



UPAEP

Universidad Popular Autónoma del
Estado de Puebla

Guillermo Hernández Barrera

ID: 3352686

Matrícula: 909447

Artritis Reumatoide



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. FISIOPATOLOGÍA.....	1
3. ANATOMOPATOLOGÍA	3
4. EPIDEMIOLOGÍA	8
5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	8
6. DIAGNÓSTICO PARACLÍNICO	9
7. ACCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN.....	9
8. ACCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN.....	10
9. ACCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.....	10
10. BIBLIOGRAFÍA.....	10

ARTRITIS REUMATOIDE

1. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica que surge con más frecuencia en mujeres que en hombres, y se observa predominantemente en ancianos. Esta enfermedad afecta principalmente al revestimiento de las articulaciones sinoviales y puede causar discapacidad progresiva, muerte prematura y cargas socioeconómicas. Las manifestaciones clínicas de la afectación articular simétrica incluyen artralgia, hinchazón, enrojecimiento e incluso limitación de la amplitud de movimiento.

El diagnóstico precoz se considera el índice de mejora clave para los resultados más deseables (destrucción articular reducida, menor progresión radiológica, ausencia de discapacidad funcional y remisión libre de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), así como eficacia, ya que las primeras 12 semanas después de que aparezcan los primeros síntomas se considera la ventana terapéutica óptima. Sin embargo, el diagnóstico temprano sigue siendo un desafío, ya que se basa en gran medida en la información clínica recopilada a partir de la historia clínica y el examen físico del paciente, respaldada por análisis de sangre e imágenes análisis.

Actualmente no existe cura para la artritis reumatoide, la estrategia de tratamiento tiene como objetivo acelerar el diagnóstico y lograr rápidamente un estado de baja actividad de la enfermedad. Para lograr la remisión clínica, se debe controlar la actividad de forma continua y precisa y ajustar el régimen de tratamiento en consecuencia.

2. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la artritis reumatoide es heterogénea y multifactorial. En ella, se combinan factores genéticos, hormonales, ambientales y autoinmunitarios". Se esclarece que una enfermedad autoinmune es causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, dicho sistema se convierte en el agresor y ataca al organismo, en vez de protegerlo. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Están relacionadas con el reconocimiento proteico entre las

superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a atacar al propio organismo. Por tanto, la causa tiene que ver a veces con la predisposición o mutaciones genéticas que codifican proteínas diferentes, bien en las células inmunitarias o en las orgánicas.

En la artritis reumatoide, aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en su origen, en su cronicidad y progresión. La enfermedad se asocia con la presencia de autoanticuerpos (particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados).

El proceso inflamatorio está mediado por mediadores solubles, en su mayoría citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares.

Las citocinas son glucoproteínas de bajo peso molecular, vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, células de otros tejidos, y son mediadores de la transmisión de señales intercelulares. En la membrana sinovial se produce una infiltración por células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17 secretan la citosina il-17 que parece desempeñar un papel iniciador al interactuar con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos secretan el factor de necrosis tumoral alfa (tnf-alfa) y la il-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la artritis reumatoide.

Los fibroblastos sinoviales son activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con regulación de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular.

Por último, a nivel articular se produce una activación e hiperplasia de los mastocitos. El pannus invade y destruye el cartílago articular adyacente. Los osteoclastos del hueso periarticular conducen a la resorción y forman las erosiones óseas. La angiogénesis o neovascularización a partir de vasos preexistentes es un proceso precoz y crítico que depende de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, donde la il-17 tiene un papel importante, ya

que potencia la actividad de otras citocinas proinflamatorias, estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago.

La artritis reumatoide también afecta a otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas (astenia marcada, anemia, anorexia y osteoporosis). El tnf-alfa es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la il-1 media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglicanos, etc.). Las terapias biológicas de hoy en día van dirigidas principalmente al tnf-alfa y la il-1.

