

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE PUEBLA



ARTRITIS REUMATOIDE
FACULTAD DE MEDICINA

JOSÉ FRANCISCO ROJAS AVILÉS
PUEBLA, PUEBLA



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

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

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

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.

Contenido

Resumen.....	2
Fisiopatología.....	3
Epidemiología.....	5
Diagnóstico Clínico	5
Diagnóstico Paraclínico	7
Acciones Preventivas y terapéuticas de la Artritis Reumatoide en primer nivel de atención.....	8
Acciones Preventivas y terapéuticas de la Artritis Reumatoide en segundo nivel de atención.....	9
Bibliografía	11

Resumen

La artritis reumatoide se define como una enfermedad autoinmune sistémica, esta es de carácter inflamatorio y crónico, presenta predilección por las articulaciones, como su nombre lo indica, siendo la membrana sinovial la primera estructura comprometida, tras esta se extiende a los elementos colindantes con alteración al cartílago, ligamento, capsula y hueso. Estos cambios inflamatorios sistémicos que suceden provocan una afección a otros órganos tales como el corazón, pulmón, riñón piel y ojos etc.

Esta debe ser tratada en cuanto se tenga un diagnóstico certero, si no recibe un tratamiento adecuado esta procede a la destrucción articular y alteración funcional y por ende también incrementa la mortalidad en el paciente.

La etiología de la AR (Artritis Reumatoide) es incierta, se cree que exista una exposición ambientan o un factor desencadenante que actúe en pacientes ya predispuestos a desarrollar esta patología.

La AR es la enfermedad inflamatoria más común en adultos, con una alta prevalencia en la población en general, teniendo en cuenta para su diagnóstico la presencia de cierto signos clínicos como edema, rigidez matutina de más de 20 minutos y exámenes biológicos sistemáticos como la tasa de sedimentación, proteína C reactiva, anticuerpos de proteína citrulinado (ACPA) y factores reumatoides, también debe tomarse en cuenta estudios de gabinetes tales como radiografías y ecografías una vez que se hayan descartado diagnósticos diferenciales.

El desarrollo de esta patología crónica normalmente se caracteriza por brotes inflamatorios de la membrana sinovial. EL manejo adecuado de los pacientes con AR requiere una consulta entre reumatólogo y paciente, esta patología requiere la participación del paciente para su seguimiento y manejo. La decisión medica compartida, que es el verdadero fundamento de la alianza terapéutica requiere que cada paciente tenga la información necesaria sobre su padecimiento para llevar su manejo.

Fisiopatología

Las anormalidades inmunitarias más importantes incluyen inmunocomplejos producidos por células, del revestimiento sinovial y en los vasos sanguíneos inflamados. Las células plasmáticas producen anticuerpos que contribuyen a estos complejos, aunque puede presentarse una artritis destructiva en ausencia de estos. Los macrófagos también migran hacia la membrana sinovial afectada en las primeras etapas de la enfermedad; en los vasos inflamados, se observan células derivadas de macrófagos. Los linfocitos que infiltran el tejido sinovial son sobre todo células T CD4+. Los macrófagos y los linfocitos producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias, diversas interleucinas, interferón-gamma en la sinovial. Los mediadores inflamatorios y varias enzimas liberadas contribuyen a las manifestaciones sistémicas y articulares de artritis reumatoide, incluso a la destrucción cartilaginosa ósea. Por cierto a favor de la membrana sinovial.

En las articulaciones con afección crónica, la membrana sinovial, que normalmente es delgada, prolifera, se engrosa y desarrolla pliegues vellosos. Las células del revestimiento sinovial producen diversas sustancias, entre ellas colagenasa y estromelisina, que contribuye a la destrucción del cartílago e interleucina-1 (IL-1), y TNF-alfa, que estimula la destrucción del cartílago, la absorción ósea mediada por osteoclastos, la inflamación sinovial y prostaglandinas (que potencian la inflamación). También se observa depósito de fibrina, fibrosis y necrosis. El tejido sinovial hiperplásico (Pannus) libera estos mediadores inflamatorios, que erosionan el cartílago, al hueso subcondrial, la capsula articular y los ligamentos. Leucocitos polimorfonucleares constituyen en promedio cerca del 60% de los glóbulos blancos en el líquido sinovial.

En un 30% de los pacientes con artritis reumatoide aparecen nódulos reumatoides. Son granulomas formados por un área necrótica central rodeada por macrófagos histiocitos empalizada y rodeados por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos en órganos internos, también pueden aparecer nódulos y vasculitis.

Aunque el trastorno es de causa desconocida, en la artritis reumatoide, 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 AR. Los fibroblastos sinoviales son activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudo-maligno 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 proteoglucanos del cartílago.

