

UNIVERSIDAD EVANGÉLICA DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN MEDICINA



**UNIVERSIDAD EVANGÉLICA
DE EL SALVADOR**

ENSAYO PARA OPTAR POR EL TITULO DE DOCTORADO EN MEDICINA

ENSAYO CON EL TITULO:

**ARTRITIS REUMATOIDE, DIAGNOSTICO, POLIMORFISMO DEL ANTÍGENO
LEUCOCITARIO HUMANO Y TRATAMIENTO.**

PRESENTA:

KARINA JUDITH GARCÍA IRAHETA.

KAREN MELISSA CORTEZ HUEZO.

BRYAN ERNESTO MOLINA VELA.

ASESOR:

DR. MANUEL EDGARDO CHÁVEZ VALLECILLOS

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN	iii
INTRODUCCION	4
DESARROLLO.....	7
• Influencia de la artritis reumatoide en la población	7
□ Etiopatogenia.....	8
□ Epidemiología	9
□ Biomarcadores.....	11
○ Factor Reumatoideo	11
○ Antígeno Leucocitario Humano	11
Diagnóstico	13
□ Criterios de clasificación para el diagnóstico de artritis reumatoide.....	13
□ Manifestaciones clínicas.....	15
□ Manifestaciones extra articulares	18
Tratamiento.....	23
□ Unidad de terapias biológicas (UTB)	23
□ Tratamiento no farmacológico	25
□ Tratamiento farmacológico.....	25
Factores Psicológicos asociados a Artritis Reumatoide.....	34
Complicaciones.....	38
ANALISIS DE RESULTADOS.....	39
ARGUMENTACION	40
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES.....	45
Bibliografía.....	46
ANEXOS.....	49

AGRADECIMIENTOS

A Dios, en primer lugar, por permitirnos estar luchando frente a la coyuntura actual que atraviesa el país, debido a la pandemia del virus SARS Covid-19.

A nuestro Asesor el Dr. Manuel Edgardo Chávez Vallecillos quien, sin duda, tiene un conocimiento excepcional; por su paciencia, ayuda y consejos que fueron esenciales y valiosos para la realización de este proyecto.

Al profesor Manrique Osmar Valdez, por su valioso aporte y consejos sobre gramática y estilo del presente trabajo.

A nuestras familias por el apoyo incondicional.

RESUMEN

Una de las principales consultas brindadas diariamente, son las referentes a las patologías reumatológicas, como la Artritis Reumatoide. Para la realización del presente ensayo la metodología empleada, fue de carácter bibliográfico ya que permitió la revisión de diferentes artículos científicos relacionados a Artritis Reumatoide, así mismo es de carácter explicativo puesto que determinará la relación entre las variables relacionadas al tema como apoyo diagnóstico y la relación con el polimorfismo del antígeno leucocitario humano, para abordar un tratamiento integral e individualizado a cada persona que sufre esta enfermedad. El objetivo del presente ensayo es conocer las generalidades de la enfermedad describiendo la definición, métodos diagnósticos que incluye sintomatología en general, la relación del polimorfismo del antígeno leucocitario humano como método diagnóstico y tratamiento que incluye diversos fármacos empleados en la actualidad. Dentro de los principales resultados se mencionan manifestaciones clínicas articulares propiamente y extra articulares, así como la representación del polimorfismo del antígeno leucocitario humano, el cual queda demostrado que los individuos que presenten este componente genético, tienen tres veces más riesgo de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. En conclusión la artritis reumatoide, aunque se presenta con mayor frecuencia en adultos, también puede aparecer en personas jóvenes y con mayor afinidad en mujeres en relación con el antígeno leucocitario humano, un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo pueden disminuir grandemente discapacidades que comprometan la integridad del paciente. Se recomienda realizar más investigaciones relacionadas al polimorfismo del antígeno leucocitario humano para obtener mejores resultados en cuanto al abordaje en general.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Patologías Articulares, criterios diagnósticos, Antígeno leucocitario humano.

INTRODUCCION

A través de la historia la Artritis Reumatoide se ha convertido en uno de los motivos de consulta más frecuente por enfermedades reumáticas tanto en El Salvador como en Estados Unidos donde 1,300.000 personas son afectadas; de estas un 75% son pacientes femeninas.

La Artritis Reumatoidea afecta a casi el 1% de la población mundial, así mismo es más común en mujeres; 4 veces más común en fumadores y afecta sobre todo al grupo etareo que comprende desde los 40 a los 65 años. La artritis reumatoide disminuye de manera considerable la calidad de vida de los pacientes, tanto en el aspecto físico como en el psicológico, lo que a su vez repercute en el ámbito familiar, social y laboral. Todo ello, además, genera un importante y elevado coste sanitario por lo que esta investigación se plantea la interrogante sobre cuáles son los principales conceptos que definen la artritis reumatoide, así como la implicación de los diferentes biomarcadores para un diagnóstico oportuno y específico; el polimorfismo del antígeno leucocitario humano y la relación con su especificidad y sensibilidad para el diagnóstico; además de la relación de las manifestaciones clínicas para realizar un adecuado diagnóstico y un mejor abordaje en el tratamiento y así poder evitar el deterioro de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Estudios previos demuestran cómo el inicio de la enfermedad afecta actividades diarias del paciente que impliquen el uso de las articulaciones desde las más pequeñas como las manos, hasta las más grandes como las piernas, así como implicaciones de carácter social, psicológicas y económicas en el que su principal problema es el dolor.

El presente trabajo se encuentra estructurado de manera que se aborde, inicialmente, el impacto que tiene la artritis reumatoide en la población conociendo la influencia que la misma tiene en el óptimo desarrollo de la vida de quienes la padecen. A continuación, se plantearán todas aquellas generalidades de la enfermedad que permitan construir, por medio de diversos aportes de estudiosos de la materia, una definición completa de

la artritis reumatoide que abarque las características biológicas de la misma. Una vez se haya definido la enfermedad, se detallará su diagnóstico poniendo especial interés en metodologías que aseguren una detección temprana de ella por medio del reconocimiento de las diversas manifestaciones clínicas que la artritis puede presentar.

Posteriormente, se revisaron las diferentes opciones terapéuticas para un manejo integral de la enfermedad desde terapia de unidades biológicas, tratamiento no farmacológico y tratamiento farmacológico específico.

Finalmente se realizó una comparación haciendo contraste de la información obtenida con el fin de determinar un concepto amplio y conciso, el rol de las pruebas biomoleculares y su apoyo diagnóstico y este mismo se revisó para definir las mejores opciones terapéuticas orientadas de acuerdo a la magnitud y el progreso de la enfermedad, además se establecieron diferentes argumentos que defienden una postura a favor de esclarecer bases importantes para concluir en el mejor abordaje para tratar a cada persona que padece Artritis Reumatoide.

La Artritis Reumatoide es una patología predominantemente inflamatoria e inmunológica, de origen desconocido, que tiene como característica principal la presencia de sinovitis persistente articular. (1) En El Salvador, como en otras partes del mundo, epidemiológicamente la artritis reumatoide afecta de manera predominante a las mujeres en comparación con los hombres, entre otros factores importantes que se revisaron en el presente trabajo. (2)

A medida que ha evolucionado la enfermedad se han estudiado múltiples manifestaciones clínicas que se desarrollan con base a los estadios tanto tempranos como avanzados siendo manifestaciones propiamente articulares como extra articulares y que en ocasiones van ligadas a efectos secundarios de los medicamentos de uso principal en la enfermedad en los cuales se ven implicados fármacos como Antiinflamatorios no esteroideos y Glucocorticoides que se establecen como pilares fundamentales para el manejo de la Artritis Reumatoide.

El tratamiento de la enfermedad se concentra en disminuir el dolor, la

progresión, la inmunosupresión e inflamación y evitar la pérdida de la funcionalidad de las articulaciones y brindar al usuario mayor calidad de vida para el desarrollo de sus actividades cotidianas y poder ser reintegrado a la sociedad. (3)

Esta investigación ha sido de gran importancia ya que se conoce que esta patología genera principalmente discapacidad física y funcional en el paciente por lo que fue realizada con el fin de brindar al personal de salud mayor conocimiento para un mejor criterio diagnóstico y así poder abordar la enfermedad de manera individualizada en base al estadio del que adolece cada paciente.

Es necesario establecer la población más susceptible a padecer la enfermedad, determinando así el sexo y los grupos etarios más frecuentes ya que a través de este ensayo argumentativo se realizará y se recopilarán datos sobre métodos diagnósticos y tratamientos que serán de utilidad en un futuro para brindar un manejo integral a los pacientes con artritis reumatoide.

DESARROLLO

- **Influencia de la artritis reumatoide en la población**

La medicina, en contextos generales a través del tiempo, ha intentado disminuir los efectos de la artritis reumatoide en la población en general. Sin embargo, en los últimos años se han estudiado las afectaciones y consecuencias negativas para la salud de las personas que padecen Artritis Reumatoide, desde un enfoque propiamente clínico, hasta las consecuencias psicológicas que esta misma puede ocasionar. (1)

La Organización Mundial de la Salud estima que la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune con epidemiología extensa y que afecta a 1% de la población mundial, siendo la población actual aproximadamente 7,000 millones de personas, esta enfermedad afecta a 7 millones de personas a nivel global. Afecta a diversas edades y causa daños y complicaciones en la salud de los individuos que padecen esta enfermedad, lo que ha generado consecuencias negativas en los diferentes grupos etarios. Por lo anterior, es necesario e importante conocer el comportamiento de esta enfermedad desde el punto de vista médico, diagnóstico e inmunológico. Esclarecer las bases que, a su vez, serán relevantes para el conocimiento de los diferentes factores que intervienen en la evolución clínica, entre otros aspectos que se abordarán a medida se profundice en la investigación. Todo esto resulta necesario para aplicar, a través del conocimiento, el mejor manejo y tratamiento adecuado para esta patología, con el fin de lograr evitar las complicaciones a corto, mediano y largo plazo, para lo cual se plantea una revisión de diferentes fuentes bibliográficas importantes que aportarán conceptos y definiciones para establecer las bases para el conocimiento de la artritis reumatoide y plantear así un abordaje de manera integral.

