UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

"COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Autora: Cunuhay Lozano, Alejandra Lizbeth

Tutor: Dr. Morocho Llanos, Domingo

Ambato – Ecuador

Febrero, 2017

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Análisis de Caso Clínico con el tema:

"COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE" de Cunuhay Lozano Alejandra Lizbeth, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre del 2016

EL TUTOR

……

Dr. Morocho Llano Domingo

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Análisis de Caso Clínico, **"COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE",** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de mi persona, como autora del presente trabajo de grado.

Ambato, Septiembre del 2016.

.

LA AUTORA

……

Cunuhay Lozano, Alejandra Lizbeth

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este Análisis de Caso Clínico o parte del mismo, un documento disponible para su lectura, consulta y proceso de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico con fines de difusión pública; además apruebo su reproducción, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando ésta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, Septiembre del 2016.

.

LA AUTORA

……

Cunuhay Lozano, Alejandra Lizbeth

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico, sobre el tema **"COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE",** de Cunuhay Lozano Alejandra Lizbeth estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Febrero del 2017

Para constancia firman

……. …….

1er VOCAL 2do VOCAL

…….

PRESIDENTE/A

DEDICATORIA

Dedico de manera especial a mis padres quienes fueron el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, sentando en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ellos tengo un espejo en el cual me quiero reflejar pues con sus virtudes y su dedicación me llevan a admirarlos.

A mi novio que con su paciencia y amor me han ayudado a no dejar de luchar por conseguir mi meta.

A mis compañeros y amigos con quienes compartí valiosos momentos haciendo que mi paso durante la Universidad hicieran una de las experiencias más valiosas de mi vida.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a mis padres por la confianza y el apoyo que me han brindado durante este trayecto, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos, por sus palabras de aliento, por no dejarme desmayar y por confiar en mí. Mis agradecimientos infinitos

De igual manera agradezco a mi Tutor Dr. Domingo Morocho por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimientos para el desarrollo de mi trabajo de graduación.

También agradezco a mi novio por su amor y apoyo incondicional en esta ardua lucha para obtener mi Título de Médica

ÍNDICE GENERAL

PORTADA……...……...……..……i

APROBACIÓN DEL TUTOR……...……..……ii

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO……..…....…….iii

DERECHOS DE AUTOR……...……iv

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR…….……..v

DEDICATORIA……....……...……...……vi

AGRADECIMIENTO……...…….....……..……vii

RESUMEN…….……...……...x

SUMMARY…….……...…….....xii

INTRODUCCIÓN…….....……...……..1

ARTRITIS REUMATOIDE…….....……...2

FACTORES DE RIESGO……..……..3

PATOGENIA…….....……...……5

Artritis reumatoide como enfermedad autoinmune…….....7

Esquema patogénico de la artritis reumatoide…….….……8

Activación linfocitaria…….....…….10

Activación macrofágica……...…...…….11

MANIFESTACIONES CLÍNICAS…….....…...…..13

DIAGNÓSTICO.....….14

Anamnesis y examen físico…….…15

Evaluación del daño articular……..17

IMÁGENES……...…….……18

Evaluación del dolor…….....……...…….18

Escalas de evaluación de la actividad de la enfermedad……...19

TRATAMIENTO……...…….21

Analgésicos……...…….....22

Glucocorticoides…….....22

Drogas antireumáticas modificadoras de la enfermedad no biológico…….…….23

Drogas antireumáticas modificadoras de la enfermedad biológico.....25

Tratamiento combinado…….....……....26

I. TEMA: "COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"……...……..29

II. OBJETIVOS……...29

III. RECOPILACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN……30

IV. DESARROLLO……31

4.1 DESCRIPCIÓN CRONOLÓGICA DETALLADA DEL CASO…..…..31

4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO……..……39

4.2.1 RIESGO BIOLÓGICO……...…….39

4.2.2 MEDIO AMBIENTE……...……40

4.2.3 ESTILO DE VIDA- SOCIAL……...…...40

4.3 ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD……...…...…….40

4.3.1 OPORTUNIDAD EN LA SOLICITUD DE LA CONSULTA……..40

4.3.2 ACCESO……..42

4.3.3 CARACTERÍSTICAS DE LA ATENCIÓN……...42

4.3.4 OPORTUNIDADES EN LA REMISIÓN……...42

4.3.5 TRÁMITES ADMINISTRATIVOS……...…….43

4.4 IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS……...….43

4.5 CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA....44

V. PROPUESTA AL TRATAMIENTO ALTERNATIVO……...……46

VI. CONCLUSIONES……47

VII. ANEXOS…….....……..48

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..…….55

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

"COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"

Autora: Cunuhay Lozano, Alejandra Lizbeth
Tutor: Dr. Morocho Llano, Domingo
Fecha: Septiembre del 2016

RESUMEN

La artritis reumatoide enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de causa multifactorial y origen autoinmune, se caracteriza por el dolor y daño articular con progresiva discapacidad.

Afecta al 1 % de la población mundial, predomina más en mujeres que en hombres (3:1), se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 60 años de edad. Los síntomas típicos son: dolores articulares de predominio nocturno y matutino, rigidez matutina de las articulaciones durante más de 15 minutos, articulaciones inflamadas, típicamente las articulaciones metacarpofalángicas, y las articulaciones interfalángicas proximales. Sensación de malestar general. En el estadio inicial se ven afectadas unas pocas articulaciones, después se desarrolla una poliartritis.

El diagnóstico depende de las alteraciones clínicas características. La presencia de rigidez matutina o la ocasional observación de nódulos subcutáneos, la presencia de factor reumatoide, líquido sinovial inflamatorio y las alteraciones radiológicas desmineralización ósea y erosiones en las articulaciones afectadas, la velocidad de sedimentación elevada, se basa el diagnostico en los criterios de la American Rheumatism Association constituyendo una guía útil para establecer el diagnóstico.

El tratamiento se dirige a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular. Los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, su eficacia es sólo marginal, de manera que el tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de los denominados fármacos antirreumáticos

modificadores de la enfermedad. Éstos únicos agentes han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones. Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAME tradicionales y las denominadas terapias biológicas. Los primeros son un grupo de pequeñas moléculas de síntesis química, cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido o no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria.

Las terapias biológicas son productos utilizados en el tratamiento de enfermedades elaboradas a partir de células cultivadas de bancos celulares, estas terapias han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica.

PALABRAS CLAVES: ARTRITIS_REUMATOIDEA, COMPLICACIONES_ ARTICULARES, DIAGNÓSTICO**,** TRATAMIENTO.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
CAREER OF MEDICINE

"JOINT COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS"

Author: Cunuhay Lozano Alejandra Lizbeth
Tutor: Dr. Morocho Llano Domingo
Date: September 2016

SUMMARY

Rheumatoid arthritis chronic systemic inflammatory disease, and autoimmune multifactorial cause, is characterized by pain and progressive joint damage disabilities.

It affects 1% of the world population, is more prevalent in women than in men (3: 1), occurs most often between 30 and 60 years old. Typical symptoms include joint pain predominantly at night and morning, morning stiffness of joints for more than 15 minutes, swollen joints, typically the metacarpophalangeal joints, and proximal interphalangeal joints.

