

# Artritis Reumatoide: Una Enfermedad Inflamatoria Crónica

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido que se caracteriza por poliartritis simétrica y periférica, representando la forma más común de artritis inflamatoria crónica. La persistencia de la actividad de la enfermedad ocasiona destrucción ósea y del cartílago articular, así como incapacidad funcional, por lo que son vitales el diagnóstico y el tratamiento temprano e intensivo antes de que sobrevenga el daño irreversible.



# Manifestaciones Sistémicas de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que puede acompañarse de diversas manifestaciones extraarticulares que afectan múltiples órganos y sistemas del cuerpo. Estas manifestaciones aparecen hasta en 40% de los pacientes durante la evolución clínica de la enfermedad.

## Manifestaciones Cutáneas

Nódulos subcutáneos, fatiga y vasculitis cutánea

## Afectación Pulmonar

Enfermedad intersticial pulmonar y nódulos pulmonares

## Complicaciones Cardíacas

Pericarditis y mayor riesgo cardiovascular

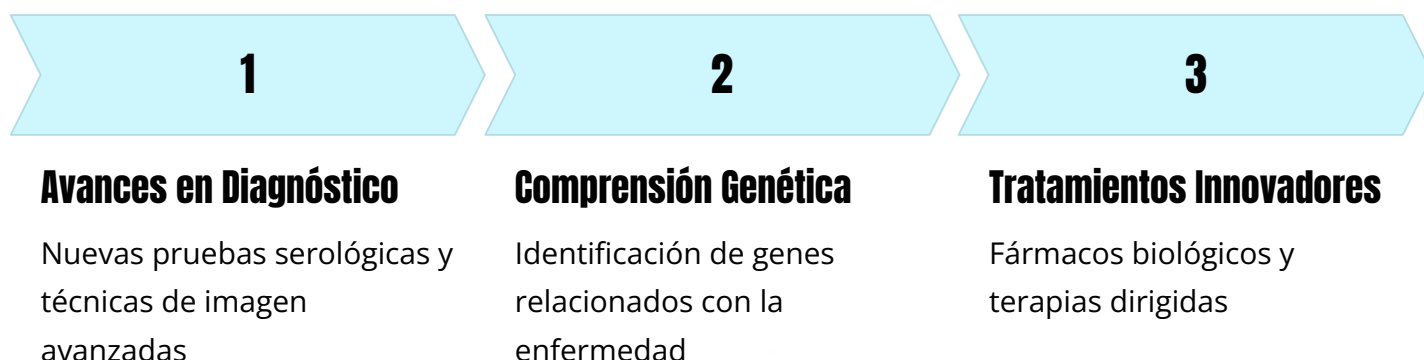
## Alteraciones Hematológicas

Anemia normocítica y anomalías sanguíneas



# Revolución en el Diagnóstico y Tratamiento

Los conocimientos acumulados en investigación básica y clínica en los últimos 20 años han revolucionado los paradigmas contemporáneos para el diagnóstico y el tratamiento de la AR. Las pruebas séricas que detectan anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) y el factor reumatoide continúan siendo útiles en la valoración diagnóstica de pacientes con sospecha de artritis reumatoide, y estos anticuerpos también sirven como biomarcadores pronósticos.



Los progresos en las técnicas de imagen han ampliado la capacidad del clínico para detectar inflamación articular y destrucción en AR. La investigación ha proporcionado información detallada sobre los nuevos genes relacionados con la enfermedad, las interacciones ambientales, los componentes moleculares y la patogenia de la enfermedad.

# Manifestaciones Clínicas Iniciales

La incidencia de AR aumenta entre los 25 y los 55 años de edad, periodo después del cual llega a una meseta hasta los 75 años de edad, para luego disminuir. Las manifestaciones iniciales típicamente son consecuencia de la inflamación de articulaciones, tendones y bolsas sinoviales.