3. ANATOMOPATOLOGÍA

La lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide. La naturaleza de la lesión que provoca esta respuesta es desconocida. Más tarde, se observa un mayor número de células de revestimiento sinovial junto con inflamación perivascular por células mononucleares. Antes de que se inicien los síntomas clínicos el infiltrado perivascular está constituido predominantemente por células mieloides, mientras que en la artritis sintomática se pueden encontrar células T cuyo número no guarda relación con los síntomas. A medida que evoluciona el proceso, la sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas.

El examen con microscopio óptico pone de relieve el característico conjunto de alteraciones, entre las que cabe citar hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales o segmentarias (como lesión microvascular, trombosis y neovascularización), edema e infiltración por células mononucleares, que con frecuencia forman acumulaciones alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Las células endoteliales del tejido sinovial reumatoide tienen el aspecto de las vénulas endoteliales altas de los órganos linfáticos y se modifican tras la exposición a las citocinas, facilitando la entrada de las células en los tejidos.

Las células endoteliales sinoviales reumatoides expresan una cantidad mayor de diversas moléculas de adherencia que intervienen en este proceso. Aunque este cuadro anatomopatológico

es típico de la artritis reumatoide, se puede observar también en otras artritis inflamatorias crónicas. Las acumulaciones de células mononucleares tienen una composición y un tamaño variables. La célula infiltrante predominante es el linfocito T.

Las células T CD4+ predominan sobre las células T CD8+ y suelen hallarse muy próximas a los macrófagos HLA-DR+ y a las células dendríticas. En el tejido sinovial se ha observado un número creciente de un subgrupo de células T que expresan la forma $\gamma\delta$ del receptor de la célula T, si bien sigue siendo una población minoritaria y se desconoce su importancia en la artritis reumatoide. La población principal de células T en la sinovial reumatoide está constituida por células T CD4+ de memoria, que representan la mayoría de las células que se acumulan alrededor de las vénulas poscapilares. También se observan células T CD8+ diseminadas por el tejido. Ambas poblaciones expresan el antígeno de activación inicial CD69.

Aparte de la acumulación de células T, la sinovitis reumatoide se caracteriza también por la infiltración de un gran número de células B que se diferencian localmente hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. En la enfermedad avanzada se observan estructuras similares a centros germinativos de órganos linfoides secundarios en la sinovia, pero únicamente en una pequeña fracción de los pacientes. Tanto la inmunoglobulina policlonal como el factor reumatoide de autoanticuerpo se producen en el tejido sinovial, lo cual lleva a la formación local de complejos inmunitarios. Los anticuerpos para componentes del tejido sinovial también contribuyen a la inflamación.

Pruebas recientes sugieren que los anticuerpos a CCP, que se generan dentro de la membrana sinovial, contribuyen a sinovitis por artritis reumatoide. Asimismo, existe mayor número de células cebadas activadas en la membrana sinovial reumatoide. La liberación local del contenido de sus granulos puede contribuir a la inflamación. Por último, los fibroblastos sinoviales en la artritis reumatoide demuestran activación en el sentido de que producen varias enzimas como colagenasa y catepsinas que degradan a los componentes de la matriz articular. Estos fibroblastos activados abundan en particular en la capa de revestimiento y en la interfase con el hueso y cartílago. Los osteoclastos también predominan en los sitios de erosión ósea. En la membrana

sinovial reumatoide se pueden observar células del estroma mesenquimatoso activadas, similares a las que se observan en la médula ósea normal.

La membrana sinovial reumatoide se caracteriza por la presencia de varios productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados. Al parecer, la producción local de estas citocinas y quimiocinas constituye la causa de varias manifestaciones patológicas y clínicas de la enfermedad. Estas moléculas efectoras comprenden a las que derivan de los linfocitos T, de las células mieloides activadas y las que son secretada por otros tipos de células en la membrana sinovial, como fibroblastos y células endoteliales. La actividad de estas quimiocinas y citocinas parece explicar muchas de las características de la sinovitis reumatoide, como la inflamación hística sinovial, la inflamación del líquido sinovial, la proliferación sinovial y la lesión cartilaginosa y ósea, así como las manifestaciones generales de la artritis reumatoide. Además de la producción de moléculas efectoras que propagan el proceso inflamatorio, los factores que se producen a escala local tienden a detener la inflamación, destacando los inhibidores específicos de la acción de las citocinas y citocinas adicionales, como el factor transformador del crecimiento beta (transforming growth factor-beta, TGF- β 3), que inhiben muchas de las características de la sinovitis reumatoide, entre ellas la activación y proliferación de células T, la diferenciación de células B y la migración de células hacia la zona de inflamación, y tal vez participen para generar una población de células T reguladoras, como un medio de controlar la inflamación.