General ill feeling. In the initial stage are affected a few joints, then polyarthritis develops. Diagnosis depends on the characteristics clinical alterations. The presence of morning stiffness or casual observation of subcutaneous nodules, the presence of rheumatoid factor, liquid inflammatory synovial and radiographic abnormalities bone demineralization and erosions in the affected joints, elevated erythrocyte sedimentation rate, the diagnosis is based on criteria American Rheumatism Association constituting a useful guide for diagnosis.

Treatment is aimed at controlling the inflammatory activity, prevent the progression of structural joint damage. NSAIDs provide symptomatic relief, its effectiveness is only marginal, so that the treatment of this disease is based on the use of so-called modifying antirheumatic drugs disease. These agents have shown unique ability to act against different manifestations.

There are two main groups of drugs that meet these characteristics: traditional DMARDs and biologic therapies called. The former are a group of small molecule chemical synthesis, whose mechanism of action is poorly defined sometimes or act against a specific therapeutic target involved in the pathogenic process of immune response. Biological therapies are products used in the treatment made from cultured cells of cell banks disease, these therapies have been designed so that act specifically against a therapeutic target.

KEY WORDS: RHEUMATOID ARTHRITIS, ARTICULAR COMPLICATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT.

I.INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide en una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, autoinmune de etiología desconocida, su principal órgano blanco es la membrana sinovial. (1)

Se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución (3).

Esta enfermedad está distribuida en todo el mundo. La prevalencia es de aproximadamente de 1% de la población (oscila entre el 0.3 y el 2.1 %) las mujeres se afecta tres veces mayor a la de los varones (2).

Suele iniciarse entre los 20 y 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad, la susceptibilidad a la artritis reumatoide está determinada de manera genética. Se caracteriza por síntomas constitucionales y manifestaciones articulares y extra-articulares. (5)

Los síntomas constitucionales son:
Rigidez matutina, fatiga, fiebre, anorexia y baja de peso.

El síntoma más característico es la rigidez matutina que dura de 30 minutos a varias horas (refleja la inflamación y el edema articular y periarticular que se acumuló en el reposo nocturno y que lentamente la circulación linfática reabsorbe).

El dolor en la movilidad o la presencia de sensibilidad de una articulación es un criteterio diagnóstico que debe estar presente de modo contínuo durante más de seis sema nas. Edema de partes blandas de al menos una articulación debe ser documentado y presentarse por más de 6 semanas. El compromiso de una segunda articulación y el Compromiso simétrico deben verificarse adecuadamente. Las manifestaciones extra-articulares: Nódulo reumatoide, vasculitis, formas agudas y febriles que
se asocian con pleuritis, pericarditis y miocarditis.

Las manifestaciones pleuropulmonares incluyen nódulos reumatoides en el pulmón, fibrosis pulmonar intersticial difusa, neumonitis y pleuresía con o sin derrame.

Las manifestaciones oculares incluyen la epiescleritis, escleritis y escleromalacia.

También puede aparecer con cierta frecuencia, sequedad ocular (xeroftalmia),sequedad de la boca(xerostomía), que obliga al uso de lágrimas artificiales. Esto se debe al compromiso autoinmune de las glándulas salivales y lagrimales lo que constituye el Síndrome de Sjögren (frecuente).

Las características Clínicas y Radiológicas varían entre los distintos pacientes y en la distintas etapas de la enfermedad. Al comienzo predomina la inflamación articular mientras que en la fase crónica es más prominente la destrucción articular y las com plicaciones sistémicas. (8)

El tratamiento consiste en una serie de medidas generales relacionadas con el estilo de vida, fundamentalmente con el reposo y el ejercicio, junto con una terapia farmacológica en la que se emplea una amplia gama de medicamentos. Además, en algunas situaciones se recurre a la cirugía para reducir el dolor, ampliar la movilidad o corregir una deformidad esquelética. (7)

ARTRITIS REUMATOIDE

La Artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria, crónica, degenerativa, de carácter sistémico cuya etiología es multifactorial y afecta principalmente las membranas sinoviales de las articulaciones diartrodiales lo que ocasiona dolor e inflamación y puede conducir a una discapacidad severa. (1)

La prevalencia es alrededor del 1,0% en la población general, y es más frecuente en mujeres que en hombres en relación 2-3:1, dando un cambio importante en la calidad de vida de las personas. La incidencia en mujeres ocurre entre los 40 y los 60 años de edad. (10)

Se caracteriza por la intervención de factores genéticos, ambientales, étnicos, geográficos y nutricionales que interaccionan y llevan al desarrollo de una reacción autoinmunitaria. Estudios en familiares demostraron que dentro de la familia existe un alto grado de predisposición hacía la autoinmunidad. (9)

CLASIFICACION

Más recientemente Simmental y Huber (1994) diferencian tres tipos básicos de artritis reumatoide en una base funcional, que dependen de un punto de vista principalmente quirúrgico. El tipo I es el subtipo anquilosante, de tipo II es la artritis reumatoide con artrosis secundaria y, finalmente, de tipo III, que es la artritis reumatoide con desintegración. (11)

FACTORES DE RIESGO

Factores genéticos

Se estima que aproximadamente el 50-60% del riesgo de presentar artritis reumatoide es de origen genético. (6)

Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de presentar la enfermedad en familiares de primer grado de un paciente afecto de artritis reumatoide es 1,5 veces más alto que el de la población general.

La tasa de concordancia es notablemente mayor entre gemelos monocigóticos comparada con gemelos dicigóticos (12-15% frente a 3,5% respectivamente), lo que confirma un papel importante de los genes además de las fundamentales influencias ambientales entre hermanos genéticamente iguales. (7)

El factor de riesgo genético más potente en la artritis reumatoide proviene de ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, estando asociada la enfermedad fundamentalmente con ciertos alelos del HLA-DR4 (70% frente al 30% del grupo control), DR14 y algunas cadenas beta DR1. (11)

Los pacientes con artritis reumatoide presentan en exceso una secuencia de aminoácidos, en concreto glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina en la tercera región hipervariable de las cadenas beta HLA-DR en los residuos, llamado el epítopo compartido. La presencia del epítopo compartido se asocia a un incremento de la susceptibilidad a la artritis reumatoide y a una mayor gravedad de la enfermedad. Aunque este hallazgo se ha observado en múltiples poblaciones, no es aplicable a otros grupos como los afroamericanos. Algunos autores sugieren que el epítopo compartido podría ser más un marcador de la presencia de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados que un factor de riesgo por sí mismo.

Los polimorfismos de otros genes también pueden contribuir a un incremento del riesgo de artritis reumatoide, mencionándose a variantes de la proteína tirosina fosfatasa intracelular N22 (PTPN22) y su alelo funcional R620W, que regulan la actividad de los linfocitos T, así como polimorfismos de los genes que regulan las diversas citocinas, como polimorfismos del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, o del STAT4 que codifica un factor de transcripción que transmite señales inducidas por varias citocinas.

