

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 14:
REUMATOLOGÍA

Tema 14.3.A:
ARTRITIS REUMATOIDEA

Dr. Daniel Pacheco Rodríguez



ARTRITIS REUMATOIDEA

Daniel Pacheco Rodríguez

Introducción.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida y de patogenia autoinmune. Es la artritis más frecuente y clínicamente se caracteriza por presentar compromiso articular erosivo crónico y un compromiso extra-articular o sistémico. Inicialmente afecta las pequeñas articulaciones diartrodiales de manos y pies pero posteriormente cualquier articulación periférica puede estar comprometida. Los pacientes afectados presentan dolor e inflamación articular, limitaciones físicas y una disminución en las expectativas de vida.

Epidemiología.

La AR se distribuye en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, su prevalencia es del 1 a 2% en Europa y USA, en Chile hay datos de ser de frecuencia un poco menor. La prevalencia aumenta sobre los 70 años. Su incidencia se calcula en 1 por 1000 habitantes al año.

Es una enfermedad más frecuente en la mujer 4:1 (diferencia algo mayor en pacientes Chilenos) Esta diferencia disminuye en pacientes adultos mayores.

La edad de aparición de la AR es de rango amplio, concentrándose entre los 40 a 60 años, pero puede aparecer en cualquier momento de la vida.

La AR constituye un problema importante de salud pública ya que se calcula que aproximadamente el 50% de quienes la padecen deben dejar de trabajar, 80% tienen algún grado de limitación física y un 5% tiene invalidez total a los 20 años de enfermedad.

La mortalidad en la AR es mayor que en la población general. Es similar a la de una enfermedad coronaria de 3 vasos o a la de un linfoma no Hodgkin; la principal causa de esto es que presenta una aterosclerosis acelerada con complicaciones cardiovasculares de frecuencia equivalente a lo que sucede en la diabetes mellitus.

Además de lo anterior, la AR es una enfermedad que provoca grandes gastos. Los pacientes y la sociedad deben enfrentar costos directos, indirectos e intangibles onerosos, por lo que desde hace unos años en Chile se la incluyó entre las enfermedades con GES.

Etiología.

Es una enfermedad de etiología desconocida y de patogenia multifactorial entre los que la autoinmunidad juega un rol importante. Se han planteado una serie de antígenos como gatillantes. Dentro de los probables antígenos inductores se han propuesto algunos endógenos como colágeno tipo II, autoantígenos del cartílago, glicoproteína gp39 del cartílago etc. y otros exógenos, especialmente antígenos de agentes infecciosos; pero la verdadera etiología sigue siendo desconocida.

Patogenia.

La AR es una enfermedad de patogenia multifactorial; entre los factores que influyen se han descrito: factores psicológicos, hormonales, ambientales, genéticos o hereditarios y factores inmunológicos.

Factores psicológicos.

No existe un “terreno” psicológico para la artritis, pero en ocasiones se observa una la aparición o reactivación de la AR inducida por mecanismos afectivos o traumatismo físico o psíquico.

Factores hormonales.

Hay elementos clínicos que sugieren causas endocrinológicas; por ejemplo, la enfermedad es de predominio femenino, suele aparecer en la etapa perimenopáusicas. Los estrógenos podrían tener un efecto a través de su capacidad de disminuir la apoptosis de las células B permitiendo una selección de clones autoreactivos. Las hormonas pueden tener un rol en el balance de *subset* de células T. En modelos animales de artritis, la administración de estrógenos puede aumentar o disminuir la inmunidad Th1.

En clínica los anticonceptivos orales con estrógenos y/o progesterona parecen reducir la severidad de la AR.

También se ha descrito una desregulación hipotálamo-hipófisis-suprarrenal caracterizada por una producción de cortisol inadecuada al estrés con un ritmo circadiano de cortisol y prolactina alterados. Normalmente existe una estrecha interacción del sistema endocrino con el sistema inmunitario que si está alterada podría permitir el paso de la AR desde una fase de iniciación a la de inflamación.

Factores genéticos.

El fondo genético influye en la susceptibilidad a la AR. El riesgo de desarrollarla en familiares de primer grado es 1,5 veces mayor que en la población general. La concordancia entre gemelos monocigotos es de 12-15% y en dicigotos solo de 3.5%

El riesgo más potente está dado por algunos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o HLA) Estudios iniciales reportaron mayor prevalencia de AR en algunos alelos DR4 en Europa occidental y DR1 en población española e israelí. La tipificación actual del HLA puede discriminar variantes alélicas a nivel de nucleótido y ha revelado que una secuencia aminoacídica está sobrerrepresentada en pacientes con AR. Esta secuencia está ubicada en la 3° región hipervariable de la cadena DR beta entre los aminoácidos 70-74, que corresponde a la zona de presentación del antígeno por la molécula DR de la célula presentadora. A esta zona se le ha denominado “epítipo compartido” (EC) y está formada por glutamina, leucina, arginina, alanina, alanina (QKRAA) y su presencia está asociada mayor susceptibilidad y severidad de la AR. (Figura 1) El rol del EC podría ser:

1. Unirse eficientemente a péptidos artritogénicos endógenos o exógenos.
2. Selección de células T autoinmunes en el timo.
3. Llevar a un número inadecuado de células T regulatorias.
4. Convertirse en un blanco para las células T debido a similitud molecular entre QKRAA y patógenos implicados en la AR.

Una hipótesis reciente sugiere una relación entre el EC y la producción de algunos anticuerpos, especialmente el anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) Este modelo implica que el anti-CCP es responsable de la relación genética, más que el EC.

El EC le confiere carga positiva a la zona de unión de péptidos (grieta) en el HLA II que impide la unión de péptidos que contienen arginina. La *peptidilarginina deaminasa* (PADIs) convierte arginina en una citrulina sin carga permitiendo que el antígeno sea adosado dentro del HLA y presentado a las células autoreactivas.

Otros factores genéticos.

El polimorfismo en varios genes de citoquinas, quemoquinas y receptores puede contribuir al desarrollo de AR. Ejemplo: Polimorfismo de *tirosin-fosfatasa* (PTPN22) tiene riesgo 2 veces mayor, porque altera la señal del receptor de células T y generar autoinmunidad.

Factores ambientales.

Tabaco.

El consumo de cigarrillos es uno de los factores mejor ilustrados como factor de riesgo en la AR y posiblemente tenga relación con la generación de anti-CCP. Se ha planteado que el humo inhalado provoca inflamación y estimulación de la inmunidad innata en la vía aérea que a su vez induce citrulización de péptidos; en un huésped susceptible, como los que portan el EC y tienen hiperreactividad inmunológica; la exposición crónica a estos estímulos nocivos y a péptidos citrulinados puede llevar a la producción de anti-CCP y otros autoanticuerpos como el factor reumatoideo (FR). De todas maneras, la relación entre la producción del anticuerpo y la enfermedad no es exacta.

Agentes infecciosos.

Siempre han sido considerados candidatos en la iniciación de la AR, aunque no se ha hallado un agente específico.