## Síntomas Característicos

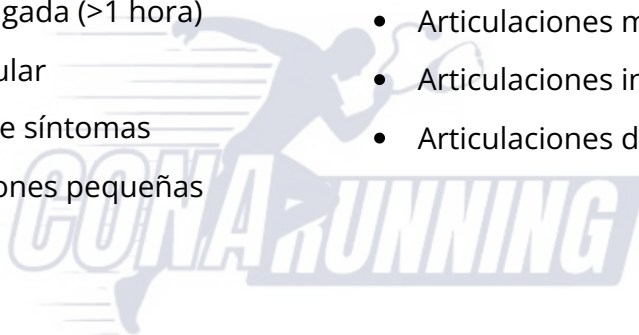
El paciente suele señalar rigidez matutina temprana en las articulaciones, que dura más de 1 hora y que desaparece con la actividad física. De modo característico, las primeras articulaciones afectadas son las pequeñas de manos y pies.

- Rigidez matutina prolongada (>1 hora)
- Dolor e hinchazón articular
- Distribución simétrica de síntomas
- Afectación de articulaciones pequeñas

## Patrones de Presentación

Al inicio, el compromiso articular puede ser monoarticular, oligoarticular (cuatro articulaciones o menos) o poliarticular (más de cinco articulaciones), por lo común en una distribución simétrica.

- Artritis inflamatoria indiferenciada
- Articulaciones metacarpofalángicas
- Articulaciones interfalángicas proximales
- Articulaciones del carpo



# Deformidades Articulares Características

Una vez establecida la entidad patológica de AR, las articulaciones más afectadas suelen ser las del carpo, las metacarpofalángicas (MCP) y las interfalángicas proximales (PIP). La destrucción progresiva de las articulaciones y las partes blandas puede ocasionar deformidades crónicas e irreversibles.



## Desviación Cubital

Resultado de la subluxación de las articulaciones metacarpofalángicas, con subluxación o luxación parcial de la falange proximal hacia el lado palmar de la mano.



## Deformidad en Cuello de Cisne

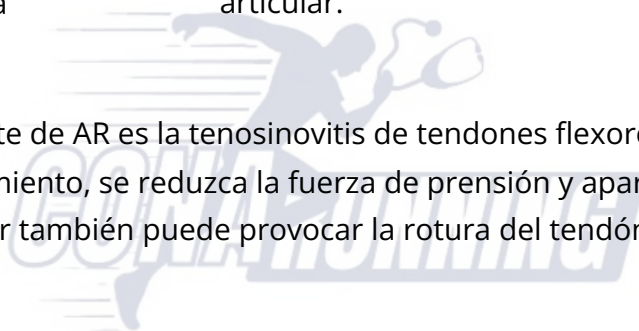
Hiperextensión de las articulaciones PIP con flexión de la articulación DIP, consecuencia del daño de tendones y cápsula articular.



## Deformidad de Botonero

Flexión de la articulación PIP con hiperextensión de la articulación DIP, resultado del daño en partes blandas de las articulaciones pequeñas.

El signo definitorio frecuente de AR es la tenosinovitis de tendones flexores, lo cual hace que disminuya el arco de movimiento, se reduzca la fuerza de prensión y aparezca el dedo en gatillo. La afectación del tendón flexor también puede provocar la rotura del tendón.



# Manifestaciones Extraarticulares Frecuentes

Durante la evolución clínica de la artritis reumatoide aparecen manifestaciones extraarticulares hasta en 40% de los pacientes, incluso antes del inicio de la artritis. Los pacientes con mayor propensión a mostrarlas tienen el antecedente de tabaquismo, evidencia temprana de discapacidad física notable y factor reumatoide positivo en suero o ACPA.



## Nódulos Subcutáneos

Aparecen en 30% a 40% de los pacientes, con consistencia firme y no dolorosos a la palpación. Están adheridos al periostio, tendones o bolsas sinoviales en zonas sometidas a traumatismo repetitivo.



## Síndrome de Sjögren

Se define por la presencia de queratoconjuntivitis seca o xerostomía. En promedio, 10% de los individuos con AR tiene el síndrome de Sjögren secundario.