- **Artritis reumatoide: diagnostico, polimorfismo del antígeno leucocitario humano y tratamiento**

Artritis Reumatoide es una patología predominantemente inflamatoria e inmunológica, de origen desconocido, que tiene como característica principal la presencia de sinovitis persistente articular. Su comportamiento de afectación se caracteriza por ser erosivo y simétrico donde su mayor impacto recae en las articulaciones diartrodiales de pequeño tamaño, sin embargo, puede afectar las de mayor tamaño y con un patrón asimétrico. (4)

Las enfermedades reumáticas son conocidas en medicina como enfermedades del tejido conectivo, algunas de ellas se conocen como enfermedades autoinmunes que se manifiestan cuando el sistema inmunológico se altera y daña tejidos propios, esto debido a diversos factores e implicaciones genéticas como las diferentes formas de representación del Antígeno Leucocitario Humano, relacionado con la especificidad y sensibilidad para el diagnóstico. (2) A medida que la enfermedad avanza, ocasiona daño progresivo en las articulaciones que causan una lesión estructural, deformidad e incapacidad funcional, además de dañar diversos órganos y sistemas. (4)

La artritis reumatoide se encuentra entre las enfermedades que comparten implicaciones diversas, para lo cual es importante indagar en las diferentes opciones terapéuticas existentes para un mejor manejo y tratamiento de la enfermedad. (4)

- **Etiopatogenia**

La etiopatogenia de la enfermedad incluye factores genéticos, ambientales, nutricionales, geográficos y étnicos. (4)

Entre los genes relacionados a la enfermedad de mayor relevancia para desarrollo de la artritis reumatoide se encuentran: HLA- DR4, DR1, DRW10 y DR6 que tienen una secuencia idéntica de aminoácidos en su cadena beta. (4)

En cuanto al comportamiento biológico en la artritis reumatoide existen diferentes formas de actividad y comportamientos celulares como el efecto proinflamatorio causado por los linfocitos T a través de la secreción de interleucinas, específicamente la interleucina 17, se conocen otras interleucinas (IL-6, IL-8) que están implicadas en la diferenciación de los osteoclastos y la destrucción del cartílago y hueso. (2)

En la actualidad, se utilizan métodos diagnósticos específicos y establecidos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo como es la utilización de los péptidos cíclicos citrulinados. (2)

El proceso inicial de la artritis reumatoidea está dado, principalmente, por la activación de la inmunidad innata, además del proceso de citrulinización y presentación antigénica de las células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA presentan variedades de antígenos a las células T, las cuales migraron previamente a los órganos linfoides centrales donde dichas células T activan las células B que hacen nuevamente un proceso de migración a la membrana sinovial ocasionando nuevamente daño. La sinovitis que se da a raíz de todo este proceso autoinmune origina un desgaste en el cartílago y el hueso. A parte del antígeno reumatoide hay una gran probabilidad de que existan más antígenos responsables como colágeno de tipo II o antígenos citrulinados no específicos, además de una cascada de citoquinas proinflamatorias que ocasionen procesos inmunológicos en la etiología de la enfermedad. (4)

- **Epidemiología**

La prevalencia es alrededor del 1.0% de la población general y es más frecuente en mujeres que en hombres, además los factores genéticos tienen mayor relación sobre la incidencia que los factores ambientales (2)

En cuanto a la genética se estima que el complejo del genoma humano denominado Antígeno Leucocitario Humano (HLA) forma parte con un

tercio del componente genético general de riesgo a desarrollar artritis reumatoide, en específico el gen HLA-DRB1. (2)

Entre los factores de riesgo que se enlistan sobre diferentes fuentes se encuentra fumar, ya que está relacionado que en los individuos que presentan el HLA-DRB1 además de los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) el riesgo a desarrollar artritis reumatoide es 20 veces mayor para los fumadores. (2)

- **Diferencias entre hombres y mujeres con Artritis Reumatoide.**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, que se presenta generalmente como una poliartritis simétrica, de distribución universal. Su origen es multifactorial con una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente. Afecta a personas con las edades de entre 30 y 40 años, con un predominio en las mujeres.

Entre los factores de mal pronóstico tenemos: una mayor actividad inflamatoria inicial (moderada/alta); la presencia de los reactantes de fase aguda elevados al inicio de la enfermedad; el número elevado de articulaciones tumefactas y la presencia del factor reumatoide; daño radiográfico precoz (erosiones) y el sexo femenino. Se han realizado algunos estudios para establecer la influencia del género en el curso o el pronóstico de la enfermedad, algunos coinciden en que la enfermedad es más agresiva en las mujeres, y que las mismas presentan una peor respuesta terapéutica, así como una mayor discapacidad laboral. En cambio, otros estudios indican que los varones tienen mayor riesgo de erosiones radiográficas y presentan mayor tendencia al hábito tabáquico, lo cual empeora el curso clínico de la enfermedad. Las mujeres presentan un compromiso más grave que los hombres, en cuanto a persistencia de la actividad de la enfermedad, y presencia de reactantes de fase aguda más elevados, esto se reflejó en el informe que daban las mujeres sobre sus síntomas, en cuanto al dolor y a la depresión. (5)

Los hombres, en su mayoría, tienen más manifestaciones extra articulares, en especial la presencia de nódulos reumatoides y mayor compromiso pulmonar, que las mujeres. Según estudios no hay diferencias significativas en la evolución de la enfermedad. (5)

- **Biomarcadores**

- **Factor Reumatoideo**

El único biomarcador que se ha incluido en los criterios para la clasificación de artritis reumatoidea es el factor reumatoide (FR) que ha sido descubierto hace más de 50 años y en la actualidad posee una sensibilidad diagnóstica desde un 65% al 85%. Sin embargo, tiene una desventaja ya que este factor puede tener una especificidad más baja que va desde un 50% a un 80% debido a que puede estar alterado y detectarse en procesos tanto agudos como crónicos, así como en enfermedades autoinmunes como en individuos sanos, sobre todo a partir de los 55 años. (2)

Es por lo mencionado anteriormente que entre los últimos avances tecnológicos y de diagnóstico se encuentran otros marcadores como el anti- péptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP) que permite no solo el diagnóstico específico de la enfermedad sino también el diagnóstico diferencial de otras enfermedades inflamatorias. (2)

- **Antígeno Leucocitario Humano**

En la actualidad se conocen diferentes estudios sobre la aplicación y asociación del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) y su relación con las enfermedades autoinmunitarias entre las que se pueden mencionar: Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren y Artritis reumatoide. Desde el punto de vista genético, cada individuo hereda genes HLA maternos y paternos, gracias a diferentes estudios previos realizados se comprenden características específicas de este antígeno, que incluyen las siguientes:

1. Complejo de genes que se relacionan entre sí.
2. Hereditarios según leyes de Mendel.
3. Presente en el genoma de los vertebrados.
4. Codifica para tres familias de moléculas.
5. Alto grado de polimorfismo.
6. Moléculas que unen y presentan péptidos al receptor de los linfocitos T. (6)

El sistema inmune posee la característica de distinguir entre lo propio y lo ajeno, en condiciones normales, sin embargo existen tipos de discriminación en los diferentes reacciones autoinmunitarias que son importantes para mantener un equilibrio inmunológico, esta discriminación se lleva a cabo a través de las moléculas de HLA I y II, estas formas de este antígeno específico son las que juegan el papel más importante en la respuesta inmune del individuo ya que los Linfocitos T solo pueden reconocer un péptido si está unido a una molécula de HLA propia del huésped. El papel principal de las moléculas de HLA es la inducción y la regulación de la respuesta a la actividad inmunitaria, la presentación de péptidos antigénicos, y el reconocimiento por los linfocitos T. Las diferentes formas contribuyen a la variabilidad biológica del ser humano. (6)

Estudios realizados en pacientes con Artritis Reumatoide y que además son gemelos han demostrado la importancia que juegan los genes en la misma enfermedad. La presencia de HLA se convierte en el principal factor de riesgo genético asociado a artritis reumatoide, localizado en el cromosoma 6, que se divide en diferentes clases: I, II y III. Estudios realizados, afirman que el HLA-II aporta un tercio del componente genético asociado con la susceptibilidad a Artritis Reumatoide. (7)

Respecto a los biomarcadores, se diferencian en gran medida como el texto mencionado anteriormente ya que factor reumatoideo es útil para diagnosticar, sin embargo tiene características específicas que son ventajas y desventajas, como las ya mencionadas (2). Respecto al Antígeno Leucocitario Humano, queda demostrado que los individuos que

presenten este componente genético, tienen tres veces más riesgo de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, sobre los individuos que no poseen esta expresión genética en el cromosoma seis. (7)

Diagnóstico

- **Criterios de clasificación para el diagnóstico de artritis reumatoide**

En el 2010 fueron publicados los nuevos criterios para clasificación de artritis reumatoide por parte de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), con la intención de determinar la enfermedad en sus fases tempranas, hacer diagnóstico oportuno y mejorar los criterios por medio de la búsqueda de una mayor especificidad. (2)

EULAR y el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) han realizado un convenio con el fin de aplicar a un grupo de pacientes que presentan sinovitis de reciente evolución para permitir identificar pacientes de mayor riesgo y que puedan desarrollar una enfermedad persistente para poder implementar el inicio de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) de manera temprana. (8) Para la implementación de estos criterios se estudiaron 262 pacientes con artritis reumatoide establecidos con un promedio de 8 años de evolución de la enfermedad y se compararon con 262 pacientes de otro tipo de enfermedades reumáticas. (8)

Los nuevos criterios se basan en: (Ver anexo 1)

1. Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica y que esta no pueda relacionarse al padecimiento de otra enfermedad concomitante. (2)
2. Tener una puntuación igual o mayor a 6 en el sistema de puntuación que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide y/o anti-CCP, aumento de los reactantes en fase aguda y la duración igual o superior a semanas. (2)

Esta clasificación permite también el diagnóstico de artritis reumatoide avanzada siempre que cumplan los siguientes criterios:

1. La presencia de erosiones típicas de artritis reumatoide.
2. Patología de larga evolución activa o inactiva que incluyan datos retrospectivos de la enfermedad que nos puedan hacer diagnóstico de los criterios mencionados.
3. Un paciente con artritis reumatoide de reciente diagnóstico y que, con el tiempo, cumpla los criterios. (8)

La unión de La Liga Europea contra las enfermedades reumáticas (EULAR) y Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) en septiembre de 2010 publicaron los nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoide con la intención de permitir un diagnóstico precoz, estos nuevos criterios van dirigidos a poder clasificar los pacientes con artritis reumatoide de forma más precoz de lo que permitían los criterios hasta ahora utilizados.