Por último, la inflamación reumatoide podría reflejar una estimulación persistente de las células T por antígenos derivados del tejido sinovial que muestran reacción cruzada con determinantes introducidos durante exposiciones previas a antígenos extraños o a microorganismos infecciosos. La contribución tan importante que realizan los linfocitos B al proceso inflamatorio crónico destaca por la observación de que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra el marcador de células B, CD20 (rituximab), provocó la evacuación inmediata de los linfocitos B, descenso de los título de factor reumatoide sérico y atenuación parcial de los signos y síntomas de inflamación.

Superpuesto a la inflamación crónica en el tejido sinovial se puede observar un proceso inflamatorio agudo en el líquido sinovial. El líquido sinovial de carácter exudativo contiene más leucocitos polimorfonucleares que células mononucleares. En la estimulación de la exudación de líquido sinovial pueden desempeñar un papel destacado diferentes mecanismos. Los inmunocomplejos producidos a escala local pueden activar el complemento y generar anafilatoxinas y factores quimiotácticos. La producción local, por parte de diversos tipos celulares, de quimiocinas y citocinas con actividad quimiotáctica, así como de mediadores de la inflamación como el leucotrieno B₄ y productos derivados de la activación del complemento puede atraer los neutrófilos. Además, muchos de estos agentes pueden estimular las células endoteliales de las vénulas poscapilares y aumentan su eficacia de unión a las células circulantes. El resultado neto es la estimulación de la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia el tejido sinovial. Además, diversos mediadores vasoactivos, como la histamina producida por las células cebadas que infiltran la sinovial reumatoide, también pueden facilitar la exudación de células inflamatorias hacia el líquido sinovial. Por último, los efectos vasodilatadores de la prostaglandina E₂ sintetizada a escala local también pueden facilitar la llegada de células inflamatorias hacia la zona de inflamación. Una vez en el líquido sinovial, los leucocitos polimorfonucleares pueden ingerir inmunocomplejos, con la producción resultante de metabolitos reactivos del oxígeno y otros mediadores inflamatorios, añadiendo mayor complejidad al medio inflamatorio. Las citocinas y las quimiocinas producidas a escala local pueden estimular de forma adicional a los leucocitos polimorfonucleares. La producción de grandes cantidades de productos del ácido araquidónico a través de las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, por parte de las células del tejido y líquido sinoviales, acentúa todavía más los signos y los síntomas de la inflamación.

No se conoce del todo el mecanismo exacto mediante el cual se produce la destrucción ósea cartilaginosa. Aunque el líquido sinovial contiene diferentes enzimas que en principio son capaces de degradar el cartílago, la mayor parte de la destrucción se produce en yuxtaposición a la membrana sinovial inflamada (paño sinovial o tejido de granulación sinovial), que se extiende hasta cubrir el cartílago articular. Este tejido de granulación vascular está formado por fibroblastos proliferantes, vasos sanguíneos de pequeño tamaño y un número variable de células mononucleares, y produce una gran cantidad de enzimas de degradación, como colagenasa y