Factores de riesgo no genéticos

Factores relacionados con el género: como ya se ha mencionado las mujeres tienen de dos a tres veces más probabilidades de desarrollar una artritis reumatoide que los hombres, quizás debido en parte al efecto estimulador de los estrógenos sobre el sistema inmune. Los estrógenos inhiben la función celular de los linfocitos T inhibidores y aumentan la función celular de los linfocitos T colaboradores o facilitadores. El riesgo de artritis reumatoide está aumentado en las nulíparas - mujeres que no han tenido hijos y, por otra parte, el embarazo se asocia con frecuencia a remisión de la enfermedad, aunque los brotes en el postparto son habituales. Los varones con artritis reumatoide tienen niveles más bajos de testosterona que aquellos sin la enfermedad, observándose hipogonadismo en una mayor proporción de pacientes que de controles 32% en varones con artritis reumatoide, frente al 7% en los controles. (12)

Tabaquismo: De los factores ambientales que contribuyen a la aparición de la enfermedad el mejor definido es el tabaquismo. Fumar cigarrillos es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de artritis reumatoide, en particular en los individuos con el epítopo compartido, en los que multiplica la susceptibilidad entre 20 y 40 veces. **Infecciones:** Se ha pensado que las infecciones pudieran ser un factor desencadenante o iniciador de la artritis reumatoide, pero ningún agente individual se ha demostrado que sea responsable de la enfermedad. Se han descrito varios mecanismos celulares por los que los agentes infecciosos podrían activar o amplificar la inflamación, como por ejemplo mediante los receptores de tipo Toll, el inflamasoma y las respuestas a superantígenos y proteínas de choque térmico, que por un mecanismo de mimetismo molecular o reactividad cruzada podrían inducir

la respuesta inmune. Entre las bacterias se han involucrado principalmente a Proteus mirabilis, diversas especies de Mycoplasmas, Porphyromona gingivalis el principal agente etiológico de la enfermedad periodontal y bacterias intestinales como especies de Bacteroides y Prevotella copri. Los estudios evaluando a virus como posibles factores etiológicos de la artritis reumatoide han sido más productivos que los estudios similares con bacterias, habiéndose encontrado antígenos del virus de la rubeola y de adenovirus en la membrana sinovial de pacientes con artritis reumatoide Los virus más estudiados han sido el virus de Epstein-Barr, herpes virus, retrovirus y parvovirus B19. Los pacientes con artritis reumatoide tienen una respuesta inmune anormal al virus de Epstein-Barr y unos niveles más altos de anticuerpos frente a este virus.

Autoanticuerpos: Desde el descubrimiento del factor reumatoide en 1940, muchos investigadores han asociado a este autoanticuerpo con la fisiopatología de la artritis reumatoide. Aunque es claro que la presencia de factor reumatoide sola no causa la enfermedad, no hay duda de que los pacientes con títulos altos tienen mayor probabilidad de enfermedad extraarticular que los pacientes seronegativos. El factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados pueden estar presentes en la sangre antes del desarrollo de la artritis y pueden ser vistos como un posible factor de riesgo para el desarrollo posterior de la enfermedad. La combinación de estos autoanticuerpos con marcadores genéticos como el epítopo compartido o el PTPN22 incrementan notablemente el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros factores de riesgo: La exposición al polvo de sílice, al amianto y los trabajos eléctricos y en la madera parecen aumentar el riesgo de artritis reumatoide. El consumo moderado de alcohol podría reducir el riesgo. Algunos estudios han observado que la suplementación con vitamina D podría disminuir el riesgo, pero otros estudios no lo confirman, lo mismo que el papel de los anticonceptivos orales que es equívoco.

PATOGENIA

En una articulación normal, la membrana sinovial está formada por tejido conectivo escasamente celular con algunos adipocitos, fibroblastos y capilares aislados;

ocasionalmente se detectan algunas células mononucleares infiltrantes, incluyendo macrófagos y linfocitos, pero en número muy escaso. (12)

Recubriendo la parte interna de esta membrana, y en contacto con el líquido sinovial, se encuentra la capa borde ante de sinoviocitos, que forman una estructura avascular de una o dos células de profundidad sin membrana basal que las separe del resto de la sinovial. Existen dos tipos de sinoviocitos: los tipo A, con características de células macrofágicas (abundantes lisosomas, Golgi prominente, escaso retículo endoplásmico rugoso, expresión de marcadores macrofágicos como receptores Fc, HLA DR y CD14); y los tipo B, con características de células fibroblásticas (abundante retículo endoplásmico rugoso, nucléolos marcados y múltiples, morfología bipolar y ausencia demarcadores macrofágicos).

La sinovial reumatoide presenta una estructura radicalmente distinta. En primer lugar destaca su incremento en volumen con respecto a la sinovial normal, debido al edema y a la proliferación de tejido que forma abundantes pliegues y vellosidades. Presenta un color rojo (comparado con el tono grisáceo de la sinovial normal) debido a la abundante vascularización. (14)

Histológicamente la sinovial reumatoide destaca por la hiperplasia de sinoviocitos, la neovascularización y el abundante infiltrado de células inflamatorias. Su aspecto varía en función de su cronicidad. En estadios iniciales predomina el edema intersticial y la proliferación vascular, siendo la infiltración leucocitaria y la hiperplasia sinovial menos marcadas. Al cronificarse se modifican estas características.

Se hace más marcada la hiperplasia de sinoviocitos, que pueden llegar a formar más de diez capas; esto se debe probablemente a la proliferación de sinoviocitos in situ, más que a reclutamiento de nuevas células dentro de la membrana. El infiltrado inflamatorio aumenta de forma espectacular con predominio de células mononucleares, incluyendo linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos. Los linfocitos se organizan con frecuencia en forma de seudofolículos, similares a los que se observan en las placas de Peyer de la mucosa intestinal o en los mismos nódulos linfoides. Otras veces adoptan una forma de infiltrado difuso sin una clara estructura.

En raras ocasiones, sobre todo en AR de larga evolución, la membrana sinovial presenta una intensa reacción fibrosa, con proliferación de fibroblastos y escaso infiltrado inflamatorio.

Las células T forman del 30% al 50% del total de células sinoviales. Existe un claro predominio de linfocitos CD4+. La mayoría de estas células CD4+ expresan marcadores de memoria (CD45RO).

Muchas de ellas expresan marcadores de activación como HLA-DR, VLA-1 o CD69. Los linfocitos B y células plasmáticas constituyen una pequeña fracción de las células sinoviales (1%-5%), pero de gran importancia funcional por su contribución a la producción de autoanticuerpos como factor reumatoide. Las células B de la sinovial reumatoide expresan con frecuencia CD5, molécula de superficie asociada a la producción de autoanticuerpos. Los macrófagos sinoviales (incluyendo los sinoviocitos tipo A) suponen alrededor del 20% de las células de la membrana sinovial reumatoide. Estas células expresan en su gran mayoría moléculas de activación como HLA-DR6. Otras células presentes en el infiltrado inflamatorio reumatoide incluyen células dendríticas (potentes presentadoras de antígeno, con gran cantidad de HLA-DQ), células natural killer (NK) y células cebadas.