Se ha localizado DNA de bacterias en el tejido sinovial en AR y otras artritis. También se han encontrado otros componentes como peptidoglicanos bacterianos parecidos al DNA de procarióticos que pueden activar los receptores e inducir inmunidad innata, tener un rol en la sinovitis y estimular la respuesta adaptativa. Entre los microorganismos implicados se incluyen micobacterium tuberculoso, echerichia coli, virus de Epstein Barr (VEB) y retrovirus. También se ha estudiado proteínas de *shock térmico*, superantígenos y otros.

Los antígenos bacterianos o virales podrían también desencadenar AR por un mecanismo de similitud molecular. Por ejemplo, se ha comprobado una estructura molecular parecida entre microorganismos con la de antígenos articulares y una homología de secuencias aminoacídicas entre el EC con proteínas de echerichia coli y con la proteína gp 110 del VEB.

Factores inmunológicos.

La AR es una enfermedad autoinmune en la que existen fenómenos de autoinmunidad celular (LT autoreactivos) y humoral (autoanticuerpos)

Autoinmunidad humoral y autoanticuerpos.

En la AR hay anticuerpos contra autoantígenos sistémicos y articulares y también se pueden encontrar formando complejos inmunes.

Factor reumatoideo.

Son anticuerpos contra la porción Fc de una IgG. Pueden ser de cualquier clase de inmunoglobulinas pero en clínica se estudia el factor reumatoideo

de tipo IgM (IgM-FR) que tiene 70% de sensibilidad y 80% de especificidad para AR. Son inespecíficos y pueden aparecer en personas sanas; pueden ser detectados hasta 10 años antes del inicio de AR y su presencia y título se relacionan con una enfermedad más erosiva. El FR en la AR puede formarse localmente en la membrana sinovial y tiene en el dominio variable de la cadena liviana mutaciones somáticas de alta afinidad a diferencia del FR de pacientes sanos.

Contribución a la patogenia de AR. Las células B portadoras de FR pueden actuar como presentadoras de antígenos extraños o propios a las células T que es importante en la memoria de la respuesta y puede activar T_H4, llevando a un estado de inmuno estimulación crónica.

Por otro lado el IgM-FR puede aumentar la fijación de complemento uniéndose a los complejos inmunes (CI) presentes en el líquido articular. Esto puede ser importante para inmunocomplejos con anticuerpos contra antígenos cartilaginosos y otras proteínas de la articulación. La activación del complemento puede contribuir a la actividad y cronicidad de la enfermedad. De todas maneras no hay evidencias de que el FR sea el evento inicial en la patogenia de la AR.

Anticuerpos anti-CCP.

Tienen una sensibilidad entre 80-90% y es el de mayor especificidad (90%) para AR y si se combina con IgM-FR aumenta a 95%. También se puede producir en otras enfermedades inflamatorias y se relaciona con severidad de la enfermedad. El proceso de citrulización consiste en la conversión de arginina a citrulina. En la AR ocurre en la sinovial inflamada. Hay muchas proteínas citruladas en la articulación, como por ejemplo fibrinógeno, colágeno y fibronectina. En forma muy general su rol en la patogenia de la AR es el de un efecto proinflamatorio que induce extravasación de fibrinógeno, formación de fibrina y estimulación de células T y B.

Existen otros anticuerpos en la AR: contra componentes del cartílago (colágeno) antígenos nucleares, proteínas de estrés, G6FDI, calpastatina, etc.

Inmunidad celular. Las células han sido implicadas debido a su presencia en la sinovial AR y su asociación con CMH II. Las principales son de tipo Th1. Entre estas citoquinas, se encuentra en la AR: INF-gamma, IL-2 e IL-17 que ha demostrado tener sinergia con IL-1 y TNF alfa e inducir citoquinas inflamatorias por fibroblastos y macrófagos y aumentar la activación de osteoclastos.

Citoquinas.

TNF alfa. En la AR esta citoquina es producida principalmente por los macrófagos sinoviales e induce otras citoquinas y metaloproteasas por los fibroblastos, decrece la producción de proteoglicanos por los condrocitos y promueve la diferenciación de los monocitos a osteoclastos en la presencia de RANKL. Su inhibición en el tratamiento actual de la AR con medicamentos anti TNF, mejora los síntomas y signos de la enfermedad y disminuye la progresión de las erosiones subcondrales.

Interleuquina 1. Los macrófagos son la principal fuente de producción de IL-1 que tiene muchas propiedades que contribuyen a la inflamación en la AR,

entre las que se incluyen el aumento de la síntesis de IL-6, quemoquinas, GM-CSF, prostaglandinas, y colagenasa II.

Interleuquina 18. Es uno de los miembros de la familia IL1 que induce inflamación y daño en la AR.

Interleuquina 6. Tiene variados efectos en la AR, produce la inflamación sistémica por su acción sobre la hematopoyesis y sobre muchos tipos de células del sistema inmune. Es el principal factor inductor de PCR y otros reactantes de fase aguda por el hígado. En la AR se encuentran altos niveles de IL 6 en el líquido sinovial; es producida en la sinovial por sinoviocitos tipo B. La IL 6 está implicada en la activación del endotelio y contribuye a la erosiones estimulando la maduración de los osteoclastos. Las citoquinas Th2 como IL-4 e IL-10 están en niveles bajos en la AR.

Fibroblastos y macrófagos son la principal fuente de citoquinas proinflamatorias en la sinovial, estas pueden participar en una red de citocinas que aumentan y perpetúan la inflamación sinovial. Las citoquinas pro inflamatorias pueden ser contrabalanceadas por algunas inhibitorias de la inflamación, aunque el equilibrio está roto hacia la inflamación. (Figura 2)

Inmunopatología y mecanismos de destrucción articular.

(Figuras 3 y 4)

Se distinguen varias fases en el desarrollo de la enfermedad: *Iniciación, reclutamiento e inflamación, proliferación sinovial y destrucción articular.*

1. *Fase de iniciación.* Depende de los factores que inducen la enfermedad, que es de etiología desconocida ¿antígeno exterior o ambiental? ¿autoantígeno? Este antígeno es reconocido por linfocitos T CD4 en presencia de una célula presentadora de antígeno y en un contexto genético del sistema HLA clase II.

2. *Fase de reclutamiento e inflamación.* Aparece un infiltrado linfocitario perivascular de la sinovial con LT CD4 provenientes de la circulación que pasan entre las células endoteliales gracias a moléculas de adhesión (como ICAM-1 y 1-IAM) Se produce una importante neovascularización o angiogénesis de la sinovial, **facilitada por factores angiogénicos**, que permite el reclutamiento de linfocitos, monocitos y polimorfonucleares en la sinovial. Entre los factores que facilitan la angiogénesis se incluye la hipoxia que existe en la sinovial y sustancias que estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos, como VEGF, IL 8, angiotensina 1 y muchos otros.