## Manifestaciones Pulmonares

La pleuritis es la manifestación pulmonar más común. La enfermedad pulmonar intersticial (ILD) puede aparecer hasta en 12% de pacientes, detectada por tos seca y disnea progresiva.

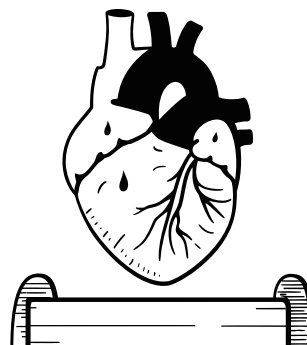
# Complicaciones Cardiovasculares y Cardíacas

La afectación de corazón más frecuente se localiza en el pericardio. Sin embargo, menos de 10% de los pacientes cursan con manifestaciones clínicas de pericarditis, a pesar del hecho de que puede detectarse la afectación pericárdica prácticamente en 50% de ellos por medio de ecocardiograma o en estudio de necropsia.

## Enfermedades Cardiovasculares

Son la causa más frecuente de muerte en individuos con AR. La incidencia de arteriopatía coronaria y de aterosclerosis carotídea es mayor en las personas que tienen dicho padecimiento que en la población general, incluso después de controlar los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

- Mayor riesgo de infarto de miocardio
- Aterosclerosis acelerada
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Valvulopatías (especialmente mitral)



Hasta 20% de los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar derrames pericárdicos asintomáticos, detectados por ecocardiografía. La cardiomiopatía puede ser consecuencia de miocarditis necrosante o granulomatosa, de arteriopatía coronaria o de disfunción diastólica.

# Manifestaciones Hematológicas y Vasculitis

## Anemia Normocítica

En pacientes con AR se presenta anemia normocítica normocrómica, que es la anomalía más frecuente de la sangre. El grado de anemia corresponde al de la inflamación, y también se relaciona con las concentraciones séricas de proteína C reactiva (CRP) y velocidad de eritrosedimentación (ESR).

## Síndrome de Felty

Se define por la tríada clínica de neutropenia, esplenomegalia y AR nodular, y se observa en menos de 1% de los pacientes. De manera típica, se presenta en las etapas tardías de la AR grave, y es más frecuente en caucásicos.

## Vasculitis Reumatoide

Aparece en personas con enfermedad de larga duración, con autoanticuerpos específicos positivos en suero e hipocomplementemia. La incidencia global disminuyó significativamente en la última década, presentándose en solo menos de 1% de los pacientes.





# Epidemiología Global de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide a escala mundial afecta 0.5% a 1% de la población adulta. Hay pruebas de que en decenios recientes ha disminuido la incidencia global de AR, mientras que la prevalencia continúa igual, porque los pacientes que padecen la enfermedad viven más tiempo.