Artritis reumatoide como enfermedad autoinmune

Hay suficiente evidencia para considerar esta enfermedad como un proceso autoinmune en el que una respuesta inmunológica dirigida predominantemente frente a la membrana sinovial da lugar a una reacción inflamatoria que se perpetúa y provoca la destrucción secundaria del cartílago y hueso articulares. (13)

Los autoanticuerpos, dirigidos frente a la porción Fc de la molécula de inmunoglobulina G (IgG) humana, están presentes en el 75%-80% estos pacientes. Otros muchos autoanticuerpos están presentes en el suero de paciente, incluyendo anticuerpos antinucleares, antiepitelio queratinizado, antifactor perinuclear. La membrana sinovial reumatoide es también rica en múltiples anticuerpos con especificidades para diversos autoantígenos como colágeno tipo II, proteínas de estrés térmico o proteoglicanos. (16)

El linfocito T es extremadamente abundante en el infiltrado inflamatorio sinovial; además expresa determinados marcadores de activación y diferenciación, y se detecta reactividad de linfocitos T frente a determinados antígenos articulares como colágeno tipo II o proteínas de estrés como HSP65. Todo esto demuestra la existencia de una importante actividad autoinmune. Sin embargo, existe controversia en el sentido de si se trata de un acontecimiento primario en la aparición de la enfermedad o es una consecuencia de la actividad inflamatoria y destrucción tisular, que daría lugar a la aparición de neoantígenos los cuales inducirían una respuesta inmune complementaria al propio proceso reumatoide. (12)

Esquema patogénico de la artritis reumatoide

Se produce en un sujeto portador de una determinada carga genética antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, que le confiere susceptibilidad para que una respuesta inmune frente a un antígeno desconocido quizá infeccioso inicialmente desencadene un cuadro inflamatorio sinovial que se perpetúa y en última instancia da lugar a la destrucción parcial del cartílago y otras estructuras articulares. Aunque permanecen sin aclarar múltiples elementos de este esquema los antígenos implicados, algunos de los genes de susceptibilidad, las razones por las que la respuesta inflamatoria se perpetúa y se localiza en las articulaciones, existen datos para señalar algunos mecanismos que probablemente son importantes en este proceso. (14)

La interacción entre una célula presentadora de antígeno y un linfocito T es probablemente un elemento clave en el inicio y la perpetuación de la sinovitis. Es posible que los antígenos que inician la enfermedad no sean los mismos que la perpetúan, pero parece difícil poder explicar la cronificación del proceso sin la acción de las células T. Entre ellas, los CD4+ desempeñan probablemente una acción clave por diferentes motivos, entre los que cabe citar: el papel esencial que este subtipo de linfocitos tiene en la presentación de antígeno y la conocida susceptibilidad para desarrollar AR que confieren algunos antígenos de clase II del CMH, dado que el CD4 es el receptor de estas moléculas en células T. (12)

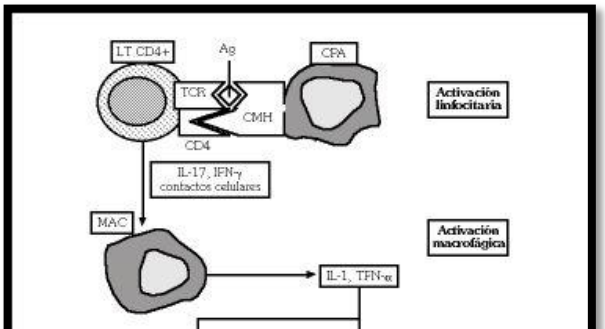


Gráfico 1. Esquema patogénico de la artritis reumatoide

A consecuencia de la activación de linfocitos T que ocurriría tras el reconocimiento antigénico correspondiente, se produciría la activación de otras células, fundamentalmente macrófagos sinoviales, los cuales secretarían diversos mediadores solubles, fundamentalmente citoquinas entre las que es probable que desempeñen un papel hegemónico el factor de necrosis tumoral y la interleuquina (IL)-1. El mecanismo a través del cual los linfocitos T inducen la activación de otras células es objeto de debate. Citoquinas como el interferón gamma, la IL-15, la IL-17 y contactos célula-célula pueden ser importantes. (17)

El TNF y la IL 1así secretadas van a ser dos mediadores clave en la inflamación crónica y destrucción cartilaginosa que consecuentemente se produce, gracias a su acción inductora de proliferación y síntesis de metaloproteasas por los sinoviocitos y a la capacidad de participar en el reclutamiento de leucocitos en la sinovial, en virtud de su efecto estimulador de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y la síntesis de citoquinas quimiotácticas denominadas quimioquinas. Además, la IL-1 y el TNF son potentes inductoras de otras citoquinas presentes en la sinovial reumatoide, como la IL-6, el factor estimulador de colonias granulocítico – macrofágicas (GM-CSF), factores de crecimiento mesenquimales como el TGF-β, FGF o el PDGF, quimioquinas. De este modo, a la acción directa de la IL-1 y el TNF sobre los sinoviocitos se une su efecto amplificador de la respuesta inflamatoria y destrucción articular debida a su efecto inductor de otras citoquinas. De gran interés resulta el hecho de que a su vez, algunas de estas citoquinas, como el GM-CSF, son capaces de inducir la síntesis de IL-1 y TNF, con lo que se pueden establecer mecanismos de retroalimentación basados en la síntesis de citoquinas que pueden

contribuir a la perpetuación del proceso inflamatorio en ausencia de la acción persistente de células T. (15)

Es importante señalar que con toda probabilidad existe un orden jerárquico entre estos mecanismos. A la cabeza estarían los antígenos o factores genéticos de susceptibilidad implicados en la aparición de la AR. En segundo lugar estarían las interacciones entre las CPA y células T que perpetúan la respuesta autoinmune. En tercer lugar, podemos considerar las citoquinas con papel central en la respuesta inflamatoria, el TNF y la IL-1, producidas a consecuencia de la activación de células macrofágicas. Por último, se encontrarían los mecanismos efectores de destrucción articular y reclutamiento celular. Cuanto más arriba en esta jerarquía actuáramos desde un punto de vista terapéutico, tendríamos mayor resposibilidades teóricas de inducción de remisiones duraderas, mientras que los tratamientos sobre niveles más bajos podrían tener más rapidez de actuación pero requerirían de su administración continuada alno actuar sobre los «motores» de la enfermedad. También es preciso señalar que este supuesto orden jerárquico no implica un orden cronológico paralelo, sino que con toda probabilidad en cualquier fase de la enfermedad existe solapamiento entre estos diferentes mecanismos patogénicos. (13)

Activación linfocitaria

Argumentos a favor de la implicación directa de estas células incluyen la abundancia de linfocitos T en la membrana sinovial reumatoide, la acumulación selectiva en la articulación de subtipos específicos de estas células que expresan determinados marcadores de activación y diferenciación, la asociación de la AR con determinados alelos de antígenos de clase II del CMH o el conocido papel clave que tienen las células Ten modelos animales de artritis. Sin embargo, se pueden emplear igualmente argumentos que cuestionen este papel de la célula T, como son: el fracaso de los múltiples intentos de identificar algún antígeno responsable de la AR, la escasez de citoquinas derivadas de células T en contraste con la abundancia de citoquinas de origen macrofágico y fibroblástico, o el hecho de que la erosión del cartílago y hueso articulares no siempre correlaciona con la inflamación y puede ocurrir de forma independiente a la regulación por linfocitos T. (15)

Otros dos aspectos importantes en el análisis del papel patogénico de las células T en la AR son la posible mejoría de la enfermedad con tratamientos dirigidos específicamente frente a la célula T, y la presencia o no de poblaciones de células T oligoclonales en la sinovial reumatoide, que indirectamente demuestren la existencia de reconocimiento de antígenos no identificados hasta ahora. A pesar de que los primeros estudios abiertos en pacientes con AR utilizando estrategias para inhibir o deplecionar las células T ofrecieron datos de eficacia esperanzadores, los posteriores esfuerzos dirigidos en este sentido han dado resultados muy pobres. (16)