Epidemiología

En México se presenta en un rango que va del 0.5 al 1.5 por cada 100 000 habitantes, como ocurre con todas las enfermedades crónico-degenerativas, se agregan padecimientos concurrentes, lo que aumenta proporcionalmente con la edad, la prevalencia de comorbilidad es de 35.5% en los pacientes entre 65 y 79 años de edad y aumenta a porcentajes hasta de 70.2% a los 80 años. La presencia de comorbilidad en pacientes con artritis reumatoide impone un riesgo adicional para discapacidad y mortalidad.

En la artritis reumatoide existe inflamación crónica sostenida y múltiples enfermedades concurrentes, la enfermedad acompaña al sujeto durante toda su vida y podría asumirse una asociación con el Síndrome de Fragilidad como comorbilidad relacionada a pacientes con artritis reumatoide.

Son factores predisponentes el sexo femenino, antecedentes familiares de artritis reumatoide, edad avanzada, exposición a los silicatos y tabaquismo. En cambio, el consumo elevado de vitaminas D, té y uso anticonceptivos orales se asocian a una disminución de riesgo de artritis reumatoide, tres cuartos de las mujeres con AR Mejoran su enfermedad durante el embarazo pero suele ser que con frecuencia se produce la recurrencia posteriormente al parto,

Diagnóstico Clínico

Para el diagnóstico clínico de la Artritis Reumatoide se tiene que realizar una adecuada historia clínica, empezando por una anamnesis general y una reumatológica, las características del dolor, comienzo, localización, ritmo, tumefacción, incapacidad funcional, respuesta a tratamiento (de haberlo llevado). Se realiza exploración física del aparato locomotor tomando en cuenta, dolor, tumefacción, sinovitis, calor (eritema), limitación de la movilidad, deformidades, nódulos subcutáneos, alteraciones cutáneas.

Criterios de Clasificación de la Artritis Reumatoide de la ACR

Esta clasificación toma 7 puntos importantes para el diagnóstico de la AR, los cuales son principalmente

Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora.	Si se tienen 4 o más de los criterios se estaría sospechando de una AR.
Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, pofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas.	
Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).	
Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.	
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.	
Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.	
Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxtaarticular clara y definida en articulaciones afectadas.	

Diagnóstico Paraclínico

Factor Reumatoide

Anticuerpos de IgM dirigidos contra los determinantes antigénicos del fragmento FC de la IgG, estos tienen una sensibilidad de entre el 40 y 80%, así como una especificidad del 86%. El resultado arroja positivo en personas sanas, personas mayores u otras patologías (como el Sjogren, infecciones crónicas y neoplasias), la presencia de este en un paciente con poli artrosis hace muy probable un diagnóstico de Artritis Reumatoide pero su ausencia no lo excluye, puede incluso aparecer años antes de la clínica y se suele asociar a un peor pronóstico.

Radiología

La evaluación radiográfica por el método Sharp/van der Heijde permite evaluar daño estructural (erosiones y pinzamiento articular), se recomienda realizar radiografías de manos, pies y tórax en la evaluación inicial; las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se estime oportuno.

La presencia de factor reumatoide inflamación articular, tiene una fuerte asociación con destrucción articular rápida, evidenciada por erosiones articulares visibles en radiografías. Un factor reumatoide negativo no excluye el diagnóstico.

Evaluación inicial radiológica de manos, pies y tórax, los hallazgos característicos son:

- Aumento de partes blandas
- Osteoporosis periarticular
- Erosiones
- Disminución del espacio articular
- Subluxación Atloaxoidea: en radiografía lateral en flexión de columna cervical, la distancia entre el atlas-odontoides es mayor a 3mm.

También se realizarían criterios de Criterios revisados por el Colegio Americano de Reumatología para la Clasificación del Estado funcional en la Artritis Reumatoide

Clase Funcional	Definición
I	Capacidad completa para realizar las actividades usuales de la vida diaria, que incluyen actividades de autocuidado, avocacionales y vocacionales.
II	Puede realizar las actividades usuales de autocuidado y avocacionales, pero con limitaciones en las actividades vocacionales.
III	Puede realizar las actividades de autocuidado, pero tiene limitaciones en las actividades avocacionales y vocacionales.
IV	Tiene limitaciones para realizar las actividades usuales de autocuidado, avocacionales y vocacionales.

Acciones Preventivas y terapéuticas de la Artritis Reumatoide en primer nivel de atención

Se tiene que informar al paciente cuando entre en edad avanzada sobre el riesgo de padecer Artritis reumatoide, con un pequeño esfuerzo se podrá disminuir el riesgo de padecer artritis y en caso de tenerla, mejorar la evolución de la misma siguiendo ciertos consejos médicos.