estromelisin, que facilitan la lesión hística. Las citocinas IL-1 y TNF desempeñan una función importante en la estimulación de las células del paño sinovial para la liberación de colagenasa y de otras proteasas neutras. Estas mismas dos citocinas activan también los condrocitos in situ, estimulándolos para producir enzimas proteolíticas que pueden degradar localmente el cartílago, e inhibiendo también la síntesis de nuevas moléculas de la matriz. Por último, ambas citocinas, entre ellas IL-6, pueden contribuir a la desmineralización local del hueso a través de la activación de los osteoclastos que se acumulan en las zonas de resorción ósea local. La prostaglandina E2 producida por los fibroblastos y los macrófagos también contribuye a la desmineralización ósea. Es probable que la vía final común de la erosión ósea implique la activación de los osteoclastos que están presentes en grandes cantidades en estas zonas. Las manifestaciones generales de la artritis reumatoide se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial, entre las que se encuentran IL-1, TNF e IL-6. Es probable que estas moléculas expliquen muchas de las manifestaciones de la artritis reumatoide activa, como el malestar general, la fatiga y el aumento de los reactivos séricos de la fase aguda. La importancia del TNF en la aparición de estas manifestaciones queda subrayada por el rápido alivio de los síntomas tras la administración de un anticuerpo monoclonal frente al TNF o de un complejo Ig-TNF soluble a los pacientes con artritis reumatoide. Esto guarda relación con una menor producción de otras citocinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-6. Otras citocinas también contribuyen al medio inflamatorio y entre ellas se incluyen IL-17. Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, probablemente originan otras manifestaciones de la enfermedad como la vasculitis generalizada.

En la artritis reumatoide las alteraciones anatomopatológicas evolucionan durante toda esta enfermedad crónica. La alteración inicial parece ser una reacción inflamatoria inespecífica que se inicia por un estímulo desconocido y que se caracteriza por la acumulación de macrófagos y de otras células mononucleares en el tejido conjuntivo que queda inmediatamente por debajo del revestimiento sinovial. La actividad de estas células se demuestra por el incremento de las citocinas sintetizadas por macrófagos, como TNF, IL-1 β e IL-6. Más tarde, se induce una activación de las células T CD4+ presumiblemente por reacción a los péptidos antigénicos presentados por diversas células con capacidad de presentación de antígeno en el tejido sinovial. Las células T de memoria activadas pueden producir citocinas, en particular IFN- γ , que

amplifican y perpetúan la inflamación. La presencia de células T activadas que expresan CD154 (ligando CD40) puede inducir el estímulo de las células B policlonales y la diferenciación de las células B de memoria y de las células plasmáticas que producen autoanticuerpos en la propia zona. La cascada de citocinas producidas en la membrana sinovial activa diversas células de la propia membrana, del hueso y del cartílago que sintetizan moléculas efectoras que dan lugar a la lesión hística característica de la inflamación crónica. Es importante subrayar que no existe ninguna manera para establecer la evolución desde una fase de la inflamación hasta la siguiente y que, una vez establecida, cada fase puede influir en las demás.

4. EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide afecta aproximadamente al 0.5% de la población, es más frecuente en mujeres que en hombres a razón de 7:1. Puede ocurrir a cualquier edad con un pico de incidencia entre los 30 y 60 años, con una media a los 41.5 años. Son factores predisponentes: sexo femenino, antecedentes familiares de artritis reumatoide, edad avanzada, exposición a los silicatos y tabaquismo. En cambio, el consumo elevado de vitamina D, té y el uso de anticonceptivos orales se asocian a una disminución del riesgo de padecer artritis reumatoide.

5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Rigidez articular matutina mayor o igual a 1 hora
- Artritis en 3 o más articulaciones
- Tres o más de las siguientes articulaciones con derrame articular o tumefacción de tejidos blandos: muñeca, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, codo, rodilla, tobillo, metatarsfalángicas.
- Compromiso de articulaciones de la mano: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
- Artritis simétrica
- Compromiso bilateral de 1 o más articulaciones.
- Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos alrededor de las articulaciones, superficies extensoras o prominencias óseas.