Sin embargo, se siguen desarrollando nuevas aproximaciones terapéuticas para la AR basadas en la inhibición selectiva de células T o la interacción entre la célula T y la CPA que podrán arrojar nueva luz sobre este aspecto en el futuro. Numerosos trabajos han tratado de abordar la cuestión de si los linfocitos presentes en la sinovial reumatoide tienen un patrón oligoclonal, lo que sugeriría que están reaccionando frente a un único o pequeño grupo de antígenos y reforzaría su importancia patogénica. Estudios analizando la presencia restringida de algunos subtipos de receptor de célula T (TCR) mediante el análisis de las regiones variables de la cadena han aportado resultados muy contradictorios. (18)

Mientras algunos autores describen una mayor frecuencia de algunas familias de TCR como las Vβ3, Vβ14 o Vβ17, otros encuentran resultados opuestos. Tomados globalmente estos estudios no han permitido sugerir la existencia de clones de linfocitos T antígeno-específicos en la sinovial reumatoide que dirijan la patogenia de la artritis. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la frecuencia de estos clones en lesiones derivadas de un antígeno concreto puede ser menor del 1% de las células que infiltran dicha lesión, por lo que estos datos tampoco excluyen la posibilidad de que respuestas clonales T, antígeno-específicas, tengan un papel crítico en la perpetuación de la enfermedad.

En vista de la ausencia de resultados que identifiquen los antígenos responsables de la AR se han propuesto hipótesis patogénicas alternativas que expliquen esta aparente contradicción. Algunos autores han sugerido que las propias CPA, concretamente células dendríticas, podrían actuar como el evento iniciador de la enfermedad.

Estímulos no específicos como infecciones, reacciones alérgicas o traumatismos menores podrían inducir la diferenciación progresiva de células dendríticas, y quizá otras CPA como macrófagos o células B. Eventualmente estas células presentarían antígenos autólogos a células T, quizá moléculas del CMH inicialmente y componentes tisulares alterados por la propia inflamación, como colágeno o proteínas de estrés, posteriormente. En este escenario no es necesaria la acción inicial de células T para inducir la diferenciación de las células dendríticas.

Activación macrofágica

Existen pocas dudas de que los macrófagos desempeñan un importante papel patogénico en la AR. La gran abundancia de citoquinas de origen macrofágico presentes en la sinovial reumatoide y el marcado efecto terapéutico de su inhibición en pacientes con AR así lo avalan. La IL-1 y el TNF son dos citoquinas esenciales en las acciones macrofágicas en la AR. Ambas comparten gran cantidad de efectos biológicos, a pesar de no estar relacionadas estructuralmente y actuar a través de diferentes receptores celulares.

Numerosos estudios han constatado la producción en exceso de IL-1 y TNF en la sinovial reumatoide, fundamentalmente por células macrofágicas. Ambos mediadores son tremendamente pleiotrópicos, ejerciendo acciones sobre una gran variedad de células. Inducen proliferación de sinoviocitos contribuyendo a la hiperplasia de la capa bordeante sinovial. Contribuyen de manera decisiva a la degradación de matriz extracelular, destrucción cartilaginosa y resorción ósea a través del estímulo sobre la producción de PGE2 y metaloproteasas por los sinoviocitos, así como mediante la activación de osteoclastos y la inhibición de la síntesis de colágeno tipo II y proteoglicanos porcondrocitos. Tienen también un efecto reclutador de leucocitos dentro de la sinovial en virtud de su acción quimiotáctica sobre polimorfonucleares y de su capacidad de inducir la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 sobre células endoteliales, monocitos y sinoviocitos. Además, ambas citoquinas actúan como verdaderas hormonas, pasando al torrente sanguíneo y produciendo manifestaciones sistémicas como fiebre, astenia, leucocitosis y síntesis de proteínas de fase aguda, en virtud de sus acciones sobre hipotálamo, médula ósea o hepatocitos. Estas citoquinas poseen

además una acción jerárquica dominante dentro de la denominada red de citoquinas, de manera que ejercen otras acciones a través de su capacidad para inducirla síntesis de muchas otras citoquinas como, GM-CSF, M-CSF, IL-6, quimioquinas, IL-17, o las propias IL-1 y TNF. De ahí que estas citoquinas, junto con sus efectos directos sobre múltiples células, sean capaces de ejercer una acción amplificadora de la respuesta inflamatoria.

Además de estas acciones in vitro, estas citoquinas tienen un potente efecto artritogénico en animales de experimentación. Un hecho interesante reside en que varios estudios realizados en modelos experimentales de artritis sugieren que la acción de la IL-1 puede ser más importante en la destrucción osteocartilaginosa articular, mientras que el TNF es un mediador con un papel preponderante en las manifestaciones inflamatorias. (19)

Sin embargo, la extrapolación de este hecho a la AR humana es discutible, sobre todo a la luz de la experiencia reciente con algunas terapias anti-TNF en pacientes con AR, que parecen tener un efecto beneficioso sobre la degradación articular, además de sobre las manifestaciones inflamatorias.

Aunque la importancia de los macrófagos sinoviales en la patogenia de la AR es indudable, resulta mucho menos claro cuáles son los mecanismos a través de los cuales se produce la activación macrofágica. Según la idea predominante, el estímulo fundamental procedería de la célula T, bien sea por factores solubles o a través de contactos directos célula-célula. Sin embargo, la escasez de citoquinas derivadas de linfocitos T, como IL-2, IL-4 o interferón ha puesto en duda esta posibilidad. Datos más recientes sugieren que otras citoquinas, como la IL-15 o la IL-17, pueden desempeñar un papel en este proceso.

Además, contactos directos entre células T y macrófagos a través de moléculas de superficie como CD69, LFA-1/ICAM-1 oVLA-4/VCAM-1 pueden también contribuir a la activación macrofágica. No obstante, existe también la posibilidad de que los macrófagos sinoviales se activen también a través de mecanismos T-independientes, como citoquinas procedentes de otras células de la vecindad (como

GM-CSF), contactos intercelulares o productos generados en la propia respuesta inflamatoria, como inmunocomplejos o endotoxinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se manifiesta por dolor, tumefacción y disminución de la movilidad. El dolor varía desde una ligera molestia a la movilización hasta un dolor intenso, persistente en reposo, que se exacerba con la presión y el movimiento. La tumefacción articular se desarrolla a expensas de la formación capsulo sinovial que está engrosada, edematosa y, a menudo, tensa por la presencia del líquido intraarticular. Su consistencia es blanda y puede sobrepasar ligeramente los límites anatómicos de la cápsula articular. En la rodilla y, en menor grado, en otras articulaciones se detecta la presencia de líquido sinovial. Hay aumento de calor local. La disminución de la movilidad se debe en parte al dolor y en parte a la tensión intraarticular. (20)

La rigidez articular después de la inactividad es un síntoma muy frecuente. En la mano es casi constante y se utiliza como criterio diagnóstico. Se nota al levantarse por la mañana (rigidez matutina) y desaparece al cabo de cierto tiempo, casi siempre cuando el enfermo empieza a utilizar las manos para sus actividades habituales.

Las muñecas se afectan en casi todos los casos. También es casi constante la participación de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales delas manos, metatarsofalángicas y rodillas. Le siguen, en orden de frecuencia, los tobillos, los hombros, los codos, la columna cervical, las caderas y las temporomaxilares. En realidad, todas las articulaciones del organismo pueden estar involucradas en la enfermedad. Un carácter fundamental de la artritis es la tendencia a la simetría.