Existe un periodo desde el momento que se inician los síntomas y se produce el daño articular, eliminar la inflamación durante este periodo evitaría el daño articular y las complicaciones asociadas.

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 mejorar la calidad de vida.

Los 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. Los glucocorticoides en especial se usan como terapia en función del tiempo necesario para que el FARME alcance niveles terapéuticos eficaces, o bien durante una recaída.

Una vez establecido el diagnóstico de AR debe iniciarse un FARME. En México generalmente el diagnóstico no se hace de manera temprana. 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, el Metrotrexato 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.

Acciones Preventivas y terapéuticas de la Artritis Reumatoide en segundo nivel de atención

La terapia combinada con FARME deberá ser considerada una conducta justificada en las siguientes situaciones: en pacientes con enfermedad temprana activa de moderada a grave, con persistencia de sintomatología posterior a los 3 meses del inicio de un FARME y en presencia de varios factores de mal pronóstico.

La terapia combinada con FARME debe incluir al Metrotrexato como fármaco eje. La terapia combinada de Metrotrexato con Leflunomida, , Hidroxicloroquina y/o Sulfasalazina ha probado ser eficaz en la reducción de los signos o síntomas de enfermedad activa en casos de respuesta inadecuada a la monoterapia⁶.

La terapia combinada con Leflunomida + Metrotrexato puede ser una opción terapéutica en pacientes con actividad articular persistente a pesar del uso de Metrotrexato como monoterapia. Existe evidencia que muestra superioridad en eficacia de Leflunomida + Metrotrexato comparado con Metrotrexato +placebo.

Una vez controlados los síntomas, los AINES deben utilizarse a la dosis mínima eficaz, la suspensión de estos debe ser gradual y se debe también valorar la necesidad de un gastro protector.

Acciones Preventivas y terapéuticas de la Artritis Reumatoide en Tercer nivel de atención

El tratamiento con anti-TNF debe continuarse solo si existe una respuesta adecuada a los 6 meses. 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 Rituximab, abatacept , o se puede añadir Metrotrexato u otro FARME en caso de que se haya administrado el anti-TNF como monoterapia inicial.

El tratamiento con Rituximab está recomendado como opción en casos de respuesta inadecuada, intolerancia o falla a FARME, incluyendo al menos un anti-TNF. Sin embargo, Rituximab puede no ser tan eficiente en todos los pacientes con AR. Al menos un ensayo sugiere que son los pacientes seropositivos para factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP los que responden mejor, mientras que los seronegativos no responden de forma tan evidente. La seropositividad deberá evaluarse en pacientes en quienes se esté considerando este cambio.

La posibilidad de buena respuesta a un segundo anti-TNF es mejor cuando el primer anti-TNF se suspendió por efectos secundarios y no por ineficacia, Existe un incremento de 2 veces el riesgo de desarrollar infecciones con el uso de anti-TNF. Los sitios más frecuentes de infecciones son las vías respiratorias, los huesos y las articulaciones, las vías urinarias y la piel.

Bibliografía

- Brink M, Verheul ML, Ronnelid J (2015) *Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage*. *Arthritis Res Ther* 17:25
- Pacheco RD (2015) *Bases para el manejo de enfermedades reumatológicas en Reumatología para médicos de atención primaria*
- V. Bykerk, P. Akhavan (2012) *Canadian Rheumatology Association Recommendations for the pharmacological management of RA*. *J Rheumatol*, 39
- L. Ventura-Ríos, D. Bañuelos (2012) *Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex* pp. 189-194
- Thomsen T, Beyer N, Aadahl M, Hetland ML, (2015) *Sedentary behaviour in patients with rheumatoid arthritis: A qualitative study*. *Int J Qual Stud Health Well-being*.
- Molbaek K, Horslev-Petersen K, Primdahl J. (2016) *Diagnostic Delay in Rheumatoid Arthritis: A Qualitative Study of Symptom Interpretation Before the First Visit to the Doctor*. *Musculoskeletal Care*. 26-36.
- Alfaro N, Lazaro P, Gabriele G, Garcia-Vicuna R (2013) *Perceptions, attitudes and experiences of family caregivers of patients with musculoskeletal diseases: a qualitative approach*. *Reumatol Clin*. 334-339.
- Ostensen M, Forger F. (2013) *How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy?* *Curr Opin Pharmacol*. 13(3):470-5.
- van der Elst K, Meyfroidt S, De Cock D, De Groef A (2016). *Unraveling Patient-Preferred Health and Treatment Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Qualitative Study*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 1278-1287.
- Meyfroidt S, van Hulst L, De Cock D (2014) *Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis*. *Scand J Rheumatol*. 265-272