La unión de estas fuentes de información concluyó que los criterios son utilizados para artritis reumatoide de corta evolución y la instalación de fármacos modificadores de la enfermedad, como segundo punto realizar ensayos en el tratamiento para poder observar en los pacientes la evolución con el tratamiento indicado. Los criterios de artritis reumatoide de 1987 eran pocos específicos englobadas en una patología que dada la impresión que hasta que su avance fuera notorio se podría hacer diagnóstico a comparación a los criterios de 2010 incluyen articulaciones, exámenes de laboratorio específicos de la enfermedad y tiempo de evolución de la enfermedad para realizar un diagnóstico precoz y oportuno con el fin de instaurar un tratamiento que traiga un beneficio de manera temprana provocando la inactividad o la baja actividad de la enfermedad. (8)

Diferencias entre los criterios del 2010 y criterios de 1987

- La más importante aportación a los nuevos criterios es la introducción de marcadores serológicos que se conocen como reactantes de fase aguda velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C reactiva (PCR).
 - Los síntomas de 1987 indican si la presencia de rigidez matutina, artritis en más de 3 articulaciones y artritis en articulaciones de manos por más de 6 semanas en comparación con los criterios del 2010 que menciona que la presencia de un síntoma por más por 6 semanas es de tener en cuenta la posibilidad de desarrollar artritis reumatoide.
 - Los criterios del 2010 suprimen manifestaciones tardías como nódulos reumatoides y erosivos. (2)
-
- **Manifestaciones clínicas**

La Artritis Reumatoide es una enfermedad de comienzo lento que se caracteriza por un aumento de volumen articular ocasionado por la sinovitis y el derrame, además puede existir sinovitis a nivel de las vainas tendinosas y bursas ocasionando debilidad, atrofia muscular e impotencia funcional que provoca una deformidad estructural a raíz del daño óseo. (4)

Un comienzo insidioso presenta síntomas característicos como astenia, fatiga, debilidad, cansancio o pérdida de peso, rigidez muscular en ocasiones estado depresivo, anorexia, puede provocar fiebre de 38°C y rigidez matutina. Comienzo agudo con un porcentaje 8 a 15% los músculos pueden presentar dolor severo acompañado de necrosis muscular e isquemia. (9)

El daño al musculo esquelético acompañado de dolor de ritmo inflamatorio es el síntoma predominante, además de la rigidez articular por las mañanas son características propias de cuadros de inflamación en reumatismos. Las articulaciones de mayor afectación en artritis

reumatoidea son las de las manos, iniciando principalmente con las interfalángicas distales. (4)

Manos: Tumefacción de las articulaciones interfalángicas proximales, tumefacción simétrica y bilateral de las articulaciones metacarpofalángicas, especialmente de la segunda y tercera. La hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales, asociada a flexión de las interfalángicas distales, constituye la deformación en cuello de cisne. La afección reumatoide del pulgar causa hiperextensión de la articulación interfalángica y flexión de las articulaciones metacarpofalángicas, con pérdida resultante de la acción de pinza. (9)

Carpos: Incluyen la afectación a las articulaciones radio cubital inferior y radiocarpiana siendo la articulación radio cubital la que produce una limitación en la pronosupinación, así como la articulación radiocarpiana una limitación en la flexo-extensión del carpo, lo que causa una destrucción del ligamento triangular del carpo con desplazamiento del cúbito. (4)

La tenosinovitis de los flexores ocasiona muchas veces síndrome del túnel del carpo que se debe a una afectación del nervio mediano. (4)

La sinovitis aguda puede apreciarse en el dorso de la muñeca como una tumefacción esponjosa mal definida de los tejidos blandos. La hipertrofia sinovial y la tenosinovitis en la cara palmar pueden comprimir el nervio mediano contra el ligamento transversal del carpo, produciendo síndrome de túnel del carpo con parestesias y disestesias en el pulgar, en los dedos segundo y tercero, y en la cara radial del cuarto. (9)

Dedos: Afecta principalmente a las articulaciones metacarpofalángicas que, a medida el daño establecido progresa, debilita el aparato capsuloligamentario, además hay desviación cubital de los dedos acompañada de atrofia de la musculatura interósea. (4)

Otro tipo de articulaciones afectadas son las interfalángicas proximales que, a medida avanza el daño, puede producir ciertas características de

deformidad en los dedos como: inestabilidad de la interfalángicas proximales, dedos en *boutonniere* y deformidad en cuello de cisne. (4)

Tendones: Los tendones más afectados son los que tienen vaina sinovial, que puede comenzar desde una inflamación de la vaina hasta la presencia de dedo en resorte y esto ocasionar rotura tendinosa siendo la más frecuente la de los extensores ya que su vaina está a nivel del carpo. (4)

Codos: El principal síntoma es la dificultad y limitación para realizar el movimiento de extensión. (4) Presentan dificultad para la extensión y flexión en etapas tempranas de la enfermedad. Y conforme pasa el tiempo pueden existir deformaciones pudiendo afectar hombro son susceptibles las articulaciones glenohumeral, acromioclavicular y escapulotorácica la evolución médica revela limitación en los movimientos. (9)

Hombros: El daño es muy frecuente, pero para evaluar y detectar la sinovitis siendo esta de difícil interpretación es necesario recurrir a una ecografía en este sitio anatómico. (4)

Antepié: Las erosiones en los pies aparecen inicialmente en las articulaciones metatarsofalángicas que suelen ser poco sintomáticas y ocasionan con frecuencia una desviación peroneal de los dedos. (4)

Tarsos: Las articulaciones afectadas inicialmente son la articulación subastragalina y la astragalonavicular que ocasionan aplanamiento de la bóveda plantar ocasionado por la rotura del tendón del tibial posterior. (4)

Rodillas: Hipertrofia sinovial y el derrame crónico pueden ser muy notorios. La atrofia de los cuádriceps muy marcada. La artrografía de la rodilla usualmente confirma el diagnóstico, debe practicarse en todo paciente con artritis reumatoide que desarrolle de manera aguda dolor, hipertermia o edema de la pierna. (9)

Tobillos: Su daño se ocasiona en las formas graves y progresivas produciendo una deformidad en pronación y eversión del pie cuando hay

un daño en los ligamentos entre tibia, peroné y astrágalo. (4) El dolor al caminar puede deberse a inflamación en la superficie inferior del talón, o en la bolsa situada justo por debajo de la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo. En el pie es muy frecuente la sinovitis de las articulaciones metatarsófalángicas. Las deformidades características que se desarrollan al progresar la enfermedad son: subluxación de las cabezas de los metatarsianos, hallux valgus, desviación lateral y deformación en garra. (9)

Caderas: Suele afectar bursas serosas que están alrededor de la cadera y radiológicamente en un 50% se observa alteración en los casos. (4)

Columna lumbar y dorsal: Suele presentarse inflamación en articulaciones interapofisarias, pero es sumamente raro. (4)

Columna cervical: Suele haber dolor cervical que se irradia a región occipital e incluso en la región temporal y retroorbitaria. Hay daño a nivel de membrana sinovial que existe entre el ligamento transversal del atlas y la cara posterior de la apófisis odontoides ocasionando erosiones en la odontoides. (4)

Cuello: Síntomas como rigidez y dolor intermitente, la subluxación puede provocar torsión y compresión de arterias vertebrales. (9)

Rodillas: Generalmente es la localización en donde es más fácil realizar la artrocentesis y así explorar con mayor facilidad. (4)

Otras articulaciones: Entre otras articulaciones que se pueden ver afectadas tenemos: la temporomandibular, la cricoarritenoidea y la esternoclavicular. (4)

- **Manifestaciones extra articulares**

Cutáneas: Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran los nódulos reumatoideos subcutáneos. Aparecen alrededor de un 7% en etapas iniciales y hasta un 30% en etapas tardías de la enfermedad. El sitio más frecuente de apareamiento son los codos y en zonas de presión o roce. A nivel histológico se puede observar una zona central de

necrosis con una corona de fibroblastos que está rodeada de una capsula de colágeno. (4) (Ver anexo 2)

Vasculitis: Se da con mayor frecuencia en enfermos de evolución avanzada. Histológicamente se puede observar un aspecto similar a la panarteritis nodosa que aparece como una ulcera cutánea que semeja al pioderma gangrenoso, además puede tener similitud con arteritis distal que son observables en infartos ungueales que en ocasiones puede presentar enfermedad neurovascular con mononeuritis e incluso afectar arterias viscerales (4)

Oculares: El síndrome de Sjögren suele aparecer en un 25% de los pacientes con artritis reumatoide. Suele afectar la úvea, pero en raras ocasiones se pueden manifestar como uveítis anterior granulomatosa y en la esclera puede manifestarse como epiescleritis y escleritis que pueden progresar como escleromalacia perforante.

Pulmonares: El derrame pleural es la manifestación torácica más frecuente en pacientes con artritis reumatoidea y suele ser de afectación bilateral.

Neurológicas: Las complicaciones neurológicas más frecuentes son las neuropatías por atrapamiento (nervio mediano, nervio tibial posterior). Suelen ser ocasionadas por el compromiso de espacio al paso de estos nervios periféricos, por zonas en las que la existencia de sinovitis produce una irritación mantenida, desencadenando un síndrome del túnel carpiano o tarsiano, no siendo raro que sea la primera manifestación de la artritis.

Gastrointestinales: Se dan con frecuencia ocasionados por efectos adversos de los medicamentos a nivel gastrointestinal o hepático.