Los linfocitos B de la sinovial derivan a plasmocitos que liberan FR y otros anticuerpos. Se produce un desequilibrio entre las citoquinas inflamatorias y las antiinflamatorias. (Figura 2) Estas citoquinas, especialmente el TNF alfa y la IL 1, hacen liberar metaloproteasas, como colagenasa y estromelisina y prostaglandinas (PGE2) por las fibroblastos, macrófagos y células dendríticas sinoviales. Esto produce destrucción de tejido cartilaginoso y reabsorción ósea y la proliferación crónica de sinoviocitos. En esta etapa también se libera IL-6 que induce reactantes de fase aguda como la PCR.

3. *Fase de proliferación sinovial y de destrucción articular.* Inicialmente se produce un crecimiento o proliferación de la sinovial que es dependiente de

citoquinas, pero en esta fase de estado los estudios muestran que esta proliferación es independiente de linfocitos TCD4 y se debe a las propiedades intrínsecas de los sinoviocitos (células A: macrófagos o células dendríticas y, células B: fibroblastos) En este momento las células sinoviales siguen proliferando y se produce una hiperplasia sinovial constituyendo el denominado **pannus**, que es característico de la AR y que es un tejido invasivo que contribuye en la producción de daño cartilaginoso y óseo de la articulación.

Se ha demostrado además en la sinovial AR, la presencia de células similares a fibroblastos (*fibroblastlike cells*) que tienen alteraciones de la apoptosis y propiedades destructivas sobre el cartílago.

Las bases celulares y moleculares de la destrucción del cartílago y de la inducción de las erosiones óseas parecen diferentes. Los sinoviocitos, condrocitos y neutrófilos son más responsables de la destrucción del cartílago, en cambio la erosión ósea depende más del osteoclasto que deriva de un precursor tipo macrófago y se acumulan en la interfase pannus-hueso y en el espacio subcondral. El receptor activador de NF-kB (RANK) y su ligando RANKL forman el más importante par de receptor/ligando que produce erosión en la AR.

4. Fase de reparación. Se produce cierto grado de fibrosis de la sinovial que en ningún caso compensa el proceso destructivo.

Cuadro clínico

En el 80% de los casos la AR comienza en forma gradual e insidiosa con síntomas que se instalan en varias semanas o meses, menos frecuentemente (20%) tiene un comienzo agudo y febril. Al comienzo el paciente puede referir compromiso del estado general, cansancio y fatiga; sin embargo el principal síntoma de consulta es el dolor articular (artralgia) Una anamnesis y examen físico dirigidos podrán demostrar elementos clínicos de una *artralgia inflamatoria*, es decir con presencia de rigidez matinal prolongada, especialmente en manos; y signos inflamatorios como aumento de volumen articular y a veces, aumento de temperatura local. Frecuentemente se aprecia limitación funcional a la movilidad articular activa y pasiva y muy raramente se observa eritema.

En el 60-70% de los casos su comienzo es poliarticular, simétrico y aditivo, en el 20-30% es oligoarticular y raramente es monoarticular o asimétrico.

Evolución: Una vez instalado el cuadro clínico categórico, lo que ocurre dentro de las primeras 6 semanas, la enfermedad puede evolucionar de diferentes maneras. En el 70% de los casos es policíclica, es decir alterna períodos de actividad de semanas o meses de duración, con períodos de remisión que pueden ser totales o parciales y que también pueden permanecer por tiempos prolongados. En el 20% la AR tiene una evolución progresiva con inflamación articular permanente y aparición de daño articular persistente, caracterizado por erosiones en los bordes articulares creciente y sin remisión. En el 10% de los casos es monocíclica, presentando sólo un ciclo de actividad, seguido de remisión.

Compromiso articular.

Las articulaciones más afectadas son las de las muñecas, metacarpofalángicas (MCF) interfalángicas proximales (IFP) y las metatarsofalángicas (MTFs) en los pies; las siguen en frecuencia tobillos, rodillas y codos.

Menos frecuentemente se comprometen las articulaciones témporomandibular y atlantoaxoidea.

Casi nunca se presenta compromiso de las articulaciones interfalángicas distales que de aparecer debe hacer pensar en otro tipo de artritis, como la artritis psoriática.

Cuando la enfermedad se presenta en el adulto mayor es común el compromiso inicial de grandes articulaciones como hombros o caderas, lo que se presenta más como artralgia que artritis y se acompaña de rigidez; haciendo necesario hacer el diagnóstico diferencial con la polimialgia reumática (ver capítulo de vasculitis)

En la evaluación inicial del paciente, como se mencionó, otro síntoma importante en la AR es la rigidez matinal (RM) prolongada (más de 1 hora) especialmente de manos y pies. La RM es una manifestación de inflamación bastante precoz, aparece a veces antes de que se aprecie la articulación hinchada. Se debe investigar con una anamnesis dirigida ya que los pacientes casi nunca la mencionan en forma espontánea.

Cuando un paciente tiene artralgias de manos, muñecas u otra articulación y rigidez matinal prolongada, debe plantearse siempre una artritis de reciente comienzo, aún sin inflamación evidente.

Examen Físico:

Inicialmente, la inflamación articular es difícil de apreciar especialmente en los pacientes con sobrepeso. En las manos, se deben examinar las articulaciones por su cara dorsal buscando con atención los siguientes signos: En las articulaciones MCFs, se pierde la depresión normal entre cada una de ellas; en las IFPs se aprecia aumento de volumen de los bordes laterales "*articulaciones fusiformes*" lo mismo sucede en las muñecas.

Con frecuencia el paciente tiene además tendosinovitis que puede manifestarse inicialmente como un síndrome del túnel carpiano con dolor y parestesias en la mano, siguiendo el trayecto del nervio mediano y/o "*dedos en gatillo*" o "*en resorte*" por compromiso de los tendones flexores de la mano. Tardíamente aparecen deformidades articulares y atrofas musculares que son características, tales como "*desviación cubital de la mano*" por lateralización hacia cubital a nivel de las MTFs; la deformidad en "*cuello de cisne*" por hiperextensión de IFP e hiperflexión de IFD y los dedos en "*boutonnière*" con hiperflexión de IFP e hiperextensión de IFD. Junto con lo anterior son características la atrofia de músculos ínteróseos y la rotura de tendones dorsales de la mano.

En la muñeca el compromiso es casi siempre bilateral con limitación precoz de la extensión. Más tardíamente aparece subluxación de la articulación radio cubital que toma un aspecto voluminoso "*en tecla*" que muchas veces requiere tratamiento quirúrgico para evitar daño y ruptura de los tendones dorsales de la mano.

El compromiso de los codos, cuando aparece, se aprecia por dolor y una dificultad en su extensión.

En aproximadamente un 30% de los pacientes, aparecen nódulos subcutáneos, denominados nódulos reumatoides, en la superficie extensora de los codos. Estos nódulos son una manifestación extra-articular o sistémica de la enfermedad y tienen relación con una enfermedad de peor pronóstico.

El compromiso del hombro es variable, pero generalmente se ve en AR del adulto mayor y se manifiesta principalmente por dolor.