## 0.5-1%

### Prevalencia Mundial

Porcentaje de la población adulta afectada globalmente

## 2-3:1

### Proporción Mujeres:Hombres

La AR afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones

## 25-55

### Edad de Mayor Incidencia

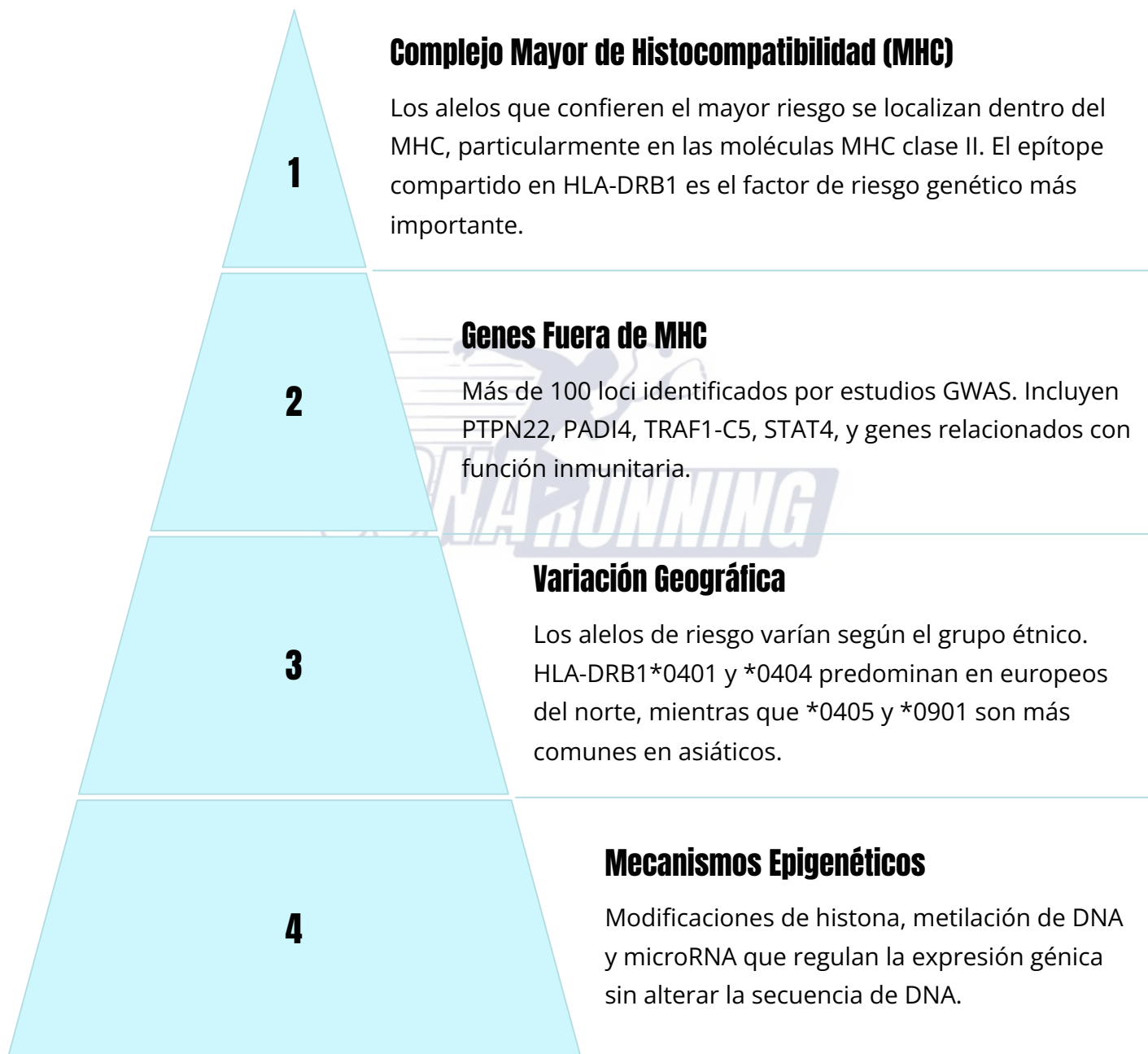
Rango de edad en años con mayor aparición de la enfermedad

La incidencia y la prevalencia de AR varían con la región geográfica, y también en algunos grupos étnicos dentro de una región en particular. Por ejemplo, las tribus estadounidenses nativas Yakima, Pima y Chippewa muestran tasas de prevalencia cercanas a 7%, mientras que muchos estudios poblacionales de África y Asia indican tasas de prevalencia menores, en rangos de 0.2% a 0.4%.



# Factores Genéticos en la Artritis Reumatoide

Por más de 30 años se ha reconocido que los factores genéticos contribuyen a la aparición e intensidad de AR. La posibilidad de que un pariente de primer grado de un enfermo comparta el diagnóstico de AR es dos a 10 veces mayor que en la población general. El patrón de herencia varía de 40% a 50% y es similar en pacientes con anticuerpos positivos y negativos.



# Factores Ambientales Desencadenantes

Además de la predisposición genética, se ha dicho que en la patogenia de AR intervienen muy diversos factores del entorno, y de ellos el más consistente es el tabaquismo. Innumerables estudios de cohorte y con testigos han demostrado que tal adicción confiere un riesgo relativo de 1.5 a 3.5 para desarrollar AR.