La destrucción del cartílago y del hueso subcondral provoca deformación articular y, como consecuencia, se pierde la alineación normal entre los huesos que forman la articulación. La deformación articular puede ser muy aparatosa cuando se produce una resorción importante de los extremos óseos. (19)

El deterioro de las estructuras ligamentosas facilita la inestabilidad articular.

La debilidad y la atrofia muscular son manifestaciones habituales. Es constante en las fases avanzadas, aunque puede verse también en fases relativamente precoces. La musculatura atrófica es, en principio, la contigua a las articulaciones afectas, pero en las poliartritis intensas y de larga evolución la atrofia muscular es generalizada.

Una forma especial de artritis reumatoide es la denominada arthritis robustus. Se da en hombres de complexión atlética y que generalmente realizan trabajos pesados. Clínicamente se caracteriza por gran tumefacción articular, escaso dolor y nódulos subcutáneos voluminosos. (1)

DIAGNOSTICO

Entre los elementos clínicos mencionados para el diagnóstico de AR, hay algunos que pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Así, se estima que la duración de los síntomas tiene un valor predictor positivo. Cuando estos síntomas duran 6 ó más semanas, discrimina entre artritis autolimitada y persistente con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 52%.

Un elemento central para la sospecha de AR es la duración de la rigidez matinal. (2)

Anamnesis y examen físico

Es un elemento clave para la sospecha de AR en pacientes que consultan por dolor. Visser y colaboradores han publicado criterios para estimar la probabilidad de que los pacientes con artritis de reciente comienzo desarrollen una enfermedad autolimitada, persistente no erosiva, o persistente destructiva. (4)

Estos criterios se basan en 7 variables:

1. duración de los síntomas en la primera visita

2. rigidez matutina mayor o igual a 30 minuto

3. artritis de 3 ó más articulaciones

4. dolor a la compresión lateral de las articulaciones Metatarsofalángicas

5. presencia de FR

6. presencia de anticuerpos anti-CCP

Elemento clínico	Sensibilidad %	Especificidad %
Artritis en 3 ó más grupos articulares	63	73
Artritis de las articulaciones de las manos	76	56
Dolor a la compresión de MCFs	48	84
Artritis simétrica	65	63
Dolor a la compresión de articulaciones MTFs	40	84
Nódulos subcutáneos	2	99

Gráfico 2. Utilidad diagnóstica de diferentes elementos del examen clínico

Existen criterios de clasificación de la AR, que han mostrado buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos de AR en fases avanzadas, como los criterios de clasificación de la ACR de 1987. Sin embargo, aunque estos criterios fueron bien aceptados como un punto de partida para la definición de la enfermedad, y para intentar discriminar pacientes con AR establecida de aquellos que padecían otra enfermedad reumática, no son válidos para identificar pacientes que podrían beneficiarse de una intervención precoz y eficaz. Por este motivo se han desarrollado los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010 (12).

Criterios de clasificación de la EULAR / ACR de 2010 El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) han desarrollado nuevos criterios de clasificación con la finalidad de que faciliten el estudio de pacientes en estadios precoces de la enfermedad.

Para su desarrollo, se estudió la contribución de distintas variables clínicas y de laboratorio, y el peso relativo de cada una, como predictores del inicio de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en pacientes con artritis indiferenciada precoz. La decisión del médico de iniciar tratamiento con FARMEs se usó como indicador de que el paciente tenía riesgo de desarrollar artritis erosiva y/o persistente. Se emplearon datos de 3115 pacientes de cohortes de artritis de reciente

comienzo. En una segunda fase un panel de expertos aportó casos reales de pacientes con artritis indiferenciada precoz con cualquier grado de probabilidad de desarrollar AR, y se identificaron los dominios y categorías importantes en la determinación de la probabilidad de desarrollar AR. (17)

La importancia relativa o peso de estas variables se determinó mediante un programa informático. Se calculó un índice individual de la probabilidad de desarrollar AR de 0 a 100. En una tercera fase, el grupo de trabajo integró los hallazgos de las dos fases previas, perfeccionó el sistema y determinó el punto de corte óptimo para la clasificación de AR definida (12). Dos años después de su publicación, los criterios ACR 2010 / EULAR fueron ampliamente probados en la comunidad. Son sensibles para detectar los casos de AR entre distintas poblaciones objetivo (13).

	Puntuación
Población objetivo ¿Quién debe hacerse la prueba? Pacientes que: 1. tienen al menos una articulación con sinovitis clínica definitiva (inflamación)* 2. con sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad+	
Criterios de clasificación para la AR. Algoritmo basado en puntuación: sumar la puntuación de las categorías A-D: una puntuación de ≥ 6/10 es necesaria para la clasificación de un paciente con AR definitiva ‖	
A. Compromiso articular §	
1 articulación grande ¶	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)#	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
> 10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)**	5
B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)++	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR débil positivo o ACPA débil positivo	2
FR fuerte positivo o ACPA fuerte positivo	3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación)‖‖	
PCR Normal y VHS normal	0
PCR anormal o VHS anormal	1
D. Duración de los síntomas§§	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Gráfico 3. Criterios de clasificación 2010 del American Collage of Reumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para Artritis reumatoide.

Evaluación inicial de paciente con diagnóstico reciente de AR

Evaluación del daño articular

El curso o evolución de la AR es variable, pero la gran mayoría tienen un curso progresivo con destrucción de las articulaciones comprometidas. En los dos primeros años de evolución de la enfermedad se produce un daño articular severo e irreversible (10). Por ello, la evaluación del daño articular es un elemento de importancia en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad.

El daño o destrucción articular puede ser evaluada: clínicamente: por reducción en el rango de movilidad articular, inestabilidad articular, mal alineamiento, subluxación, crujido secundario a pérdida de cartílago articular o radiológicamente: osteopenia yuxtaarticular, pérdida del espacio articular, erosiones, desarrollo de subluxaciones (20).

IMÁGENES

Se sugiere el uso de la radiografía simple como indicador pronóstico y el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Así como también sugiere el uso del análisis del líquido sinovial, incluyendo el recuento celular, fórmula leucocitaria, sensibilidad química múltiple y depósito de cristales (20). Las pruebas recomendadas son útiles para aumentar la certeza diagnóstica, para la exclusión de otras formas de artritis, la predicción de pacientes con probabilidad de progresar a enfermedad erosiva, y el seguimiento de la progresión de la enfermedad. (10)

Evaluación del Dolor

En lo que respecta a la evaluación del dolor, se recomienda que sea evaluado por el propio enfermo. Se recomienda su medición con una escala visual análoga (EVA). Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor.

Exámenes solicitados en evaluación inicial:

VHS y PCR

Factor reumatoídeo (FR)

Anticuerpo anti Péptido Citrulinado Cíclico (anti CCP)

Anticuerpos Antinucleares (ANA)

Hemograma

Glicemia

Creatinina

Exámenes de función hepática (AST, ALT, fosfatasas alcalinas, GGT), orina completa. La evaluación de la función renal y hepática es necesaria ya que muchos fármacos antirreumáticos pueden tener toxicidad renal o hepática y pueden estar contraindicados si hay deterioro de estos órganos.