La columna vertebral no se afecta en la AR, salvo por el compromiso atlantoaxoideo. En ese nivel existe una articulación sinovial entre el ligamento transversal del atlas (C1) y la región posterior del odontoides (C2) que impide el deslizamiento anterior de C1 sobre C2; cuando se compromete en la AR se puede producir una subluxación atlantoaxoidea. Esta complicación se diagnostica fácilmente con una radiografía cervical dinámica, ya que el espacio entre el proceso odontoides y el arco del atlas mide 3mm o menos. Si este espacio mide más de 3mm se considera como una subluxación atlantoaxoidea, cuyo riesgo principal es la compresión medular.

Las caderas se comprometen con menos frecuencia, pero cuando lo hacen se manifiesta por dolor intenso y limitación para sentarse o pararse, que altera profundamente la calidad de vida del paciente. Muchas veces sigue un curso independiente al de la actividad de la enfermedad y necesita en muchos casos la implantación de una prótesis de cadera.

El compromiso de rodillas es frecuente y por su anatomía, fácilmente evidenciable. Se manifiesta por dolor y aumento de volumen con derrame articular y limitación. Es el sitio más adecuado para realizar una punción para extraer líquido articular para estudio. En ocasiones, puede presentarse con una formación pseudoquística en el hueco poplíteo denominada quiste de Baker. Este pseudoquiste, que no tiene paredes propias; puede romperse con extravasación de líquido sinovial hacia la pierna y producir un cuadro parecido a una tromboflebitis aguda, con el que se debe hacer el diagnóstico diferencial.

El compromiso del antepié, especialmente de las MTFs es muy frecuente y precoz en la AR. También se aprecia con frecuencia: Hallux valgus y subluxación de las cabezas de los metatarsianos que provocan dolor y heridas plantares.

Otras articulaciones que se comprometen son: articulación temporomandibular que produce dolor y subluxación mandibular; cricoaritenoides, que provoca disfonía y huesecillos del oído que puede provocar hipoacusia.

Compromiso extra articular (Figura 5)

El compromiso extra-articular de la AR corresponde al compromiso sistémico de la enfermedad y puede tener un mecanismo fisiopatológico asociado a la formación de complejos inmunes, diferente a la fisiopatología del compromiso articular.

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan compromiso extra articular que le confieren mayor gravedad y peor pronóstico a la AR. Hay una relación directa entre la presencia de manifestaciones sistémicas con

una enfermedad articular más severa, con mayor destrucción y erosiones, factor reumatoideo positivo a título elevado, anticuerpos anti-CCP positivos y larga evolución de la enfermedad.

Nódulos subcutáneos: Los nódulos reumatoideos pueden presentarse en superficies de extensión de articulaciones, principalmente codos, y también en otros sitios como occipucio, palmas, dedos, sacro, tendón de Aquiles. A veces se encuentran a la inspección, pero en otras es necesario buscarlos palpando estas zonas; son móviles, consistencia mediana, de diferentes tamaños (0.5-2cm) indoloros; en ocasiones se palpan adheridos a planos profundos. Son más frecuentes en AR seropositiva (Factor reumatoide +) donde aparecen en 30%. Los nódulos reumatoideos acompañan a la AR severa. El diagnóstico diferencial más importante es con los tofos de la gota. También pueden aparecer en órganos como pulmón y corazón. Su estructura histológica es la de un granuloma con necrosis fibrinoide central, proliferación de fibroblastos y células gigantes.

Alteraciones Hematológicas: Anemia, trombocitosis y adenopatías.

La anemia en la AR es de tipo normocítica normocrómica o de inflamación crónica con alteración del metabolismo de hierro. También se puede presentar una anemia microcítica hipocrómica por ferropenia secundaria a hemorragia digestiva provocada por fármacos usados en el tratamiento de la AR como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Raramente se puede encontrar anemia hipoplástica secundaria a el tratamiento con metotrexato (MTX). La trombocitosis en la AR es un signo de mayor actividad de la enfermedad, dado que es un signo biológico de inflamación sistémica.

Las adenopatías son poco frecuentes y a la histología muestran cambios de inflamación inespecífica.

Síndrome de Felty: Es la presencia de esplenomegalia y leucopenia en un paciente con AR. Característicamente se presenta en pacientes con AR seropositiva, con erosiones, nodular, deformante y de larga evolución. Otras manifestaciones menos frecuentes son úlceras cutáneas de extremidades inferiores, hiperpigmentación, asociación con enfermedades linfoproliferativas, alta incidencia de infecciones y presencia de anticuerpos antinucleares, trombocitopenia, y alteraciones de las pruebas hepáticas.

Compromiso Pulmonar: Es frecuente aunque clínicamente puede ser inaparente. Se describen derrame pleural, nódulos pulmonares que por su apariencia deben diferenciarse de metastasis pulmonares, fibrosis intersticial difusa, bronquiolitis obliterante (BOOP) y arteritis pulmonar aislada. La combinación de nódulos pulmonares y pneumoconiosis se denomina síndrome de Caplan. El MTX, que es el medicamento más utilizado en el tratamiento de la AR, también puede producir una fibrosis pulmonar crónica semejante al de la propia enfermedad. Menos frecuentemente el MTX puede producir una neumonitis intersticial aguda, muy grave, con disnea e insuficiencia respiratoria, que debe tratarse rápidamente con suspensión del fármaco y corticoides por vía endovenosa.

Compromiso Cardíaco: Las tres capas del corazón pueden estar afectadas en la AR, su frecuencia depende del método empleado para el diagnóstico. Lo más frecuente es la pericarditis que generalmente es asintomática, también se describe compromiso de endocardio con engrosamiento valvular y miocarditis.

Compromiso Ocular: Lo más frecuente es la *queratoconjuntivitis sicca* (ojo seco) que se ve en 10-35% de los pacientes, se manifiesta por molestias oculares, sensación de cuerpo extraño y sequedad ocular. Se pesquisa mediante el *test* de Schirmer, que consiste en medir la producción de lágrimas mediante una tira de papel que se ubica detrás del párpado inferior para que se empape; también se puede diagnosticar al examen dirigido ocular. Menos frecuentemente se observa *epiescleritis* y *escleritis*. La escleritis se correlaciona con vasculitis y puede progresar a escleromalacia y a perforación, sin tratamiento. Con menos frecuencia puede haber uveitis, nodulosis episcleral y queratitis ulcerativa.

Síndrome de Sjögren (SS) La AR se asocia con frecuencia al SS cuya característica es la de presentar compromiso de las glándulas exocrinas, especialmente las productoras de lágrimas y saliva, aunque también las de otras mucosas. Se manifiesta por xeroftalmia secundaria a una queratoconjuntivitis sicca, xerostomía y artritis. Puede haber compromiso extraglandular como compromiso neurológico, vasculitis, compromiso pulmonar y otros. Existe un SS primario, cuando no hay asociación a otra enfermedad y un SS secundario cuando se asocia a otra enfermedad, siendo la más frecuente en este caso la AR. (Ver capítulo síndrome de Sjögren)

Compromiso Neurológico: Las neuropatías periféricas por atropamiento de un nervio son frecuentes. La más característica es el síndrome del túnel carpiano, por compresión del nervio mediano. Se puede presentar precozmente, incluso antes del diagnóstico de la AR por compresión provocada por la sinovitis y tendosinovitis en el canal carpiano. Puede ser uni o bilateral. Otros nervios que pueden comprometerse son el cubital en el codo y la rama interósea del radial.