## Tabaquismo

El riesgo relacionado con el tabaquismo interactúa de manera sinérgica con los alelos de riesgo de MHC. Las mujeres que fuman cigarrillos tienen un riesgo casi 2.5 veces mayor de presentar AR, el cual persiste incluso 15 años después de interrumpir el consumo.



## Exposición Ocupacional

La exposición ocupacional a productos inhalados y la inhalación de sílice también puede incrementar el riesgo de artritis reumatoide, sugiriendo que la enfermedad pulmonar puede desempeñar una función crítica en el desarrollo de células inmunitarias autorreactivas.



## Microbioma

La disbiosis del microbioma oral o intestinal puede predisponer al desarrollo de AR. *Porphyromonas gingivalis* en periodontitis y *Prevotella copri* en el intestino han sido implicados en la patogenia de la enfermedad.

# Patogenia: Mecanismos Inmunológicos

Es posible que los mecanismos patógenos de la inflamación sinovial sean consecuencia de una interrelación compleja de factores genéticos, ambientales e inmunitarios que origina disregulación del sistema inmunitario y una pérdida de la autotolerancia. La fase preclínica se caracteriza por la pérdida de la autotolerancia, reforzada por el hallazgo de que autoanticuerpos como los del RF y ACPA se pueden identificar en el suero de pacientes muchos años antes de que se manifieste la enfermedad clínica.

## Linfocitos T CD4+

Estimulan macrófagos y sinoviocitos para generar mediadores proinflamatorios y proteasas

## Osteoclastos

Median el daño estructural al cartílago y hueso subcondral



## Linfocitos B

Dan origen a plasmacitos que generan anticuerpos RF y ACPA

## Macrófagos

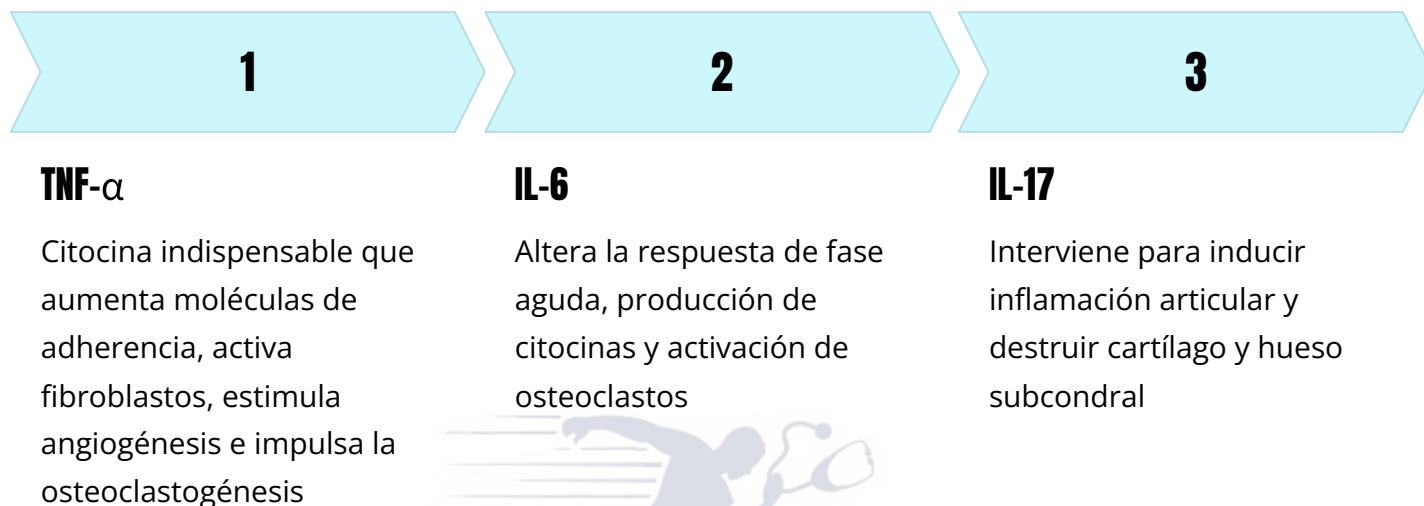
Productores predominantes de citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6