Renales: Suele aparecer afectación glomerular ocasionado por la misma enfermedad secundario a ingesta de fármacos como glucocorticoides, sales de oro y D-penicilamina además pacientes con amiloidosis secundaria que desarrollen proteinuria e insuficiencia renal, así como síntomas gastrointestinales, miocardiopatías y hepatomegalia o en

aquellos pacientes en los que coexista una elevación de reactantes de fase aguda con poca actividad clínica.

La ingesta de AINES y con menos frecuencia por ciclosporina o leflunomida puede ocasionar hipertensión arterial y afectación tubulointersticial.

Cardiacas: Son muy raras, pero suele manifestarse como una pericarditis y puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad e incluso ser un síntoma inicial además la endocarditis como valvulitis inespecífica siendo la aorta la más afectada comúnmente.

Hematológicas: Anemia por déficit de hierro: se da por pérdidas crónicas de hierro y es bien frecuente y suele ser normocítica o microcítica.

Anemia macrocítica: es ocasionada por el déficit de ácido fólico o de vitamina B12 se da por uso de metotrexato y azatioprina.

Anemia hemolítica autoinmune: es muy rara en artritis reumatoide pero cuando se presenta se debe a ingesta de AINES.

Hipoplasia de la médula ósea con anemia: se presenta como síndrome de Felty con daño renal en relación a la administración de sales de oro, D- penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida y otros fármacos inmunosupresores.

Leucopenia: son muy frecuentes con el uso de (FARME).

Leucocitosis: son frecuentes con el uso de esteroides. (4)

La artritis reumatoide se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico con destrucción articular progresiva que provoca invalidez y que este proceso inflamatorio está relacionado con la proteína C reactiva que se identifica con reactante de fase aguda para la aparición de artritis reumatoide.

La membrana sinovial de los pacientes con artritis reumatoide está caracterizada por crecimiento desproporcionado de la articulación, aumento producción de vasos sanguíneos y un infiltrado de células

inflamatorias, principalmente CD4, las cuales encabezan la respuesta inmune mediada por células. La principal función del HLA II es la presentación de péptidos antigénicos a las células CD4, con lo cual se propone que la artritis reumatoide es causada por una respuesta anómala a un antígeno no identificado, que puede ser exógeno y endógeno. (9)

- **Comportamiento de las manifestaciones oftalmológicas**

Las manifestaciones oftalmológicas juegan un papel importante en la artritis reumatoide con base en datos epidemiológicos generales, entre las edades que más frecuentemente se presenta la artritis reumatoide es entre 45 y 60 años (10) y en relación al sexo el más frecuente es el femenino (2) (10), lo cual se relaciona con las afectaciones oftalmológicas, otro factor relacionado es la etnia ya que existe un mayor grado de participación la raza blanca por sobre las demás. (10)

La principal manifestación oftalmológica que predomina es la queratoconjuntivitis seca, la cual ha sido la afectación más observada en la artritis reumatoide, dicha forma puede ser causada directamente por la enfermedad así también como por otros factores o trastornos alérgicos o por el uso de medicamentos y condiciones específicas y naturales que a través del tiempo disminuyen la secreción lagrimal. (10)

En segundo orden en cuanto a presencia de estas manifestaciones se encuentra la epiescleritis, en un estudio realizado en Chile, Cuchacovich y colaboradores señalan un predominio de esta entidad en el sexo femenino, y además destacándose la afectación bilateral en ambos tipos de manifestaciones oftalmológicas como la epiescleritis propiamente y la escleritis. (10)

Cabe mencionar que otros estudios señalan que la uveítis fue la entidad más frecuente observada en pacientes estudiados, y es importante mencionar que dicha entidad se empezó a manifestar en el año de diagnóstico de enfermedad reumática de los pacientes en estudio. (10)

El metotrexato es el fármaco de primera elección para el control de la

artritis reumatoide. Su efecto anti proliferativo, antiinflamatorio e inmunorregulador contribuye a su resultado terapéutico. Su administración a dosis bajas como Inmunomodulador en el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunitarias ha aumentado recientemente debido a su efectividad, bajo costo y esquema terapéutico sencillo de dosis única semanal. Su prescripción en padecimientos autoinmunitarios conlleva el ahorro de esteroides y retrasa la administración de cito moduladores con efectos secundarios graves; sin embargo, ciertos eventos adversos se han relacionado con la administración del metotrexato, entre ellos la mucositis.

La mucositis es una inflamación de la mucosa oral, a pesar del metotrexato es un potente antiinflamatorio tiene desagradables efectos secundarios uno de ellos insuficiencia renal y en 3 tipos de lesiones como úlceras bucales, dolor bucal y eritema bucal.

La mucositis en la boca es una complicación común del metotrexato, cuyá prevalencia, incidencia y gravedad varían según la edad, dosis y administración de otros fármacos, entre varios factores más. En nuestros pacientes observamos las diferentes fases clínicas del daño de la mucosa bucal; en dos de ellos, la afección alcanzó la producción de ulceración, causando gran morbilidad.

Los pacientes con mucositis bucal por metotrexato suelen padecer xerostomía, dificultad en la deglución, ardor, hormigueo en los labios o dolor. Los pacientes más jóvenes y los que tienen mala higiene dental o periodontal y xerostomía están en mayor riesgo de mucositis, aunque no es posible predecir qué pacientes la padecerán, pero una adecuada higiene bucal pudiera prevenir la aparición de dicha lesión. (10)

Tratamiento

- **Unidad de terapias biológicas (UTB)**

La Unidad de Terapias Biológicas es una estructura muy novedosa en el sistema sanitario público español y europeo. Está constituida mayoritariamente por investigadores del Área 3 del Instituto que pertenecen a los Servicios de Dermatología, Digestivo, Reumatología, Neurología y Farmacia Hospitalaria.

Uno de los objetivos de la Unidad es seleccionar mejor a los pacientes que necesitan fármacos biológicos para lograr un uso racional de éstos en enfermedades inflamatorias crónicas disminuyendo el coste por paciente y contribuyendo a la sostenibilidad del sistema. UTB demuestra la adherencia y el seguimiento al tratamiento del paciente, unificando la educación y mejor control clínico teniendo en cuenta la individualidad del paciente, el estatus socioeconómico y la red de apoyo familiar; con esta unidad los pacientes podrán obtener mejores resultados. (11)

Toda adherencia del paciente al seguimiento y tratamiento, está relacionada con una mejor educación y mejor control clínico, sobre todo en pacientes con bajo nivel socioeconómico y/o aquellos que no tienen una buena red de apoyo familiar y/o social; adicionalmente se obtiene un mejor control e identificación temprana de eventos adversos con respecto a los medicamentos. La razón más frecuente de cambio o la falta de apego al tratamiento fue la pérdida de eficacia, seguida por temas de seguridad, la preferencia del médico, la preferencia del paciente y el acceso al tratamiento. (11)

- **Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide:**
condición indispensable para el control de la enfermedad

La intención de todos los tratamientos de Artritis Reumatoidea no es curativa y tiene como finalidad disminuir el dolor, controlar el daño articular, prevenir o disminuir la pérdida de la funcionalidad y mejorar la

calidad de vida de los pacientes, logrando así la remisión completa de la enfermedad, o disminuyendo al máximo la actividad de la misma en el caso de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución. Todo esto debe ser guiado por un grupo multidisciplinario a la cabeza un médico reumatólogo. (12)

El monitoreo de la terapia farmacológica de artritis reumatoide debe estar considerado que en el fármaco escogido debe ser administrado siempre en dosis mínimas efectiva considerando que todo tratamiento debe ser individualizado para lograr la dosis efectiva con el objetivo de controlar la enfermedad y evitar las recidivas.

El proceso al apego en el tratamiento debe involucrar el monitoreo constante 1 a 3 meses como mínimo con el fin de disminuir síntomas o iniciar un nuevo tratamiento acompañado de exámenes de laboratorio para valorar patologías emergentes. La artritis reumatoide es una patología que tiene un gran impacto en la calidad de vida ya que genera dolor, deformidad, limitación física e incapacidad laboral.

La revista cubana de medicina integral reporta la adherencia subóptima el cual está relacionada con los fármacos moduladores de la enfermedad que al presentar los efectos secundarios los pacientes desisten y no continúan con el tratamiento sin mencionar sus patologías de base que hace que los tratamientos de artritis reumatoide sean utilizados por un promedio de 6 meses.

Los factores de riesgo para la baja adherencia terapéutica en enfermedades de origen autoinmune se pueden clasificar como modificables y no modificables. Dentro los factores de riesgo no modificables se encuentran características como la edad, el género, la raza y la duración de la enfermedad; mientras que entre los factores de riesgo modificables se encuentran los efectos adversos, la complejidad del régimen de dosificación, la percepción de ineffectividad del tratamiento por parte del paciente, los costos, entre otros; siendo estos últimos los que deben impactarse mediante diferentes intervenciones para mejorar el

cumplimiento del tratamiento indicado.

Por otro lado, se ha encontrado que entre los factores asociados a niveles óptimos de adherencia se encuentran: creencia en la necesidad del tratamiento, menor preocupación acerca de los medicamentos, mayor apoyo profesional y familiar, Conciencia de la cronicidad de la enfermedad y un mayor control del tratamiento. (12)

- **Tratamiento no farmacológico**

La educación constituye una base esencial en el tratamiento. Se considera que entre el grado educativo del paciente y el riesgo de muerte existe una relación de proporcionalidad inversa. Entre menor sea el grado educativo, mayor será su riesgo de muerte por falta de apego al tratamiento, sin faltar edad, medicación, actividad de la enfermedad o función física de los pacientes. Las medidas involucradas son protección articular, fisioterapia, y la actividad física hacen parte de tratamiento no farmacológico de la enfermedad.