Mielopatía cervical: Es secundaria a una subluxación atlantoaxoidea que produce una compresión medular a nivel cervical.

Vasculitis reumatoidea: Es una vasculitis secundaria, de vasos pequeños o medianos que puede manifestarse como una púrpura palpable; también por úlceras en piernas que se asemejan a úlceras varicosas de difícil curación. El diagnóstico generalmente se hace por estudio histológico que muestra una vasculitis leucocitoclástica. A veces compromete nervios periféricos con el cuadro de mononeuritis múltiple o polineuropatía, rara vez es sistémica.

Laboratorio.

Los exámenes de laboratorio, tal como en la inmensa mayoría de las enfermedades son solo un complemento para el diagnóstico y pueden ser de gran ayuda para determinar el **pronóstico** de la AR.

No existe un examen que por si solo haga el diagnóstico de AR o determine definitivamente el pronóstico de la enfermedad

Hemograma: En la enfermedad activa se observa una anemia normocítica normocrómica típica de enfermedad crónica y es un signo biológico de inflamación junto con la trombocitosis, que también puede aparecer. En casos de enfermedad de Felty se observa una leucopenia.

La VHS y la PCR se pueden encontrar moderadamente elevadas al inicio de la enfermedad y su persistencia es un elemento predictor de enfermedad activa y severa.

Factor Reumatoideo (FR). El FR es un autoanticuerpo de tipo IgM, G, A, D que tiene como autoantígeno a una IgG autóloga, más específicamente a la porción Fc de la IgG y es por lo tanto una de las manifestaciones autoinmunitarias de la enfermedad. En clínica solo se estudia el FR-IgM, con diversas técnicas, siendo la del látex la más utilizada.

Solo el 70-80% de los pacientes con AR tienen FR positivo, son inespecíficos. Su positividad y niveles séricos tienen valor pronóstico (peor pronóstico) pero no hacen el diagnóstico por si solos, ya que pueden presentarse en diversas enfermedades así como también en personas sanas, especialmente adultos mayores. (Figura 6)

Se considera FR positivo por técnica de látex si es mayor o igual a 40 UI/ml.

Anticuerpos antipéptido cítrico citrulinado (anti-CCP) Es un examen relativamente nuevo que ha mostrado una alta especificidad en el diagnóstico de la AR (96%) incluso si es de reciente comienzo y seronegativa para el FR. Tienen importancia en la patogenia de la enfermedad, y junto con el FR tienen implicancia en la severidad de la AR.

Líquido sinovial (LS) El estudio del LS sirve para determinar si un derrame articular es inflamatorio (turbio, con filancia disminuida y con mas de 2000 leucocitos por mm³) o no inflamatorio. También ayuda a descartar otras artritis como infecciosas o por cristales.

Imágenes. Radiografía simple: Las alteraciones radiográficas típicas de la AR son el aumento de volumen de partes blandas peri-articular, la osteoporosis yuxta-articular, la disminución de espacio interarticular y especialmente las erosiones articulares, que aparecen como sacabocados en las áreas subcondrales. Estas erosiones aparecen precozmente en las apófisis estiloides y después en las articulaciones MCFs o IFPs de manos y pies. Las erosiones determinan el inicio de la destrucción articular y comienzan a aparecer dentro de los primeros 2 años de la AR.

RNM: Esta técnica tiene la ventaja de pesquisar erosiones precozmente, antes que la Rx, lo que ayuda tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la AR. Puede ser muy útil en el diagnóstico precoz de la AR sin embargo, por su costo, su uso en la práctica clínica habitual es limitada.

Eotomografía articular: Puede determinar presencia de sinovitis (pannus) y erosiones con precocidad respecto a la clínica y la radiografía simple respectivamente y cada vez está siendo más utilizada por los clínicos con estos fines.

Diagnóstico. El diagnóstico de la AR es eminentemente clínico, puede ser fácil en una AR tardía con las deformidades características pero suele ser difícil en una AR precoz. En general se usan los criterios de clasificación la American College of Rheumatology (ACR)

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA ACR 1987

1. Rigidez Matinal.

Al menos 1 hora de duración.

2. Artritis de tres o más grupos articulares.

Por lo menos 3 de un total de 14 grupos: IFPs, MCFs, muñecas, codos, rodillas, tobillos, MTFs.

3. Artritis de las manos.

Compromiso de por lo menos un grupo: muñecas, IFPs o MCPs.

4. Artritis Simétrica.

Compromiso simétrico de áreas articulares homónimas, bilaterales.

5. Nódulos Reumatoideos.

Nódulos subcutáneos sobre eminencias óseas o superficies extensoras o en superficies yuxta-articulares.

6. Factor Reumatoide positivo.

7. Cambios Radiológicos.

Erosiones u osteopenia yuxtaarticular.

Para propósitos de clasificación se requieren por lo menos 4 criterios y los criterios 1-4 deben estar presentes 6 semanas o más.

Es muy importante tener claro que estos criterios de clasificación fueron creados para estudios clínicos, es decir para investigaciones donde se necesita tener pacientes homogéneos y comparables; por lo tanto no pueden ser aplicados inflexiblemente en casos individuales, sin embargo son útiles y orientadores.

Diagnóstico precoz de AR.

Esta denominación es relativamente nueva. Su definición no está universalmente establecida, pero en los distintos estudios se acepta como AR precoz aquella que tiene menos de 2 años. Los estudios más recientes se refieren a pacientes con menos de 6 ó menos de 3 meses de enfermedad. Se sabe que el 70% de los pacientes presentan erosiones óseas en los 2 primeros años de la AR lo que va produciendo limitaciones que llevan a que un 30% pierde su empleo durante los primeros 5 años de la enfermedad. Lo importante en el diagnóstico precoz de la AR es que habría una "ventana terapéutica" al inicio de la enfermedad, que permitiría con un tratamiento precoz detener la inflamación, prevenir el daño estructural y la incapacidad. Sin embargo, el diagnóstico precoz de AR es muy difícil, puesto que los pacientes consultan tardíamente, en promedio 6 meses desde el inicio de los síntomas y cuando llega al reumatólogo han pasado en promedio 4 años, según estudios en Chile y otros países

Para el diagnóstico precoz de la AR tiene mucha importancia la sospecha clínica de la enfermedad, el uso cuidadoso de los criterios de clasificación y el apoyo con exámenes de laboratorio. Entre ellos el FR, que aún a títulos bajos, en pacientes con un cuadro clínico compatible, tiene una

especificidad cerca del 90% y un valor predictivo positivo de 86%. (Sin cuadro clínico compatible el FR pierde totalmente su utilidad)

La presencia de anti-CCP muestra especificidad y valor predictivo positivo muy altos. Un paciente con artritis de 3 ó más articulaciones de 3 meses de evolución, con anti-CCP positivo tiene 98% de posibilidades de desarrollar AR en los años siguientes. En el mismo contexto un FR positivo y anti-CCP positivo da una especificidad cercana al 100%.