## Fibroblastos Sinoviales

Secretan metaloproteinasas y citocinas que degradan cartílago

# Citocinas Clave en la Inflamación

Los linfocitos T activados estimulan a los macrófagos y a los sinoviocitos similares a fibroblastos para generar mediadores proinflamatorios y proteasas que inducen la respuesta inflamatoria sinovial y destruyen el cartílago y el hueso. Las citocinas proinflamatorias básicas liberadas por los macrófagos sinoviales comprenden TNF- $\alpha$  y las interleucinas 1, 6, 12, 15, 18 y 23.



El TNF- $\alpha$  es una citocina indispensable en los aspectos biopatológicos de la inflamación sinovial. Aumenta el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales, lo cual estimula la penetración de leucocitos en el microentorno sinovial; también activa a los fibroblastos sinoviales, estimula la angiogénesis, induce las vías de sensibilización de receptores de dolor e impulsa la osteoclastogénesis.

# Diagnóstico de la Artritis Reumatoide

El diagnóstico clínico de AR se basa en gran medida en los signos y síntomas de la artritis inflamatoria crónica y los resultados de análisis de laboratorio, mientras que los estudios radiográficos aportan información complementaria importante. En 2010, el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) revisaron los criterios de clasificación para esclarecer el diagnóstico temprano.

01

## Evaluación Articular

Número y tipo de articulaciones afectadas (pequeñas vs grandes, distribución simétrica)

02

## Serología

Detección de factor reumatoide (RF) y anticuerpos anti-CCP en suero

03

## Reactantes de Fase Aguda

Medición de velocidad de eritrosedimentación (ESR) y proteína C reactiva (CRP)

04

## Duración de Síntomas

Evaluación del tiempo de evolución de la sinovitis

La aplicación de los criterios ACR-EULAR 2010 genera una puntuación de 0 a 10, y la puntuación mayor de 6 cumple con las exigencias para clasificar a la AR. Casi 75% de los pacientes con las características clínicas y radiográficas de artritis reumatoide tiene un resultado positivo para factor reumatoide, para ACPA o para ambos (seropositivos).

# Estudios de Laboratorio y de Imagen

## Análisis de Laboratorio

Los individuos con trastornos inflamatorios sistémicos como la AR a menudo muestran inicialmente incremento de marcadores inflamatorios inespecíficos.

- Factor reumatoide (RF) tipo IgM: 75% de sensibilidad
- Anticuerpos anti-CCP: 95% de especificidad diagnóstica
- Velocidad de eritrosedimentación (ESR) elevada
- Proteína C reactiva (CRP) aumentada
- Anemia normocítica normocrómica

## Análisis del Líquido Sinovial

El líquido sinovial de individuos con AR refleja el estado inflamatorio. El recuento de leucocitos puede variar mucho, pero generalmente se ubica en el rango de 5,000 a 50,000 células/ $\mu$ L, con predominio de neutrófilos.

## Estudios de Imagen

Constituyen un recurso útil para el diagnóstico de AR y también para seguir la evolución del daño articular.

- **Radiografías simples:** Osteopenia yuxtaarticular, disminución del espacio articular, erosiones subcondrales
- **Resonancia magnética (MRI):** Mayor sensibilidad para detectar sinovitis, derrames y edema de médula ósea
- **Ecografía Doppler:** Detecta sinovitis e intensificación vascular que denota inflamación



# Estrategias de Tratamiento Modernas

Algunos adelantos en los últimos 20 años han cambiado el panorama terapéutico en la AR. El tratamiento adecuado de la artritis reumatoide se adhiere a principios fundamentales: tratamiento temprano e intensivo para evitar el daño articular y la discapacidad; modificación frecuente del tratamiento DMARD para lograr los objetivos terapéuticos; individualización del tratamiento; mínimo uso de glucocorticoides a largo plazo; y lograr, siempre que sea posible, una baja actividad de la enfermedad o remisión clínica.