- **Tratamiento farmacológico**

Antiinflamatorios no esteroideos: Sus efectos son ideales para el control de los síntomas siendo este grupo ideal para el manejo de dolor y la inflamación, aunque muchas veces no terminan de eliminar los síntomas y sus efectos adversos sangrado gastrointestinales, eventos trombóticos, daños renales entre otros los percibe el paciente sin modificar el curso de la enfermedad ni la progresión radiológica. (12)

Glucocorticoides: El uso de estos fármacos es para el alivio sintomático mientras se incorpora el uso de medicamento antirreumático modificador de la enfermedad de acción lenta y en casos de compromiso extra articular. Las grandes bondades de estos fármacos es que mejoran los signos y síntomas y disminuyen la progresión radiológica Se advierte uso de dosis bajas de glucocorticoides en el tratamiento inicial y en

combinación de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad durante los primeros meses y reducir sus dosis hasta retirarlos de forma definitiva. Estudios demuestran riesgo/beneficios puede ser favorable siempre y cuando sea indicado a bajas dosis y por cortos periodos de menos de 3 meses. (12)

Antirreumáticos modificadores de la enfermedad: Estos medicamentos se dividen en dos grupos, sintéticos y biológicos; los primeros constituyen un grupo heterogéneo de moléculas de síntesis química y los últimos, se denominan agentes biológicos, ya que son producidos en cultivos celulares mediante ingeniería genética. Estos fármacos tienen la capacidad de retardar la progresión de las erosiones óseas y la pérdida de cartílago articular, además de mejorar la calidad de vida y los signos y síntomas de la enfermedad.

Sintéticos: los utilizados son el metotrexate, la leflunomida, la sulfasalazina, la cloroquina y la hidroxiclороquina, los cuales deben administrarse de manera crónica a dosis mínima posible con el fin de lograr el control de la enfermedad y evitar la presentación de efectos adversos. Se recomienda utilizar el metotrexate como la estrategia terapéutica inicial, pues estudios revelan que se considera la piedra angular del tratamiento, tras haber demostrado el mayor potencial protector de daño irreversible, al ser comparado con los demás medicamentos modificadores de la enfermedad, además de su amplia disponibilidad y esquemas versátiles de dosificación todas estas aseveraciones son mencionadas por la Asociación Española de Reumatología. (12)

Agentes biológicos: Son fármacos dirigidos contra células del sistema inmune o citoquinas que juegan un papel clave en los procesos de inflamación sistémica y local, su versatilidad para muchas enfermedades. Sus efectos sobre los pacientes con artritis reumatoide son enlentecer o detener efectivamente la progresión de la enfermedad.

Los medicamentos biológicos se pueden clasificar en función de su diana terapéutica, en antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab-pegol y golimumab); antagonistas del antígeno CD20 (rituximab); inhibidores de la activación de linfocitos T (anti-CTLA4: abatacept); inhibidores de la interleuquina-1 (anakinra) e inhibidores de la interleuquina-6 (tocilizumab), siendo los anti-TNF los más frecuentemente utilizados. Estos medicamentos son administrados por vía subcutánea, a excepción del infliximab, abatacept, rituximab y tocilizumab, los cuales se aplican por vía intravenosa. Antes de iniciar este tratamiento debe de descartar presencia de infecciones activas, como tuberculosis, cáncer, citopenias, enfermedades desmielinizantes. (12)

Evolución sobre el tratamiento de Artritis Reumatoidea: Hace 20 años la variedad y disposición de tratamientos disponibles hasta esa fecha no eran efectivos para los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide lo que provocaba una disminución de la esperanza de vida en relación de los efectos secundarios graves y la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide.

Tan pronto como se realiza el diagnóstico de artritis reumatoide, el tratamiento debe iniciarse. La artritis reumatoide es una emergencia terapéutica: requiere atención especializada, temprana, individualizada y multidisciplinaria.

La aparición de los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad pudo retardar la progresión de la enfermedad, pero no pudieron detener dicha patología a la vez sus terapias combinadas y uso de glucocorticoides retrasa el daño estructural en la artritis reumatoide.

Estudios revelan los efectos de ahorro de estructura para el metotrexato, la sulfasalazina y la leflomida, de forma individual y en combinación, aunque no está muy en claro que dichos medicamentos afectan directamente el daño de los huesos y cartílagos.

Los seguimientos de la enfermedad deben ser frecuentes en un rango de

1 a 3 meses siempre que la enfermedad este activa; pero si no mejorara a los 3 meses postratamiento se debe ajustar.

El metrotexato es el medicamento antirreumático modificador de la enfermedad de primera línea con artritis activa la concentración optima debe alcanzarse en un máximo de 4 a 8 semanas este fármaco es utilizado debido a su eficiencia, tolerancia relativa y costo moderado.

Su uso adecuado debe iniciar con entre 10 y 15 mg por semana, vía oral y un aumento rápido de 5 mg cada semana dependiendo de la tolerancia hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg por semana. Todos estos ajustes dependerán de la tolerancia del paciente y de su respuesta que, en caso que sucediera desventaja esto se pasa a vía subcutánea. El uso de metrotexato cabe mencionar de se debe dar al paciente una dosis de ácido fólico de 5 mg cada semana para reducir los efectos secundarios del metrotexato. (13)

En una visión del médico general juega un papel fundamental en la detección temprana de pacientes con artritis reumatoide y el seguimiento, para el reumatólogo sea el encargado de atender y dar tratamiento farmacológico más adecuado para el paciente.

El diagnóstico precoz realizado por el médico general dará una esperanza de evitar secuelas a largo plazo y realizar la debida interconsulta para que el reumatólogo del adecuado tratamiento que son cruciales para el éxito en la remisión o inactividad de la enfermedad, de ahí la importancia de las redes de atención rápida y eficiente.

La evolución al tratamiento de 1987 a 2010 fue crucial para el manejo eficaz y precoz para pacientes jóvenes que debutan con enfermedades reumáticas dando una esperanza de vida reduciendo los niveles de inflamación, comorbilidades y efectos secundarios de los fármacos moduladores de la enfermedad.

A pesar de la evolución han surgido inconvenientes en el estudio de artritis reumatoide la presencia de erosiones óseas ha surgido como un indicador de daño irreversible que resulta de un ataque inflamatorio

continuo de la membrana sinovial en el hueso. La sinovitis es de importancia fundamental para daño óseo y cartilaginosa en la AR. Por tanto, la gravedad de la inflamación, ya sea medida por la proteína C reactiva, el número de articulaciones inflamadas o la duración de la rigidez matutina, y la duración de la inflamación han surgido como factores predictivos importantes de daño estructural.

La pérdida de hueso y cartílago ha sido tradicionalmente un parámetro principal de diagnóstico, monitoreo y resultados en pacientes con artritis reumatoide tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica de rutina. El daño óseo y del cartílago es rápido y dinámico después del inicio de la enfermedad y afecta a la mayoría de los pacientes en el primer año.

La gravedad del daño del hueso y del cartílago en la artritis reumatoide está estrechamente relacionada con la función física en los pacientes, lo que sugiere que el daño estructural en realidad perjudica la función física. Finalmente, el control efectivo de la inflamación por los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o las terapias combinadas de FAME y glucocorticoides retrasa el daño estructural en la AR.

Se han documentado efectos de ahorro de estructura para el metotrexato, la sulfasalazina y la leflunomida, de forma individual y en combinación. Sin embargo, no está claro si el metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomida y la hidroxicloroquina afectan directamente el daño a los huesos y al cartílago, o si benefician indirectamente a las articulaciones al reducir la inflamación. (13)

Glucocorticoides combinados con metotrexato: Los glucocorticoides son fármacos que se han utilizado como tratamiento inicial de los síntomas. Además, a corto plazo y a dosis bajas combinados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que muestran grandes beneficios. Los glucocorticoides a dosis bajas combinados con metotrexato e hidroxicloroquina han demostrado en pacientes con artritis reumatoide generar una mejoría de

síntomas y signos, así como los índices de actividad inflamatoria de laboratorio y aumento de la función somática motora además ayudan a controlar la progresión radiológica de la articulación especialmente la erosión ósea. (14)

- **El metotrexato y las combinaciones de fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.**

- **Tratamiento triple se basa en la siguiente combinación:**

Metotrexato con Sulfasalazina más Hidroxicloroquina.

- **Tratamiento de Metotrexato con varios fármacos biológicos como:**

Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab (FARME) y Tofacitinib.

Según estudios de combinaciones de Metotrexato con (FARME) en cuanto al grado de eficacia sugieren: (15)

- Metotrexato + hidroxicloroquina (evidencia de calidad baja).
- Metotrexato + leflunomida (evidencia de calidad moderada).
- Metotrexato + oro intramuscular (evidencia de calidad muy baja).
- Metotrexato + la mayoría de los productos biológicos (evidencia de calidad moderada a alta).
- Metotrexato + tofacitinib (evidencia de calidad alta).

La combinación metotrexato + sulfasalazina + hidroxicloroquina y la mayoría de los FARME biológicos mejora la actividad de la enfermedad. Otras combinaciones de tratamientos (metotrexato + hidroxicloroquina, metotrexato + leflunomida, metotrexato + inyecciones de oro) pueden mejorar la actividad de la enfermedad en los pacientes que no responden al metotrexato solo. (15)

- **Intervenciones no farmacológicas para la fatiga en la artritis reumatoide**

La fatiga es un síntoma muy frecuente en los pacientes con artritis reumatoide. Se ha evidenciado que las intervenciones no farmacológicas, como actividad física y actividades psicosociales ayudan a pacientes con problemas reumatológicos. (16)

Cuando se padece artritis reumatoide, el sistema inmunitario, que combate normalmente la infección, ataca el recubrimiento de las articulaciones. Dicho fenómeno ocasiona que las articulaciones se inflamen y esto ocasiona rigidez y dolor. (16)

Inicialmente afecta las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. En la actualidad, no existe cura para la artritis reumatoide, de modo que los tratamientos se centran en el alivio del dolor y la rigidez, así como en mejorar la capacidad de movimiento. La fatiga también es un problema para las personas con artritis reumatoide. (16)

Las intervenciones no farmacológicas incluyen: todo aquel tratamiento que no necesita la ingesta de fármaco como: la actividad física y las intervenciones psicosociales (terapias de conversación). Una terapia de conversación podría incluir un encuentro con un consejero, de forma individual o grupal. Podría incluir la escritura acerca de los pensamientos y sentimientos en revistas y la conversación sobre la misma, la solución de problemas, la fijación de metas e información acerca del auto cuidado. También podría incluir sesiones sobre el tratamiento del dolor y la relajación; y sobre cómo manejarse con la depresión.