La radiografía de manos o pies tienen su mayor utilidad si muestra erosiones, pero en este caso ya se ha producido daño

Diagnóstico diferencial.

No todas las artritis son AR.

Artritis virales: Parvovirus B19, rubéola, hepatitis C.

Artritis reactivas: Post estreptocócicas, intestinales (artritis, conjuntivitis, diarrea) y las sexualmente adquiridas (artritis, conjuntivitis, uretritis o vaginitis)

Espondiloartropatías seronegativas: Psoriática, espondiloartritis anquilosante, asociada a enfermedades intestinales crónicas.

Artritis por cristales: Gota y pseudogota.

Otras enfermedades del tejido conectivo que se presentan con artritis: LES, SSJögren, vasculitis, PM/DM, ESP, etc.

También debe hacerse el diagnóstico diferencial con Artrosis y Fibromialgia que son enfermedades mucho más frecuentes que AR.

Criterios pronóstico. Existen algunos factores de mal pronóstico en la AR: Comienzo poliarticular, limitación funcional severa, aparición de erosiones óseas, manifestaciones extra-articulares, niveles altos de PCR, FR positivo a títulos altos (IgM e IgA), anti-CCP positivo y HLA-DRB1 04 positivo (DR4), bajo nivel socioeconómico y educacional, entre otros.

Tratamiento de la AR.

Los objetivos principales del tratamiento de la AR son: disminuir el dolor prevenir, controlar o enlentecer el daño articular, prevenir la pérdida de función. En la actualidad el objetivo es aún más exigente, alcanzar y mantener la remisión de la enfermedad. Para eso se emplean terapias farmacológicas y no farmacológicas.

Terapia no farmacológica:

Educación, terapia ocupacional, cirugía reparadora y ortopédica (prótesis articulares)

Terapia farmacológica.

La estrategia terapéutica con fármacos consiste en tratar al paciente con medicamentos o drogas modificadores de la AR (DMAR) desde que se hace el diagnóstico de ella, **junto con** el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación.

Dentro de los medicamentos para los síntomas se incluyen los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, como el diclofenaco sódico, ibuprofeno, meloxicam entre otros o selectivos para COX2, como el celecoxib; analgésicos puros como el paracetamol o el tramadol y los corticoides en dosis bajas, por vía oral o inyectables y de depósito, que se usan principalmente al inicio de la enfermedad mientras que comienza a

funcionar el efecto de los DMAR que son más lentos. Entre los corticoides se usa la prednisona 5-10 mg/día, la metilprednisolona 4-8 mg/día y los inyecciones de depósito, como el cidoten RL y el depomedrol, entre otros.

Entre las DMAR se incluye el metotrexato, en dosis de 7,5-25 mg por semana (oral o inyectable) la leflunomida 20mg/día, cloroquina 250 mg e hidroxicloroquina 200 mg, azulfidina 2-3 gr/día, entre otros. Estos medicamentos se pueden utilizar como monoterapia o como terapia combinada doble o triple, según diferentes esquemas y están incluidos en el plan de garantías explícitas de salud (GES)

En la actualidad existen una serie de DMAR de gran potencia denominados "*terapias biológicas*" Estas terapias consiste en la administración de fármacos producidos por técnicas muy complejas en cultivo de células y técnicas de DNA recombinante que consisten en anticuerpos monoclonales o moléculas de fusión. Estos medicamentos actúan bloqueando algunos procesos biológicos específicos de moléculas, especialmente interleuquinas, que producen inflamación o daño en la fisiopatología de la AR o pueden actuar sobre los linfocitos o en la presentación antigénica.

Los más usados en la actualidad son:

Anti-TNF

Etanercept: Proteína de fusión, 100% humana, receptor soluble de TNF, que lo bloquea.

Infliximab: Anticuerpo monoclonal, quimera, bloquea TNF, 75% humana 25% murina.

Adalimumab: Anticuerpo monoclonal, bloquea TNF, 100% humano.

Otros (biológicos no anti TNF)

Rituximab: Anti CD20 (linfocito B)

Abatacept: Impide activación de linfocitos T por inhibición de CD80 y CD86.

Tocilizumab: Bloqueo del receptor de IL6

Anakinra: Anti IL1.

La AR es una enfermedad que requiere la evaluación y el manejo del especialista.

Figura 1.