## Primera Línea: Metotrexato

1

DMARD de primera elección para tratamiento inicial de AR moderada o grave. Administración semanal por vía oral o subcutánea con ácido fólico como tratamiento simultáneo.

2

## Terapia Combinada

Si no hay mejoría adecuada con metotrexato, cambiar a régimen de combinación: triple terapia oral (metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina) o metotrexato con agente biológico.

## Productos Biológicos

3

Inhibidores de TNF- $\alpha$ , antagonistas de IL-6, abatacept, rituximab. Utilizados en combinación con metotrexato o como monoterapia.

4

## DMARD Sintéticos Dirigidos

Inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) para pacientes con respuesta inadecuada a terapias previas.



# Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

Los DMARD reciben su nombre por la capacidad de aminorar o evitar la progresión estructural de la AR. El metotrexato es el más indicado para tratar AR y es el fármaco incluido en casi todas las combinaciones terapéuticas. Se aprobó para el tratamiento de la AR en 1988, y continúa como el punto de referencia en cuanto a eficacia y seguridad para los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad.

## Metotrexato

Estimula la liberación de adenosina de las células produciendo efecto antiinflamatorio. Administración semanal con ácido fólico para mitigar efectos secundarios.

## Leflunomida

Inhibidor de la síntesis de pirimidinas con eficacia similar al metotrexato. Eficaz como fármaco único o en combinación.

## Hidroxicloroquina

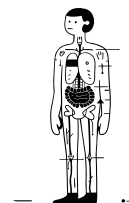
Utilizada para enfermedad benigna de inicio temprano o en combinación con otros DMARD. Dosis de 5 mg/kg o menos para disminuir riesgo de toxicidad retiniana.

## Sulfasalazina

Disminuye la progresión radiográfica de la enfermedad en estudios comparativos aleatorizados.

# Productos Biológicos: Revolución Terapéutica

En los últimos 10 años han aparecido DMARD biológicos que han revolucionado el tratamiento de la AR. Son productos proteínicos diseñados sobre todo para combatir las citocinas y las moléculas de superficie celular. Todos los inhibidores del TNF, en estudios comparativos con asignación al azar, han demostrado disminución de signos y síntomas de la AR, alentamiento de la evolución radiográfica del daño articular y mejora de la función física y la calidad de vida.



## Inhibidores de TNF- $\alpha$

Infliximab, adalimumab, golimumab (anticuerpos monoclonales), certolizumab pegol (fragmento Fab), etanercept (proteína de fusión). Utilizados típicamente en combinación con metotrexato.

## Abatacept

Proteína de fusión que inhibe la coestimulación de linfocitos T al bloquear las interacciones de CD28-CD80/86. Disminuye la actividad de la enfermedad y la progresión radiográfica.

## Rituximab

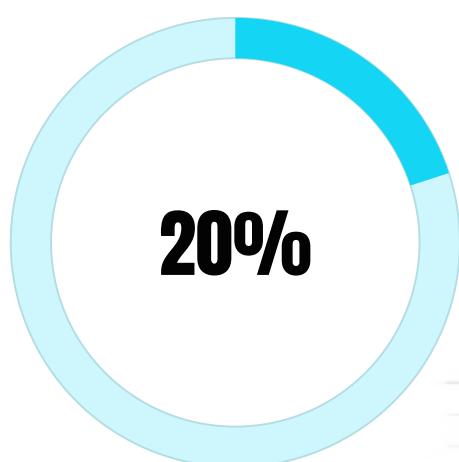
Anticuerpo monoclonal contra CD20 que agota el número de linfocitos B. Aprobado para AR resistente al tratamiento en combinación con metotrexato, más eficaz en enfermedad seropositiva.

## Fármacos Anti-IL-6

Tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL-6. Eficacia clínica como fármaco único o en combinación con metotrexato.