Existen otros tratamientos no farmacológicos cuyo efecto sobre la fatiga se ha probado en pacientes con artritis reumatoide. Los mismos incluyen diferentes suplementos alimentarios y estudios sobre los efectos de dar acceso a los pacientes a información acerca del estado de su propia enfermedad. Estos tratamientos, si fuesen apoyados, permitirían que el paciente tenga un control personal de la fatiga y esto conlleva a un mejor estado de ánimo. (16)

- **Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica auto inmunitaria, caracterizada por inflamación progresiva y persistente de las articulaciones que con mucha frecuencia afecta las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, ocasionando su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional; en ocasiones se manifiesta de manera extra articular, afectando diversos órganos y sistemas, como los ojos, pulmones, corazón, piel o vasos sanguíneos.

El metotrexato (MTX) es un medicamento de primera línea para el control de la artritis reumatoide. Su bondad antiproliferativo, antiinflamatorio e inmunorregulador contribuye a su resultado terapéutico. La indicación a dosis bajas como inmunomodulador en el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunitarias ha aumentado recientemente debido a su efectividad, bajo costo facilitando la adquisición del medicamento y esquema terapéutico sencillo de dosis única semanal. La indicación en patologías auto inmunitarias conlleva el ahorro de esteroides y retrasa la administración de citomoduladores con efectos secundarios graves; sin embargo, ningún medicamento en uso crónico siempre conlleva a una consecuencia se han relacionado con la administración del metotrexato, entre ellos la mucositis. (3)

El metotrexato (C₂₀H₂₂N₈O₅) es un fármaco inmunomodulador, tomado en cuenta en el tratamiento de neoplasias malignas. Se utilizó por primera vez hace más de 50 años para el tratamiento de la psoriasis; su administración fue aprobada en Estados Unidos por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) y fue hasta 1988 para el tratamiento de la artritis reumatoide del adulto y es uno de las bases en el tratamiento de tumores malignos, enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis y la artritis psoriásica. La poderosa acción antiinflamatorio y sus excelentes resultados lo hacen una opción para tratamiento eficaz. (3)

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico (ácido pteroilglutámico),

que produce inhibición de la cantidad de tetrahidrofolato (THF) de las células, por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintetasa. La DHFR es una enzima de la vía de síntesis del folato que cataliza la conversión del dihidrofolato a tetrahidrofolato activo. Estas enzimas son indispensables para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). La capacidad de adherirse del metotrexato para la DHFR es aproximadamente 1000 veces más fuerte que la del ácido fólico. El ácido fólico participa en el metabolismo de las purinas y de los aminoácidos y, junto con la vitamina B, en la reacción de conversión de homocisteína en metionina, por lo que la disminución del ácido fólico provoca elevación de la homocisteína en sangre. La rápida proliferación de las células epiteliales de las mucosas hace que la orofaringe y el tubo gastrointestinal sean sensibles y vulnerables al tratamiento con metotrexato. (3)

Hoy en día se administra el metotrexato de forma segura en la mayoría de los pacientes, no se escapa de sus efectos adversos uno de ellos es insuficiencia renal en 2 a 12% e incluso la muerte. Todos estos efectos a nivel renal hacen que el fármaco su eliminación sea prolongada aumentando las concentraciones del medicamento ocasionando efectos no deseados como mucositis, pancitopenia, mielosupresión, toxicidad cutánea, necrosis de mucosa, daño hepático, vasculitis y la atrofia de la mucosa bucal, principalmente con ausencia de papilas filiformes y fungiformes de la mucosa especializada, un marcador clínico predominantemente observado en la deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B. (3)

La mucositis, definida como inflamación de la mucosa que produce ulceración, puede afectar todo el tubo gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. La mucositis en la boca es una complicación común del metotrexato, cuya prevalencia, incidencia y gravedad varían según la edad, dosis y administración de otros fármacos. (3)

La mucositis bucal se clasifica en grado 1 cuando incluye una úlcera sin dolor, eritema o sensibilidad leve; el grado 2 ocurre cuando hay eritema

doloroso o úlceras que no interfieren en el paciente para tomar alimentos; el grado 3 ulceraciones confluentes que interfieren con la capacidad de los pacientes para tomar alimentos sólidos y el grado 4 cuando incluye síntomas graves que requieren nutrición enteral o parenteral; todas estas lesiones asociadas a ingesta baja de vitaminas B12 y hierro. (3)

Las lesiones por mucositis asociadas con metotrexato corresponden a zonas no queratinizadas, con síntomas como dolor y malestar leve hasta la imposibilidad de tolerar la ingesta de alimentos sólidos e incluso líquidos. Los pacientes suelen padecer xerostomía, dificultad en la deglución, ardor, hormigueo en los labios o dolor. Se ha descrito que al inicio de la ingesta del medicamento un buen aseo bucal puede prevenir lesiones dentales incluyendo la gingivitis. (3)

La mucositis se observó la desaparición administrando multivitaminas y ácido fólico, aunque su aparición leve puede ser resuelta de manera espontánea la educación del paciente es muy importante aconsejando el uso de enjuagues de manera profiláctica eliminando los restos alimentarios que pueden producir mucositis. (3) El índice de muerte en pacientes con artritis reumatoide aumenta en pacientes con eventos cardiovasculares, así como complicaciones de tipo sistémicas junto con la osteoporosis.

La gravedad de la enfermedad se basa de acuerdo con la presencia o ausencia de factores como: positividad de factor reumatoide, positividad de anticuerpos anti-peptídico cíclico citrulinado, así como presencias de erosiones óseas y compromiso extra articular y factores de riesgos como patologías agregadas del paciente. (17)

Factores Psicológicos asociados a Artritis Reumatoide

○ Estrés asociado con artritis reumatoidea

El estrés es un concepto importante relacionado a los aspectos de salud ya que este es considerado un factor que de cierta forma está vinculado a formar parte de los desencadenantes en las enfermedades generalmente de evolución crónica, como la diabetes, cáncer, asma, enfermedad

cardiovascular y artritis reumatoidea, entre otras. (18) Las formas en las que el concepto de estrés ha sido evaluado se pueden clasificar en tres perspectivas

1. El medio ambiente
2. Psicológica
3. Biológica

Existe la Escala de Estrés Percibido (EEP) que es un test desarrollado por los autores Cohen y Col en 1983, útil para evaluar el impacto del estrés desde la perspectiva psicológica. Las opciones son de carácter general y no contemplan eventos específicos. Este test fue validado en el año 2006. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, su evolución tiene la particularidad que presenta episodios de remisión y exacerbación donde factores como el estrés juegan un papel importante como desencadenante de estos periodos de exacerbación, visto desde el punto de vista psicológico, ambiental, etc. (18)

En un estudio realizado con pacientes mayores de 18 años que cumplieron criterios de artritis reumatoidea, se involucraron datos como la edad, sexo, estado civil, cobertura médica, nivel educativo. Así como se tomó en cuenta el tiempo de la evolución de la enfermedad, los anticuerpos, la clase funcional, parámetros de laboratorio y el tratamiento actual. Se evaluaron 45 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea con una edad promedio de 48 años, de los cuales 89% mujeres, 55% no tenía cobertura médica, entre otros factores tomados en cuenta, los resultados relacionados al estrés fueron los siguientes:

La media de estrés medido por EEP-10 fue de 17.2. Los pacientes con artritis reumatoidea con elevada actividad de la enfermedad. Presentaron mayores niveles de estrés percibido con respecto a los pacientes con baja actividad de la enfermedad, además los pacientes con mayor nivel de estrés, presentaron mayores niveles de ansiedad y depresión, peor calidad de vida y mayor discapacidad funcional, que aquellos con menores niveles de estrés. (18)

El estrés, comprendido como un desestabilizador biopsicosocial, en pacientes genéticamente predispuestos es un factor que puede desencadenar o exacerbar la enfermedad. (18)

- **Depresión como factor determinante de la capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide**

La depresión es una de las comorbilidades que más frecuente se ha reportado en pacientes con artritis reumatoidea, sus factores se asocian a mayores costos en salud, mayor mortalidad y reduce las posibilidades de alcanzar una buena respuesta al tratamiento. (1) Los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea presentan el 50% de riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad y de humor.

El compromiso relacionado a la salud mental con artritis reumatoidea es la depresión, se puede presentar hasta en la mitad de estos pacientes. Signos y síntomas de la enfermedad como inflamación, dolor y fatiga son responsables del desarrollo de discapacidad física, social y laboral. (1)

Diferentes estudios han demostrado que la presencia de depresión se asocia a efectos directos sobre la enfermedad y está relacionada a mayor índice de mortalidad, menor probabilidad de remisión de la enfermedad, por eso es importante identificar síntomas de depresión. (1)

En estudios realizados donde se han tomado muestras de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea con características diferentes como >18 años, ambos sexos y con diagnóstico de AR por criterios. Además, se consignaron datos socio demográfico: sexo, edad, estado civil, ocupación, escolaridad, presencia de comorbilidades, hipertensión, diabetes, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía e hipotiroidismo. Se definió la realización de la actividad física en forma regular 3 veces a la semana, entre otras características como el tiempo de evolución de la enfermedad y positividad para factor reumatoide. Se obtuvo resultados de 258 pacientes en el cual 25.6% presento depresión leve, 16.3% presento depresión moderada y 7% presento depresión severa, la prevalencia de depresión mayor fue de

33.8%. Los pacientes con depresión mayor presentaron menor capacidad funcional, peor calidad de vida, mayor dolor. (1)