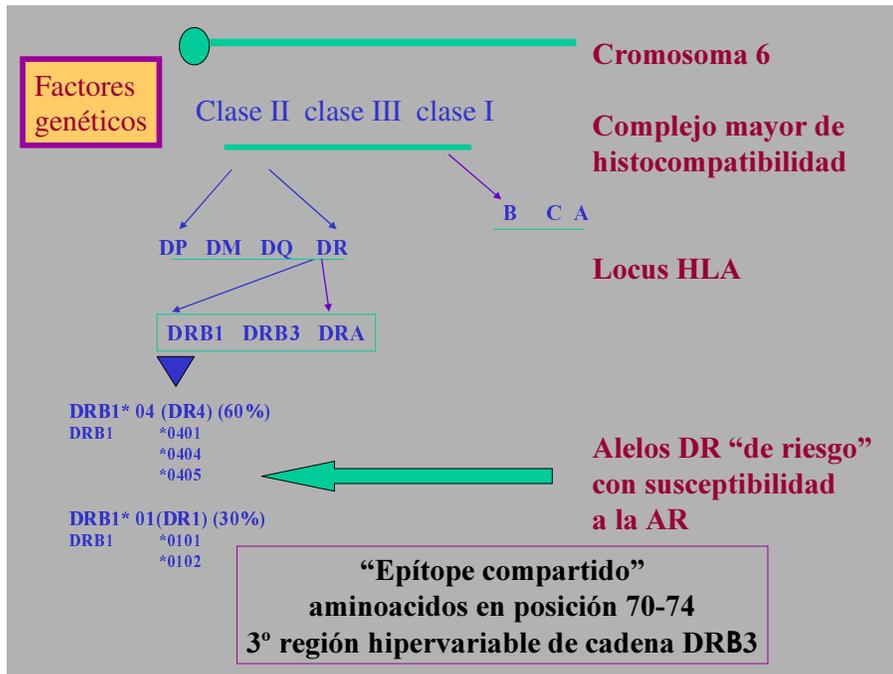
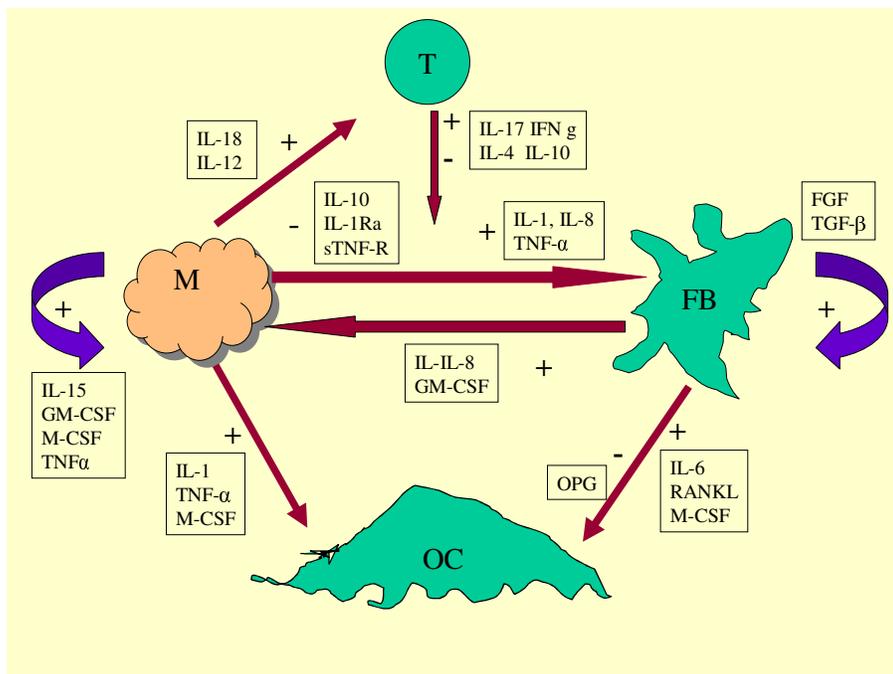
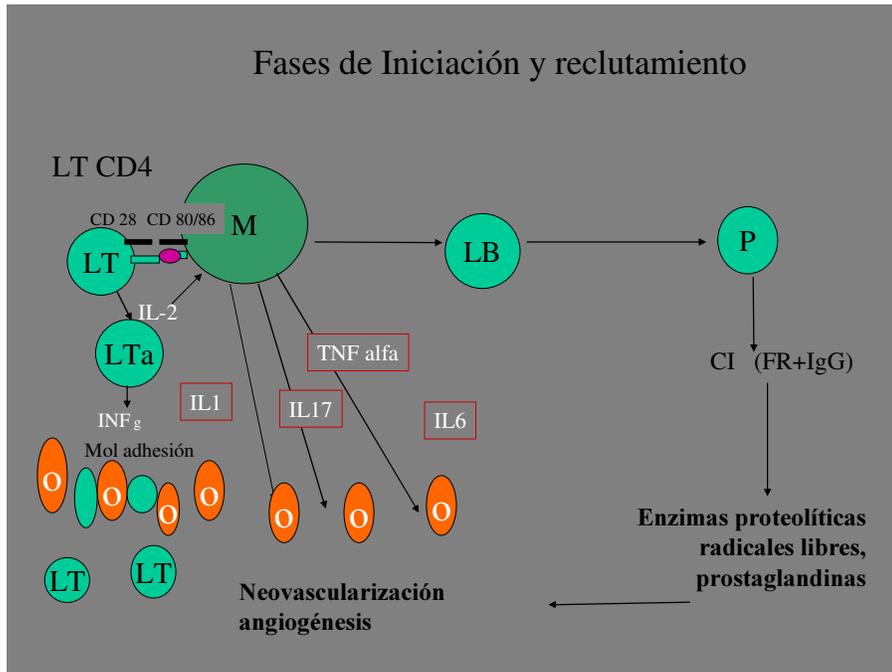


Figura 2



Macrófagos, fibroblastos y células T y sinoviales producen citocinas proinflamatorias (+) que pueden activarse a si mismas o a otras células. También secretan citocinas inhibitorias (-) que suprimen parcialmente la inflamación. Las citocinas también estimulan los osteoclastos que provocan destrucción ósea.

Figura 3



LT: linfocito T, LTa: LT activo, LB: linfocito B, P: célula plasmática, CI: complejo inmune,

Figura 4

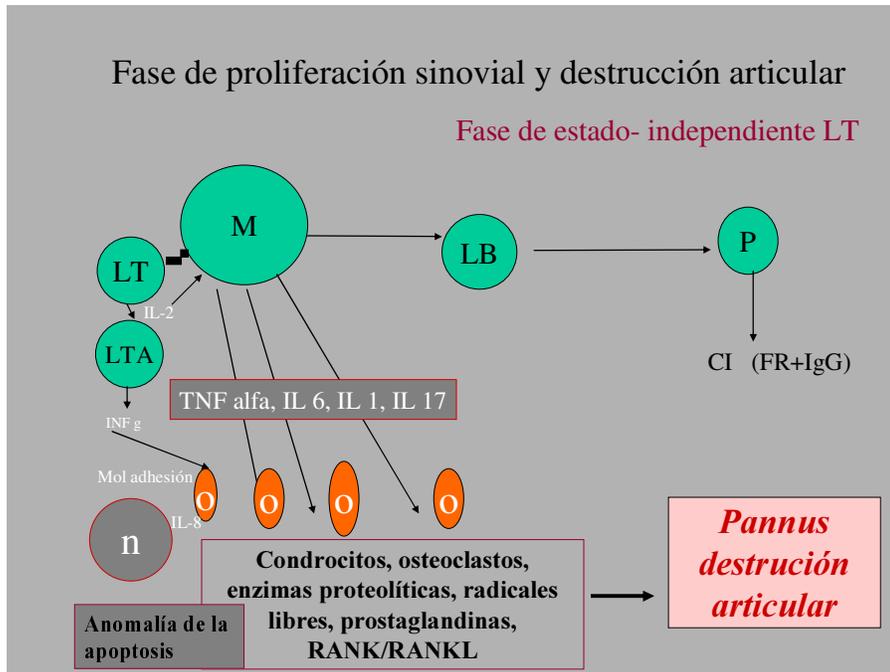


Figura 5

compromiso extra-articular de la AR

• Compromiso	%
• Estado general	90-100
• Músculos y tendones	60-90
• Óseo	60-90
• Nódulos reumatoideos	30 - 40
• Pleuro-pulmonar	2 - 40
• Cardíaco.	2 - 40
• Neurológico.	2 - 5
• Ocular.	2 - 4
• Vasculitis reumatoidea	5 - 10
• Linfadenopatías	30 - 40
• Compromiso renal.	1 - 5
• Síndrome de Sjögren.	35 - 45
• Síndrome de Raynaud.	3 - 10
• Síndrome de Felty	2 - 10

Figura 6

Factor Reumatoideo +

	%
Sujetos normales	1 - 15
Sujetos normales >65 años	7 - 30
Familiares de pacientes con AR	15 - 20
Síndrome de Sjögren	75 - 98
Otras enfermedades del tejido conectivo	20 - 50
Endocarditis infecciosa	30 - 50
Fibrosis pulmonar	30 - 45
Silicosis	15 - 40
Macroglobulinemia	20 - 30
Sífilis	15 - 25
Infecciones bacterianas	11 - 20
Infecciones virales	15 - 18
Mononucleosis infecciosa	5 - 50
Sarcoidosis	0 - 10

CASO CLINICO 1.