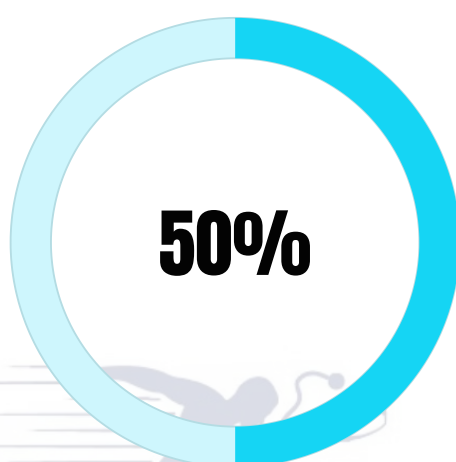
# Monitoreo y Objetivos del Tratamiento

La intensidad de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR refleja la "carga" global de inflamación, y es la variable que más influye en las decisiones terapéuticas. El objetivo del tratamiento es alcanzar un estado de remisión o de baja actividad de la enfermedad. Los índices compuestos como la DAS-28, el SDAI, el CDAI y el RAPID3 son útiles para definir el grado de actividad y la respuesta al tratamiento.



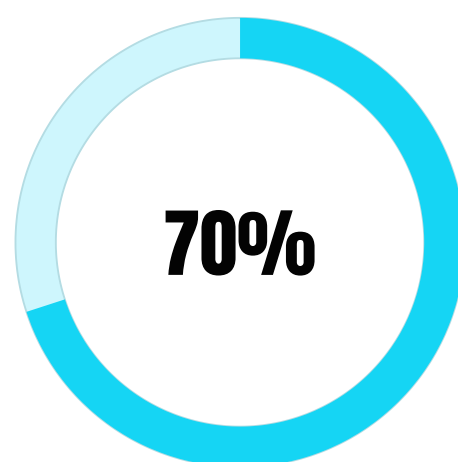
## Criterio ACR20

Mejora de 20% en número de articulaciones afectadas y otros parámetros



## Criterio ACR50

Mejora de 50% utilizada como punto final en investigaciones clínicas



## Criterio ACR70

Mejora de 70% indicando respuesta terapéutica excelente

Se considera que una persona está en fase de remisión si cumple con todos los criterios clínicos y de laboratorio establecidos por ACR-EULAR, o tiene un índice simplificado de actividad de enfermedad (SDAI) menor de 3.3. La remisión completa se ha definido como la ausencia total de todo tipo de inflamación articular y extraarticular y de la actividad inmunológica de la AR.

# Pronóstico y Consideraciones Futuras

La evolución natural de la AR es compleja e influyen factores como la edad de inicio, el género, el genotipo, el fenotipo y comorbilidades. Los resultados en pacientes con AR son mucho mejores en comparación con los que se obtenían antes de contar con los fármacos modificadores biológicos; hoy en día, un número cada vez mayor de pacientes puede evitar la discapacidad y seguir en sus ocupaciones.

## Mejoras en Desenlaces

En los últimos 20 años han sucedido mejorías notables en los desenlaces de la enfermedad. En la actualidad hay una menor frecuencia de las descripciones históricas de artritis incapacitante.

- Mayor tasa de empleo a 10 años
- Menor ausentismo laboral
- Reducción de discapacidad funcional
- Mejor calidad de vida

## Mortalidad

La tasa de mortalidad global en la AR es dos veces mayor que en la población general. La cardiopatía isquémica constituye el origen más frecuente de fallecimiento, seguida de infecciones. La mediana de la esperanza de vida se acorta en un promedio de siete años en varones y tres años en mujeres.

## Direcciones Futuras

Es importante que no cesen las investigaciones que busquen nuevos tratamientos de mayor eficacia y con mejores características de inocuidad.

- Estrategias de prevención en población de riesgo
- Identificación de biomarcadores para medicina personalizada
- Comprensión de mecanismos patogénicos para curación
- Estudios clínicos de prevención en curso



Actualmente se están llevando a cabo varios estudios clínicos de prevención en la AR, centrados en diversas estrategias de prevención en individuos que tienen características serológicas o clínicas con mayor riesgo que la población general de desarrollar AR. Igualmente ambicioso sería alcanzar la meta de identificar biomarcadores que permitan la práctica de medicina personalizada para la atención de pacientes con artritis reumatoide.