Isnardi y Cols. Aseguran que la depresión es una de las comorbilidades de mayor frecuencia en los pacientes con Artritis Reumatoidea; la asocian a un mayor costo económico en salud, mayor la mortalidad y manifiestan que los pacientes con depresión reducen sus posibilidades de brindar una respuesta positiva al tratamiento. La posibilidad de desarrollar un trastorno del humor en pacientes con Artritis Reumatoidea es cercana al 50%, superior a las de la población general. (1)

Sturgeon y Cols. Plantean una explicación a la relación existente entre los trastornos del humor y la AR; sostienen que signos y síntomas propios del padecimiento como la inflamación, dolor y fatiga son los causantes de la discapacidad física, social e incluso laboral. El estudio realizado por Isnardi y cols. arrojó resultados importantes; en este se incluyeron pacientes mayores de

18 años, de ambos sexos y con diagnóstico de AR; se consignaron datos sociodemográficos y comorbilidades. Así mismo, se administraron cuestionarios que determinasen la calidad de vida, capacidad funcional y depresión. De los 258 pacientes estudiados, un 25.6% presentó una depresión leve; 16.3% depresión moderada; 10.5% depresión moderada/severa; y un 7% de los pacientes una depresión severa. El grupo de pacientes con depresión presentaron una menor capacidad funcional, mala calidad de vida y mayor dolor. Otras evidencias relevantes en este grupo es el desempleo, comorbilidades y poca actividad física regular. (19)

Por su parte, el estudio llevado a cabo por Martínez Muñoz y cols. se centró en determinar al estrés como un factor de riesgo en las enfermedades reumáticas. Mientras que Isnardi y cols. consideraban factores socioeconómicos y de calidad de vida, Martínez Muñoz y cols. los clasifican desde tres perspectivas: el medio ambiente (factores de estrés por eventos de la vida); la psicología (evaluación de carácter subjetiva del estrés), y biológica (evaluación de la activación de sistemas

fisiológicos en la respuesta al estrés). Este estudio empleó la Escala de Estrés Percibido para determinar la asociación entre el estrés y las enfermedades reumatoideas. Tanto este estudio como el de Isnardi y cols. llegó a similares conclusiones: los pacientes con artritis reumatoide con elevada actividad de la enfermedad evidenciaron mayores niveles de estrés con respecto a aquellos pacientes con remisión o baja actividad. A su vez, los pacientes que presentaban mayores niveles de estrés, también tenían niveles elevados de ansiedad y depresión, peor calidad de vida y mayor discapacidad funcional. (19)

Complicaciones

Se conoce que el tratamiento de artritis reumatoide está dirigido a la inmunosupresión, por los diferentes mecanismos de acción de los distintos fármacos utilizados en los esquemas o cuadros básicos de tratamiento para dicha enfermedad. Por lo tanto, entre las complicaciones más frecuentes se encuentran las infecciones oportunistas. Entre las más conocidas y por orden de frecuencia se encuentran las infecciones dermatológicas, genitourinarias y respiratorias, siendo uno de los microorganismos más frecuentes, la enterobacteria *Echerichia coli*. Entre otros microorganismos más frecuentes que se pueden encontrar están: *Cándida Albicans*, *Staphylococcus Aureus* y *Giardia Lambia*. (20)

ANALISIS DE RESULTADOS

El ensayo tuvo como propósito investigar acerca de artritis reumatoidea, definición, diagnóstico, polimorfismo del antígeno leucocitario humano y tratamiento. Donde se estableció diferentes comparaciones en cuanto al manejo de la patología; las fuentes consultadas para este ensayo bibliográfico, fueron revisadas de diferentes publicaciones de artículos en revistas científicas conocidas internacionalmente.

El contenido descrito durante la revisión bibliográfica se obtuvo por medio de buscadores con base de datos como Hinari, Cochrane Library, Agora donde a través de diferentes artículos científicos y revistas de investigación médica como: Scielo, Revista Argentina de Reumatología, Medicine online, Revista Paraguaya de Reumatología, Reumatología Clínica, Pubmed, entre otras. Todas las anteriores aportaron información necesaria para realizar un análisis de tipo comparativo donde se analizan y comparan las diferentes opiniones de investigadores, gracias a lo cual se estableció lo siguiente:

El estudio permitió determinar que la artritis reumatoidea es una enfermedad predominantemente inflamatoria e inmunológica la cual suele afectar principalmente articulaciones diartrodiales de pequeño tamaño.

De los resultados obtenidos se puede decir que la enfermedad se relaciona con genes principalmente el antígeno leucocitario humano DR4, DR1, DRW10 Y DR6 ya que estos poseen una secuencia idéntica de aminoácidos en su cadena beta, pero en otro estudio se establece que el antígeno leucocitario humano forma parte solamente de un tercio del componente genético general del riesgo a desarrollar la enfermedad y principalmente lo asocian a un gen del antígeno leucocitario humano: HLA-DRB1.

En cuanto al comportamiento biológico de la enfermedad se estableció que el efecto proinflamatorio está causado por los linfocitos T que, con la secreción de interleucinas en especial 17, 6 y 8 ayudan a la destrucción

del hueso y cartílago. (2) Pero otro estudio complementa que el proceso inicial de activación está dado por la inmunidad innata y proceso de citrulinización, además existe una probabilidad de que existan más antígenos responsable como colágeno de tipo II o antígenos citrulinados no específicos que desarrollen una cascada de citocinas proinflamatorias (4)

Se incluyó en el estudio el factor reumatoideo que es de gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad, pero posee una desventaja ya que puede detectarse en procesos agudos como crónicos y en otras enfermedades autoinmunes e incluso en individuos sanos a partir de los 55 años.

Varios estudios establecen un mayor número de casos diagnósticos en mujeres que en hombres. Algunos estudios coinciden que la enfermedad en las mujeres es más agresiva y peor respuesta a tratamiento en cambio los hombres tienen mayor riesgo de erosiones radiográficas y mayor tendencia al hábito del tabaco que se establece como factor de riesgo lo que empeora el cuadro clínico de la enfermedad y además presentan en su mayoría manifestaciones extra articulares que en las mujeres.

Según resultados obtenidos en la investigación con respecto al tratamiento establece que el metrotexato es el fármaco de primera línea para tratar la enfermedad en combinación con glucocorticoides a dosis bajas que generan mejoría de síntomas y signos, así como en índices de actividad inflamatoria.

Es importante apostar al diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad y concientizar al paciente del apego al tratamiento con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y garantizar calidad de vida para el paciente.

ARGUMENTACION

La Artritis Reumatoide es una patología predominantemente inflamatoria e inmunológica, de origen desconocido, que tiene como característica principal la presencia de inflamación articular persistente que al conocer la definición exista una cultura de auto cuidado que lleve a la población indagar sobre sus antecedentes familiares y presentarse donde puedan tener una atención medica que confirme su diagnóstico.

Artritis reumatoidea es más frecuente en sexo femenino y de comportamiento más agresivo además de presencia de reactantes de fase aguda más elevados y compromiso más grave que el de los hombres sin embargo se evidencio que los hombres también presentan mayor riesgo por mayor tendencia al hábito de fumar tabaco lo que ocasiona mayor riesgo de erosiones radiográficas, como resultado empeora el curso clínico de la enfermedad.

El colegio americano de reumatología definió que los signos y síntomas suelen ser de comienzo agudo con un porcentaje del 8 a 15% y con mayor frecuencia se observan por la mañana ya que son características propias de cuadros de inflamación en paciente con patología reumática, donde la mayor afectación son las manos principalmente interfalángicas distales, pero en general se afecta otras partes del cuerpo.

El tratamiento debe ser una etapa fundamental que está ligado al diagnóstico que determinara el cuadro del paciente, el diagnóstico precoz ayudara a evitar el daño progresivo en las articulaciones que causan una lesión estructural, deformidad e incapacidad funcional, además de dañar diversos órganos y sistemas.

Sus implicaciones genéticas como las diferentes formas de representación del Antígeno Leucocitario Humano, relacionado con la especificidad y sensibilidad para el diagnóstico se estableció que forma solo un tercio del componente genético determina el riesgo a desarrollar artritis reumatoide de manera específica el gen HLA-DRB.

El antígeno leucocitario humano no es el único que determina la aparición de la enfermedad se encuentran otros factores ligados como el antígeno reumatoide y que existe una gran probabilidad de que existan más antígenos responsables como colágeno de tipo II o antígenos citrulinados no específicos, además de una cascada de citoquinas proinflamatorias que ocasionen procesos inmunológicos en la etiología de la enfermedad.

Los criterios diagnósticos no solo están relacionado a la cantidad de articulaciones afectadas sino de manera integrada se incluyen factores reactantes de fase aguda, factor reumatoideo y antígenos citrulados, su tiempo de aparición de los síntomas.

Los propósitos de las opciones de tratamiento propuestas en el ensayo demuestran que no es curativo solamente tiene como finalidad disminuir el dolor, garantizar la movilidad y conservar la funcionalidad y así retrasar el proceso de inflamación garantizando mayor calidad de vida al paciente.

Se estableció que la mejor opción en tratamiento para pacientes con artritis reumatoidea en fases iniciales es el metotrexato siendo el fármaco de primera línea combinado con glucocorticoides, caso distinto que los pacientes no respondan a combinación con glucocorticoides se demuestra mejoría notable con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad a pesar de los avances científicos aún no se ha desarrollado un fármaco completamente eficaz que cure por completo la enfermedad.

CONCLUSIONES

- La artritis reumatoide se define como una patología inflamatoria y etiológicamente desconocida que afecta de forma erosiva y simétrica las articulaciones pequeñas y de gran tamaño, pero también se menciona que su mayor impacto recae en las articulaciones diartrodiales de pequeño tamaño, sin embargo, puede afectar las de mayor tamaño y con un patrón asimétrico de igual forma.
- Se determinaron diferentes criterios para el diagnóstico que involucran articulaciones grandes y pequeñas, pruebas de serología como proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación (VES), factor reumatoideo (FR) y anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) y el tiempo de evolución, los cuales aportan un algoritmo ideal para el diagnóstico oportuno y específico.
- Respecto al Antígeno Leucocitario Humano, queda demostrado que los individuos que presenten este componente genético, tienen tres veces más riesgo de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, sobre los individuos que no poseen esta expresión genética.
- La presencia de Antígeno Leucocitario Humano en sus diferentes formas, se convierte en el principal factor de riesgo genético asociado a artritis reumatoide por una representación del mismo específicamente en el cromosoma 6.
- La manifestación y elevación en exámenes de laboratorio de proteína C reactiva, anticuerpos contra péptidos citrulinados y factor reumatoideo se relacionan a una predisposición mayor a desarrollar artritis reumatoide.
- Se establecieron los fármacos moduladores de la enfermedad como el pilar principal en el tratamiento de artritis reumatoide acompañados de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) y glucocorticoides, sin embargo, el uso de estos fármacos

demuestra ser causante de complicaciones y efectos adversos como la mucositis oral por lo que es

un riesgo para un eficaz tratamiento, relacionado al apego y la consistencia por los pacientes para cumplir los regímenes terapéuticos.

