhouch@gmail.com (Y.B.); jimmy.selambarom@univ-reunion.fr (J.S.); pascal.guiraud@univ-reunion.fr (P.G.)
 - ² Service de Rhumatologie, CHU La Réunion site Félix Guyon, Allée des Topazes, CS11021, 97400 Saint Denis de La Réunion, France; xavier.guillot@chu-reunion.fr
 - ³ Laboratoire de biologie, CNR associé des arbovirus, CHU La Réunion site Félix Guyon, Allée des Topazes, CS11021, 97400 Saint Denis de La Réunion, France; claude.giry@chu-reunion.fr (C.G.); marie-christine.jaffarbandjee@chu-reunion.fr (M.C.J.-B.)
 - ⁴ Service de Rhumatologie—Médecine Inteme, CHU Morafeno, Route d'Ivoloina 501, Toamasina, Madagascar; stephane_ralandison@yahoo.fr
 - ⁵ Pôle de Biologie, secteur Laboratoire d'Immunologie Clinique et Expérimentale de la zone de l'Océan Indien (LICE-OI), CHU La Réunion site Félix Guyon, Allée des Topazes, CS11021, 97400 Saint Denis de La Réunion, France
- * Correspondence: philippe.gasque@gmail.com

Received: 23 July 2019; Accepted: 30 September 2019; Published: 10 October 2019



Abstract: Methotrexate (MTX) is the first line drug for the treatment of a number of rheumatic and non-rheumatic disorders. It is currently used as an anchor disease, modifying anti-rheumatic drug in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Despite the development of numerous new targeted therapies, MTX remains the backbone of RA therapy due to its potent efficacy and tolerability. There has been also a growing interest in the use of MTX in the treatment of chronic viral mediated arthritis. Many viruses—including old world alphaviruses, Parvovirus B19, hepatitis B/C virus, and human immunodeficiency virus—have been associated with arthritogenic diseases and reminiscent of RA. MTX may provide benefits although with the potential risk of attenuating patients' immune surveillance capacities. In this review, we describe the emerging mechanisms of action of MTX as an anti-inflammatory drug and complementing its well-established immunomodulatory activity. The mechanisms involve adenosine signaling modulation, alteration of cytokine networks, generation of reactive oxygen species and HMGB1 alarmin suppression. We also provide a comprehensive understanding of the mechanisms of MTX toxic effects. Lastly, we discussed the efficacy, as well as the safety, of MTX used in the management of viral-related rheumatic syndromes.

1. Introduction

Methotrexate (4-amino-10-methylfolic acid, MTX), an analog and antagonist of folic acid, is commonly used in the treatment of a wide range of malignant and non-malignant diseases [1].

Originally developed as an anticancer medication, MTX is currently the first-line disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), juvenile idiopathic arthritis, and psoriasis, and is useful in inflammatory bowel diseases, multiple sclerosis, vasculitis, systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases, and transplantation due to its beneficial anti-inflammatory and immunomodulatory activities [1–3].

MTX has also prompted a growing interest in the treatment of viral mediated arthritis [4]. Many viruses—including old world alphaviruses, Parvovirus B19, hepatitis B/C virus (HBV/HBC), and human immunodeficiency virus (HIV)—are associated with arthritogenic diseases [5]. Chronic viral arthritis can clinically mimic RA and last for months to years [6]. Given pathogenic similarities with RA, MTX may provide benefits in the treatment of chronic viral associated rheumatic disorders, although the potential risk to compromise patients' immune surveillance to prevent viral reactivation may need to be considered [7].

MTX is considered an essential medication by the World Health Organization (WHO) and is incontestably one of the pharmaceuticals greatest success stories as it found indications widely distinct from its original intention [8,9]. Despite the introduction of a number of effective biological agents for the treatment of autoimmune inflammatory diseases and mainly RA, MTX remains one of the most efficient and most commonly used therapies against which the efficacy of new DMARDs is judged [1]. MTX can be used both as first-line monotherapy in DMARD-naive patients [10], and as an anchor drug, in MTX-insufficient responders, in combination with other conventional or biological DMARDs to maximize therapeutic effects [11,12]. Low and more infrequent doses of MTX are used to treat inflammatory diseases and compared with the 5 g/week doses used in the treatment of malignancy, once-weekly administration of MTX at 10 to 25 mg provides optimal clinical outcomes in RA, the commonest prototype of low-dose MTX indications [13].

Fundamental mechanisms underlying the therapeutic effect of high doses MTX on malignant diseases are currently well established; MTX as a folate antagonist, competitively inhibits the activity of folate-dependent enzymes and synthesis of purine and pyrimidine required for DNA and RNA production in rapidly dividing malignant cells [14]. However, mechanisms by which low-dose MTX exerts its therapeutic effect in inflammatory disorders are not completely elucidated.

MTX is known to have highly favorable cost-effectiveness and efficacy/toxicity ratios but toxicity is still a concern. The potential adverse events associated with MTX attract considerable attention as they represent the main cause of drug withdrawal [15–17]. There are two broad subsets of MTX associated adverse events; Symptomatic but rarely life-threatening adverse events such as nausea, headaches, fatigue, mucositis and hair loss, and potentially life-threatening adverse events including cytopenias, interstitial lung disease (or MTX pneumonitis), and MTX related liver disease (fibrosis and cirrhosis) [8]. The precise mechanisms of MTX toxicity are still not clear. MTX mechanisms of action regarding efficacy and toxicity may be determined by either the same or different metabolic pathways.

This review will focus on the molecular mechanisms of action of MTX as an anti-inflammatory/immunomodulatory drug in order to further understand MTX therapeutic and toxic effects in inflammatory autoimmune disorders. We also review the efficacy and safety of MTX use in viral induced arthritis.

Originalmente desarrollado como un medicamento contra el cáncer, el MTX es actualmente el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) de primera línea en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil y la psoriasis, y es útil en enfermedades inflamatorias del intestino, múltiples esclerosis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo, y trasplantes debido a sus beneficiosas actividades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

El MTX es considerado un medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es indiscutiblemente uno de los mayores éxitos farmacéuticos, ya que encontró indicaciones muy distintas de su intención original

El MTX se puede utilizar como monoterapia de primera línea en pacientes sin tratamiento previo con FAME y como fármaco de anclaje, en pacientes con respuesta insuficiente de MTX, en combinación con otros FAME convencionales o biológicos para maximizar los efectos terapéuticos. Se utilizan dosis bajas y menos frecuentes de MTX para tratar enfermedades inflamatorias y, en comparación con las dosis de 5 g / semana utilizadas en el tratamiento de neoplasias malignas, la administración una vez a la semana de MTX de 10 a 25 mg proporciona resultados clínicos óptimos en la AR, el prototipo más común de indicaciones de MTX en dosis bajas.

Gracias