Mujer de 41 años que se presenta con dolor vago y progresivo en manos y muñecas de 2 meses de evolución. Sus molestias son más intensos en las mañanas al levantarse y vestirse y se prolongan hasta media mañana. Además ella ha notado hinchazón y hormigueo en ambas manos. A lo anterior se han agregado molestias y dolores en sus pies al caminar en las mañanas. No refiere dolor en sus rodillas, pero relata tener en ocasiones aumento de volumen en su rodilla derecha. Interrogada dirigidamente, dice no haber tenido molestias ni dolores a nivel vertebral, hombros, ni caderas. Entre sus antecedentes familiares destaca que su abuela ya fallecida tenía “reumatismo”

Al examen físico la paciente está afebril, no presenta lesiones en la piel, *rash*, ni nódulos cutáneos. El examen pulmonar, cardiaco y abdominal es normal. Ambas manos se ven algo aumentadas de volumen y al presionar las articulaciones MCFs e IFPs refiere franco dolor. Al examen de pies se aprecian similares signos. No se observan deformidades ni desviaciones en manos ni pies.

Pregunta 1.

¿Cual diagnóstico sospecharía usted?

- A. No se puede plantear un diagnóstico en esta etapa
- B. Lupus eritematoso sistémico
- C. Artritis viral
- D. Artritis reumatoidea
- E. Hipotiroidismo

Pregunta 1. Correcta: D.

Clínicamente debe sospecharse AR por el comienzo progresivo del aumento de volumen articular que es sensible, es decir duele al presionar la articulación y tienen acentuación matinal. La evolución del cuadro es prolongada, 2 meses, y no se acompaña de otras manifestaciones sugerentes de otra causa de artritis.

Pregunta 2.

¿Cual o cuales exámenes solicitaría en esta etapa del estudio?

- A. Factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares y anti DNA
- B. Hemograma VHS, Factor reumatoideo y pruebas tiroideas.
- C. Hemograma VHS, Factor reumatoideo, anticuerpos anti CCP
- D. Anticuerpos IgM e IgG para parvovirus B19
- E. Rx de manos y Cintigrama óseo

Pregunta 2. Correcta C.

Debe solicitarse un Hemograma VHS y FR sospechando una AR, dado que no hay elementos clínicos que sugieran otra enfermedad, como un LES. Dado que el cuadro lleva pocos meses de evolución, también son muy importantes los ac anti CCP, que aparecen precozmente. Los anticuerpos anti parvovirus son útiles en artritis agudas, febriles. El cintigrama óseo no tiene utilidad en el diagnóstico de artritis.

Pregunta 3.

¿Cual tratamiento iniciaría antes de enviar a este paciente al especialista?

- A. Paracetamol y Prednisona 1 mg/kg de peso
- B. Paracetamol y Prednisona 0.5 mg/kg de peso
- C. Paracetamol 500 3v/día
- D. Paracetamol y diclofenaco sódico 50mg/3v/día
- E. Paracetamol y Cidoten RL o depomedrol intramuscular.

Pregunta 3. Correcta D.

Debe comenzar tratamiento antes de ser enviado al especialista con paracetamol y AINEs, como diclofenaco sódico u otro. No se recomienda el uso de corticoides, orales o parenterales porque pueden ocultar la artritis, antes que se haya hecho un diagnóstico definitivo, con el consiguiente retraso en la decisión de iniciar terapia de fondo.

CASO CLINICO 2

Mujer de 45 años, previamente sana, que refiere desde hace 4 meses cansancio general, dolor y “entumecimiento” de sus manos al despertar que al comienzo cedían al levantarse, pero ahora persisten hasta casi 2 horas, todos los días. Ella es una mujer que camina diariamente a su trabajo de asesora de hogar, lo que antes hacía sin dificultad, pero ahora tiene grandes dificultades para lograrlo por aparición de dolor intenso en sus pies. También refiere temor a perder su trabajo porque tiene dificultades para hacer sus labores por dolor y torpeza en sus manos. La paciente no ha tenido fiebre, calofríos, alopecia, sudoración, tos, ni dolor torácico o vertebral. No relata conjuntivitis, molestias urinarias ni diarrea. No es fumadora. Como antecedentes familiares refiere que su madre tiene psoriasis. Al examen tiene leve aumento de volumen en muñecas, codos, MCFs y MTFs en forma simétrica, articulaciones que a la compresión duelen moderadamente. No se aprecia eritema ni calor en las articulaciones mencionadas. El examen de su piel es normal.

Exámenes.

Hematocrito 35%

Leucocitos 7500

Plaquetas 475.000

VHS 45mm/hr

BUN y creatinina normal

FR positivo 1/160.

ANA negativo

Radiografía de manos: aumento de volumen de partes blandas periarticulares en muñecas y MCF. Probable erosión en apófisis estiloides cubital

Pregunta 1. ¿Cuál diagnóstico plantearía usted?

- A. Artritis reumatoidea precoz
- B. Artritis reactiva
- C. Artritis psoriática
- C. Artritis reumatoidea tardía
- D. Lupus eritematoso sistémico

Comentario: Respuesta A. Esta paciente tiene las claves que orientan a AR, estas son: compromiso articular de meses de evolución, con características inflamatorias (sensibilidad a la presión y rigidez matinal) es poliarticular, simétrica y compromete EESS y EEII. Además es seropositiva para FR

Pregunta 2. ¿Su conducta ante este caso sería?

- A. Esperar evolución para asegurar diagnóstico, antes de enviar al reumatólogo
- B. Derivar sin tratamiento al reumatólogo
- C. Enviar al Servicio de Urgencia
- D. Iniciar prednisona en dosis bajas y enviar al reumatólogo
- E. Iniciar AINEs y derivar al reumatólogo

Comentario: Respuesta E. Siempre cuando se sospecha o se tienen evidencias de artritis es necesario que sea evaluado por el reumatólogo para confirmar el diagnóstico definitivo. Esta derivación debe ser precoz, y solo se recomienda iniciar analgésicos o AINEs previamente para no ocultar el cuadro clínico.

Pregunta 3. ¿Cómo complemento del estudio usted solicitaría?

- A. Cintigrama óseo
- B. Anti DNA y anti ENA
- C. ANCA
- D. Anticuerpos anti fosfolípidos
- E. Ninguna de las mencionadas

Respuesta E. No hay necesidad de estos exámenes en este momento ya que la paciente no tiene elementos clínicos que evoquen vasculitis, LES, o síndrome anti fosfolípido. La cintigrafía es de nula utilidad para definir si hay artritis por su escasa especificidad.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA.

1. Jacques Sany. La polyarthrite reumatoide. Editions John Libbey Eurotext.
2. Jean-Marc Waldburger. Rheumatoid Arthritis. Epidemiology, pathology and patogénesis. In Primer on the rheumatic diseases. 13 vEdition. Editor: Jhon Klippel.
3. Espinoza L. Manejo terapéutico de la artritis reumatoidea temprana. Revista Chilena de Reumatología 2004;20(4):177-179. Se puede obtener en www.sochire.cl link con Revista Chilena de Reumatología.
4. ACR Sub committee on rheumatoid arthritis guidelines. Arthritis Rheum 2002;46:341.
5. M Aliste. Capítulo de artritis reumatoidea en D Pacheco y F Radrigán Editores. REUMA: Reumatología para médicos de atención primaria. Tangran ediciones. Santiago 2002.