- El uso de metrotexato como primera elección produce lesiones en la mucosa oral.
- El manejo de la enfermedad debe ser individualizado y el apego al tratamiento dependerá de nivel educativo y estricto control, pero que habrá factores que perjudiquen el tratamiento, como nivel socioeconómico bajo, falta de apoyo de la familia y efectos adversos de los medicamentos moduladores de la enfermedad.
- La adherencia al tratamiento de artritis reumatoide está relacionada con el periodo en que se adquirió la enfermedad y la necesidad del tratamiento para controlar los síntomas.

RECOMENDACIONES

- Trabajar en la mejora de la definición por la Liga Europea Contra Enfermedades Reumatológicas y Colegio Estadounidense de Reumatología definen como es su comportamiento de predominio inflamatorio e inmunológico, pero no su origen.
- Estudiar los criterios diagnósticos de 1987 para determinar si en la actualidad tuvieran una utilidad en comparación con los criterios del 2010.
- Indagar sobre criterios diagnósticos de artritis reumatoides en niños y adolescentes para su adecuado tratamiento.
- Recomendar una prueba diagnóstica como tamizaje para conocer si desde la etapa infantil desarrollará artritis reumatoide.
- Búsqueda exhaustiva de opciones terapéuticas que logren disminuir la progresión de la enfermedad, con el fin de evitar la discapacidad de manera que estos pacientes puedan ser reintegrados a la sociedad
- Mejorar la formula química de fármacos moduladores de la enfermedad para evitar efectos perjudiciales para la vida del ser humano como insuficiencia renal, perdida de la estructura ósea y lesiones de la mucosa oral.
- Promover la asignación de un profesional de salud en el área cognitiva del paciente para mejorar el apego al tratamiento.
- Innovar con jornadas de detección y educación social para lograr un diagnóstico temprano de la artritis reumatoide y así evitar complicaciones graves.

Bibliografía

1. Isnardi C, Capelusnik D, Schneeberger E, Bazzarelli M, Barloco L, Blanco E, et al. La depresión es un determinante mayor de la capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoidea, independientemente de la actividad de la enfermedad. Revista Argentina de Reumatología [Internet]. 2019 [Consultado 8 Feb 2020]; 30(2): p. 5-10. Disponible en: http://revistasar.org.ar/revistas/2019/n2/2_articulo_original.pdf
2. Oliva-Gutiérrez E, Martínez-Godoy M, Zapata-Zúñiga M, Sánchez-Rodríguez SH. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. Archivos de Medicina [Internet]. 2012 [Consultado 8 Feb 2020]; 8(1). Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/artritisreumatoideprevalenciaimmunopatogeniay-antgenosrelevantes-para-sudiagnostico.php?aid=703>
3. Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, SánchezJiménez Y, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. Lesiones de la mucosa bucal por administración de de metotrexato en paciente con artritis reumatoide. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2017 [Consultado 8 Feb 2020]; 61(6): p. 492-499. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2017/rmd176g.pdf>
4. Turrión A, Martín R, Holguerab M, Pérez G, Álvarez M. Artritis Reumatoide. Medicine [Internet]. 2017 [Consultado 13 Feb 2020]; 12(28). Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-artritis-reumatoide-articulo-S0304541217300434>
5. Román L, Cabrera-Villalba S, Riquelme S, Losanto J, Duarte M. ¿Existen diferencias entre varones y mujeres paraguayos con artritis reumatoide? Revista paraguaya de reumatología [Internet]. 2017 [Consultado 20 Feb 2020]; 3(2). Disponible en: <https://revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/73>
6. Trujillo Álvarez Y, Arce Bustabad S, Viguera R, Martinez Mota I, White. V. El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, Localización y función. Panorama, Cuba y Salud [Internet]. 2018 Octubre [Consultado 24 Feb 2020]; 13(1): p. 53-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pes-2018/pes181i.pdf>
7. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza J, Ramírez Bello J. Genética y Genómica en Artritis Reumatoide: Una Actualización.. Gaceta Médica de

- Mexico[Internet]. 2016 Junio [Consultado 26 Feb 2020]; 152(218). Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n2/GMM_152_2016_2_218-227.pdf
8. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatología Clínica [Internet]. 2011 Marzo [Consultado 5 Mar 2020]; 6(3). Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-nuevos-criterios-clasificacion-artritis-reumatoide-articulo-S1699258X1100026X>
 9. Mendoza-Vásquez G, Rocha-Muñoz A, Guerra-Soto A, Ramírez-Villafaña M, Gámez-Nava J, Nava A. Artritis reumatoide y dislipidemias. El Residente [Internet]. 2013 Enero- Abril [Consultado 10 Mar 2020]; 8(1): p. 12-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr131c.pdf>
 10. Gómez Morales J, Llópiz Morales M, Luaces Martínez Á, Blanco Cabrera Y, Viera Rosales M, Solis Cartas U. Comportamiento de las Manifestaciones oftalmológicas en pacientes con artritis reumatoide. Revista Cubana de Reumatología[Internet]. 2015 Mayo-Agosto [Consultado 10 Mar 2020]; 17(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000200008
 11. Santos-Moreno P, Valencia O. Experiencia de unidades de terapias biológicas en artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes. Reumatología Clínica [Internet]. 2019 Marzo-Abril [Consultado 14 Mar 2020]; 15(2): p. 61-62. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-experiencia-unidades-terapias-biologicas-artritis-articulo-S1699258X19300117>
 12. Mejía CR, Pérez AMP, Vásquez AU, González DG. Adherencia al Tratamiento en artritis reumatoide: Condicion indispensable para el control de la Enfermedad. Revista Cubana Medicina General [Internet]. 2016 [Consultado 20 Mar 2020]; 32(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300015
 13. Armas Rodríguez W, Alarcón Medina G, Ocampo Dávila F, Arteaga C, Arteaga Paredes P. Artritis reumatoide, diagnostico, evolucion y tratamiento. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2019 Sep [Consultado 25 Mar 2020]; 21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300013
 14. Li H, Hongwei D, Mingliang Y, Honghua W, Jia F, Xiaowei S. Efficacy and safety of low-dose Glucocorticoids combined with methotrexate and hydroxychloroquine in the treatment of early rheumatoid arthritis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020 [Consultado 28 Mar 2020]; 99(27). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337402/>

15. Hazlewood G, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Agosto [Consultado 2 Abr 2020]; 08. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571502/>
16. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan J, Choy E, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Systematic Review* [Internet]. 2013 [Consultado 3 Abr 2020];(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23975674/>
17. Batistuta Molano W, Fernández Ávila D, Jiménez Rosa R, Cardozo R, Marín A, Soler MDP, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *Reumatología Clínica* [Internet]. 2016[Consultado 4 May 2020]; 12(6). Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-perfil-epidemiologico-pacientes-colombianos-con-articulo-S1699258X15002041>
18. Martínez Muñoz A, Bandez J, Papisidero S, Machado Escobar M, Yacuzzi M, Salaza M, et al. Nivel de estrés, medido a través de la Escala de Estrés Percibido (EEP-10) y su asociación con la actividad de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología* [Internet]. 2019[Consultado 10 Jun 2020]; 30(3): p. 10-13. Disponible en: http://www.revistasar.org.ar/revistas/2019/n4/3_articulo%20original.pdf
19. Sturgeon J, Finan P, Zautra A. Affective disturbance in rheumatoid arthritis. Psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016 Septiembre [Consultado 4 Ago 2020]; 12(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449457/>
20. Ortiz CN, Lima AM, Cuellar MVH, Zamora. OF. Complicaciones infecciosas en la artritis reumatoide durante una década en el Centro de Reumatología. *Revista Cubana de Reumatología* [Internet]. 2014 Septiembre [Consultado 1 Sep 2020]; 16(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962014000300003

ANEXOS

Anexo 1: Nuevos criterios de clasificación

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones afectadas	35
SEROLOGÍA	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o anti-CCP positivos bajos (<3 VN)	2
FR y/o anti-CCP positivos altos (>3 VN)	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
DURACIÓN	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatología Clínica. 2011 Marzo; 6(3).

Anexo 2

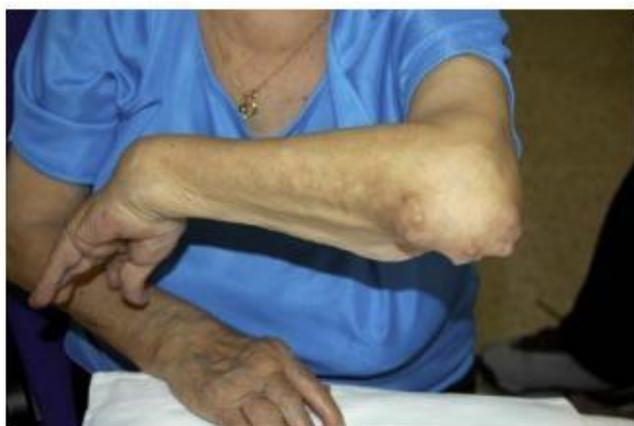


Fig. 3 Fotografía en la que se observan nódulos reumatoideos subcutaneos en el codo izquierdo.

Turrión A, Martín R, Holguerab M, Pérez G, Álvarez M. Artritis Reumatoide. Medicine. 2017; 12(28).