6. DIAGNÓSTICO PARACLÍNICO

- Evaluación radiológica: En las fases iniciales de la enfermedad, las radiografías de las articulaciones afectadas no suelen resultar útiles para establecer el diagnóstico. En ellas se observa únicamente lo que ya resulta evidente en la exploración física, es decir, signos de tumefacción de partes blandas y de derrame articular. A medida que evoluciona la enfermedad, las alteraciones radiológicas se hacen más pronunciadas, aunque ninguna de ellas es diagnóstica de RA. No obstante, el diagnóstico puede insinuarse por una configuración característica de alteraciones, entre ellas la tendencia a la afección articular simétrica.
- La presencia de factor reumatoide no establece el diagnóstico de RA, dado que su valor predictivo es escaso. Así, menos de la tercera parte de los pacientes no seleccionados con positividad para el referido factor presentan realmente la enfermedad. Por tanto, la valoración del factor reumatoide no es útil como procedimiento de detección. Sin embargo, su presencia puede tener significación pronóstica debido a que aquellas personas con elevadas concentraciones suelen presentar una enfermedad más grave y progresiva, con manifestaciones extraarticulares.
- Los autoanticuerpos para CCP (designados anti-CCP) también se pueden utilizar para valorar a los pacientes con artritis reumatoide. Si bien estos anticuerpos se encuentran con más frecuencia en pacientes positivos para factor reumatoide, en ocasiones se pueden detectar sin que exista un factor tal. Además, la prueba anti-CCP tiene una sensibilidad similar y una mejor especificidad para la artritis reumatoide que el factor reumatoide y, por tanto, hay quienes han recomendado su empleo para valorar a los pacientes con artritis reumatoide en vez del factor reumatoide.
- Velocidad de sedimentación globular
- Proteína C Reactiva

7. ACCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

- El ejercicio físico y la realización de ejercicios de fortalecimiento, son recomendables en los pacientes con artritis reumatoide temprana.

- El médico debe proporcionar información al paciente para comprender la enfermedad, las opciones de tratamiento y los posibles desenlaces.

8. ACCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

- En las fases de inflamación activa (con el objetivo principal de evitar el dolor y reducir la inflamación) se pueden utilizar ortesis estáticas (al principio todo el día y después solamente de noche). Si el paciente tiene problemas funcionales se pueden asociar durante el día (a tiempo parcial) ortesis funcionales adaptadas al problema específico y al área anatómica que interfiere con la función.
- El objetivo del tratamiento de la AR incluye control del dolor y la inflamación, la prevención del daño estructural e inducir la remisión completa de la enfermedad.

9. ACCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

- El tratamiento local recomendado de primera elección es la infiltración intraarticular con esteroides de liberación lenta, la dosis administrada es menor y más localizada.
- Los FARME reducen los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejoran la función física y los marcadores de laboratorio de actividad de la enfermedad, así como también reducen la progresión radiográfica. Los FARME para uso en AR incluyen: hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, ciclosporina A, penicilamina y sulfasalazina.
- El uso oportuno de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), ha mostrado ser el principal predictor de respuesta adecuada al tratamiento en artritis reumatoide.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Morales, A. (2013). Artritis reumatoide. Revista médica de Costa Rica y Centroamericana LXX, 1, 523-528.
- Armas, W., Alarcón, G., Ocampo, F., Arteaga, C., & Arteaga, P.. (2019). Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. Revista Cubana de Reumatología, 21, 1-9.

- Gutiérrez, E., Martínez, M., Zapata, M., & Sánchez, S.. (2012). Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *iMedPub Journals*, 8, 1-7.
- Pino, P., Moya, K., Ramos, W., & Guevara, A.. (2021). Patogenia de la Artritis Reumatoide, manejo terapéutico actual y perspectivas futuras. *Revista Cubana de Reumatología*, 3, 1-18.
- Gamero, D.. (2018). Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. *Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México*, 6, 53-61.
- Cardiel, M., Díaz, A., Vázquez, M., Gámez, J., Barile, L., Pacheco, C., Silveira, L., Pascual, V., Goycochea, M., Aguilar, J., González, V., Álvarez, J., González, L., Salazar, M., Portela, M., Castro, Z., Xibillé, D., Álvarez, E., Casasola, J., Cortés, M., Flores, D., Martínez, L., Vega, D., Flores, L., Medrano, G., Barrera, A., García, A., López, S., Roseta, A., & Espinosa, R.. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Elsevier*, 4, 227-240.