Análisis de líquido sinovial ante duda diagnóstica. (10)

En la evaluación general del paciente se recomienda:

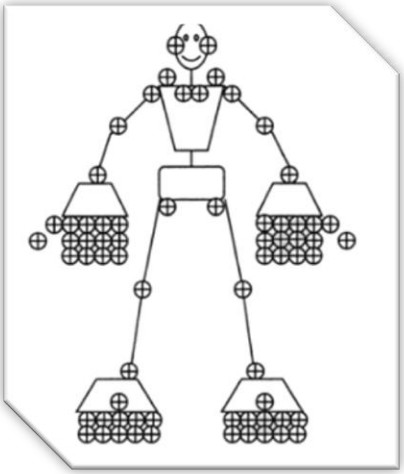
Investigar posibles enfermedades asociadas o concomitantes. Factores psicosociales que pudieran dificultar o impedir el adecuado tratamiento, Establecer y explicar al paciente los objetivos terapéuticos a corto y mediano plazo, Proponer un plan de manejo general, incluyendo aspectos educativos, de apoyo psicológico, tratamiento no farmacológico, farmacológico y derivaciones, según corresponda a las necesidades del paciente. (13)

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

El DAS28 (siglas de su nombre en inglés, Disease Activity Score).

DAS28 Esta escala fue desarrollada con el objetivo de medir la actividad de la enfermedad en pacientes con AR diagnosticada. A lo largo del tiempo, ha sido validada en múltiples estudios clínicos en combinación con los criterios de respuesta a tratamiento propuestos por EULAR (32).

Este score mide dolor e inflamación en 28 articulaciones, entre los cuales incluye hombros, codos, muñecas, articulaciones metacarpofalángicas,



interfalángicas proximal y rodillas.

Gráfico 4. Representación esquemática para señalar articulaciones inflamadas y dolorosas.

Para poder aplicar el DAS28, es necesario contar los siguientes 4 elementos:

1) El número de articulaciones con dolor de las 28 articulaciones medidas

2) El número de las articulaciones con inflamación de las 28 articulaciones medidas

3) La velocidad de eritrosedimentación o VSH del paciente

4) La valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100 mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud. (15)

Fórmula: En la cual el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones más 0,70 por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación más 0,014 por la valoración global del paciente. (11)

Luego de la aplicación de la formula, el DAS28 resulta en un número entre 0 a 10, lo que indica la actividad actual de la enfermedad. Según los últimos ensayos internacionales, actualmente se acepta que un DAS28 >5.1 significa una alta actividad de AR, mientras que un DAS28 < 3.2 indica una baja actividad de la enfermedad.

La remisión de la AR se define como DAS28 < a 2.6. SDAI (Simplified Disease Activity Index) El SDAI, es un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva.

La ventaja de esta escala es que no necesita ninguna fórmula matemática compleja para su determinación. Se calcula mediante la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad de pacientes y médicos (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl. La inclusión de la PCR en vez de la VHS es debido a que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y esta menos influido por otras variables como la anemia o el factor reumatoide.(12)

Fórmula: SDAI = NAD28 + NAT28 + EGP + EGM + PCR (mg/dl)

En la que el SDAI (índice simplificado de actividad) es igual a la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (ambas del recuento de 28 articulaciones) más la valoración global del paciente, la del médico y el valor de la proteína C-reactiva en mg/dl. Actualmente, se habla de remisión de la enfermedad con un score menor o igual a 3,3, actividad baja con un score menor a 11, actividad moderada entre 11 a 26 y actividad alta mayor o igual a 26.

TRATAMIENTO

La meta terapéutica debiera ser la remisión de la enfermedad y si ello no es posible, intentar el mínimo grado de inflamación posible (13).

Para el logro de estos objetivos terapéuticos se requiere el uso coordinado y juicioso de diferentes opciones terapéuticas, tanto farmacológicas, como no farmacológicas. Objetivos de tratamiento (14):

- Disminuir dolor
- Controlar la inflamación articular
- Mejorar la movilidad articular
- Evitar la pérdida de la capacidad funcional
- Evitar la progresión radiológica

- Mejorar la calidad de vida
- Incurrir en un mínimo de efectos adversos Prevenir y controlar la comorbilidad Reducir la mortalidad.

Actualmente disponemos de siete agentes biológicos para la AR: tres contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), la proteína de fusión con el receptor soluble etanercept (ETN) y dos anticuerpos monoclonales, infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), un inhibidor de la interleucina (IL) 1 anakinra , un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B rituximab (RTX), una proteína de fusión moduladora de la activación de células T abatacept (ABA) y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 tocilizumab (TCZ). (17)

Los tres anti-TNF, anakinra y TCZ tienen la indicación en España de uso como primer biológico en pacientes con fracaso de FAME, mientras que RTX y ABA están aprobados para pacientes tras fracaso de anti-TNF.

En estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente MTX, los tres anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiológica.

Por lo tanto, cuando se administren anti-TNF, la combinación con MTX es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que en el paciente se de toxicidad o intolerancia a dicho fármaco.

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico específico contra el CD20, molécula expresada selectivamente en la superficie de las células B; este fármaco produce una depleción selectiva y prolongada de este tipo de linfocitos. Este agente se ha demostrado eficaz tanto en pacientes con fracaso a FAME como en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF. En este sentido, de momento RTX es el único biológico con impacto demostrado en el daño estructural en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF. Recientemente se ha demostrado que, en pacientes con AR de inicio, el RTX en combinación con MTX es superior al MTX en monoterapia.

No obstante, dicha indicación no está aprobada en Europa.

ABA es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a una IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80 e interfiere así´ con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T.

Analgésicos

Los analgésicos en la AR sólo deben utilizarse como complemento de los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINE) y la terapia FARMEs. Hay evidencia de que tanto el paracetamol y la codeína son eficaces para reducir el dolor en RA. Sin embargo, estos ensayos se llevaron a cabo hace más de 25 años, se realizaron en un número pequeño de pacientes y un corto periodo de duración (15).

Glucocorticoides

Prednisona 2.5-10 mg/24h.

Metilprednisolona 125 mg EV/24h x 3 días o 125mg IM por una sola vez. Se podría usar sólo cuando hay actividad de enfermedad severa indicado a nivel hospitalario (15).

Corticoide local intrarticular (Triamcinolona), valorando cada caso toda vez que se necesite disminuir rápidamente el proceso inflamatorio de una articulación. Es útil dentro del esquema de "control estricto" de la actividad de enfermedad.

Los corticoides orales son efectivos para el manejo del dolor y la inflamación articular, e inhiben la progresión radiológica. Deben ser usados en la menor dosis posible (idealmente < o igual 10 mg) por el menor tiempo posible. No deben ser usados como monoterapia. Su uso requiere una confirmación previa del diagnóstico. Todo paciente que reciba corticoides debe tener profilaxis de osteoporosis inducida por esteroides con calcio y vitamina D (12).

Drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad (DARMEs) no biológicos

Se definen como tales aquellos fármacos que son capaces de prevenir o al menos reducir el daño articular producido por la enfermedad, y de esa manera preservar al máximo la articulación y la función articular. Los pacientes con AR deben ser tratados con DARMEs. El medicamento específico (o combinación de DARMEs) a usar dependerá de las características que tenga la enfermedad en el paciente individual. Considerando la eficacia, seguridad y costos, en la mayoría de los casos

el metotrexato es la primera droga de elección. Todo paciente con diagnóstico de AR o que tenga una artritis indiferenciada persistente deben recibir DARMEs tan pronto como sea posible. Se debe tener en cuenta la toxicidad relativa a cada medicamento para su monitorización respectiva y para decidir cuál DARME usar en un determinado paciente:

Metotrexato: (MTX)

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con DARMEs. En dosis inicial de 7,5-10 mg, aumentando la dosis en 5mg cada 2-4 semanas, según respuesta y tolerancia hasta 25 mg c/ semana de preferencia administrada en un sólo día en dosis única o fraccionada, oral o parenteral. La vía parenteral (subcutánea, endovenosa, intramuscular) se usa en caso de intolerancia oral, o falta de eficacia a la medicación oral. Por esta vía puede usarse dosis de hasta 25 mg semanales. Su efecto empieza entre 6 a 10 semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de los efectos adversos del MTX se asocian a su actividad antifolatos, pero los efectos adversos serios son poco frecuentes (12). Los potenciales problemas hepáticos y hematológicos justifican el chequeo de laboratorio regular para su detección precoz y minimizar riesgo de efectos adversos (EA) serios. Como una forma de prevenir efectos adversos importantes por el MTX, se recomienda que todos los pacientes tratados reciban suplementación con ácido fólico 1 mg/día (11).

Sulfasalazina:(SSZ) Su dosis es de 40 mg/kg/peso c/24h ó 2 a 3 gr c/24h. En caso de terapia combinada la dosis mínima puede ser de 1gm/d. La SSZ tiene un beneficio clínica y estadísticamente significativo. No se conoce con claridad su posible efecto sobre la calidad de vida y la progresión radiológica, pero parecieran ser modestos. Puede ser usado como monoterapia o en terapia combinada (13).

Antimaláricos: Se usan **Hidroxicloroquina:(HCQ)** 400 mg c/24h de inicio y luego disminuir a 200 mg c/24h. Requiere evaluación oftalmológica cada 12 meses para campimetría y fondo de ojo. La magnitud de la eficacia de los antimaláricos es moderada, sin embargo sus pocos EA la hacen una opción terapéutica valiosa. Usualmente es usado en forma combinada.

Leflunomida (LEF) La dosis es de 20mg/d. Se ha demostrado su beneficio clínico, hubo evidencias de menor daño radiológico a los 6 y 12 meses de tratamiento. Los eventos adversos más importantes fueron síntomas GI, elevación de las pruebas hepáticas, alopecia e infecciones. Está recomendada y aprobada por la FDA. Opcionalmente se puede usar dosis de carga de 100mg/día por los 3 primeros días.

Azatioprina: Se considera en general que tiene más riesgos asociados que otras opciones de tratamiento por lo que en general se le usa solo en casos de AR severa. Dosis de 2 a 3 mg kg/peso c/24h.

Ciclosporina A: Se usa en dosis de 2.5 a 5 mg kg/peso c/24h. Usado principalmente para compromiso ocular, pero también usado para el componente articular.

D-Penicilamina: Se inicia 1er mes 250 mg c/24h, luego el 2do mes 500 mg c/24h. Valorar respuesta y tolerancia y se puede incrementar hasta 750 mg c/24h

Ciclofosfamida: En dosis de 2 a 3 mg kg/peso c/24h. Usado principalmente para compromiso extra articular. Puede ser aplicado también por vía EV a manera de pulsos. Su eficacia puede ser similar a los antimaláricos o SSZ, pero menos efectiva que MTX. Considerando su mayor tasa de EA hace que su relación beneficio/riesgos sea limitada y por tanto su uso excepcional, fundamentalmente en manifestaciones extra-articulares severas (18).

Drogas antireumáticas modificadoras de enfermedad (DARMEs) biológicos.

Los siguientes agentes biológicos recomendados son: etanercept, infliximab, rituximab (16). Los cuales pueden ser usados en enfermedad moderada a severa con factores de mal pronóstico y/o falla a dos DARME no biológico (con DAS28 >3.2 con al menos seis articulaciones tumefactas y dolorosas por más de 6 meses). La decisión del uso de un agente biológico dependerá de su inclusión en el Petitorio Farmacológico y estará determinada por la decisión del médico. Esta decisión tendrá en cuenta las recomendaciones actualizadas de las Guías NICE (National Institute for Clinical Excelence) del Reino Unido (19). Los pacientes con buena respuesta a un determinado agente biológico podrán continuar con el mismo medicamento biológico si el médico tratante lo considera necesario. Los DARME no biológicos a ser usados en forma combinada con los DARME biológicos son: metotrexate, sulfasalazina y leflunomida. a) Inhibidores de la actividad del Factor de Necrosis Tumoral Alfa

(Anti TNF) Se recomienda usarlos asociados a MTX (siempre que éste no esté contraindicado) y su prescripción debe ser exclusiva de médicos reumatólogos. Debe considerarse el uso de profilaxis contra tuberculosis (isoniazida), de acuerdo a las guías de manejo de infección tuberculosa latente. En caso de falla a un anti-TNF (DAS28 ≥ 3.2, disminución menor de 1.2 puntos en el DAS28), o desarrollo de un evento adverso se podrá cambiar a otro agente biológico (16). Para definir falla al tratamiento, el paciente debe haber recibido por lo menos 12 semanas de medicación. Infliximab. Este fármaco es un anticuerpo quimérico (mezcla murino/humano), que se une a las formas solubles y de transmembrana del TNF alfa, lo que impide que este último se una a sus receptores. La dosis habitual recomendada es de 3 mg/Kg al inicio del tratamiento, semana 2 y 6, continuando luego con infusiones cada 8 semanas (12). La dosis habitual recomendada es 25mg subcutáneo dos veces por semana o 50mg/semana b) Rituximab. Se usa en dosis de 500mg-1000mg en los días 1 y 15 por vía endovenosa, siguiendo un protocolo para su infusión, con premedicación con dexametasona o metilprednisolona, paracetamol y clorfeniramina. Una a dos aplicaciones anuales de acuerdo a tiempo de recaída. Ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con AR refractaria al tratamiento con MTX + Anti-TNFs, o por intolerancia o contraindicación de estos (17). En caso de contraindicación para uso de anti-TNFs puede ser uno de los agentes biológicos a ser usado. Rituximab debe usarse asociado a metotrexato. Si el paciente no puede recibir metotrexate se recomienda el uso de otro agente biológico (19).

Tratamiento combinado

En pacientes con uno o más criterios de mal pronóstico:

- Factor reumatoide a títulos altos.
- Manifestaciones sistémicas
- Cambios articulares anatómicos precoces.
- Compromiso de articulaciones que soportan peso.
- Antígeno de histocompatibilidad o epítope compartido positivo.
- Recuento articular alto

Anti CCP a títulos altos Esquemas recomendados:

- MTX +SSZ+PDN 1mg/Kg (COBRA)
- MTX +SSZ+HCQ
- MTX + Ciclosporina A
- MTX + Leflunomida
- LEF + SSZ
- MTX + Anti -TNF (infliximab ó etanercept).
- MTX + Rituximab

En los esquemas de terapia combinada las dosis usadas para cada medicamento pueden ser menores que los esquemas de monoterapia. Las estrategias de combinación pueden ser "subiendo la escalera" (agregar secuencialmente un DMARD), "bajando la escalera" (terapia combinada de inicio, con retiro progresivo de un DMARD) o paralelo indefinido (terapia combinada de inicio en forma continua), quedando a elección del médico tratante, de acuerdo a los factores de mal pronóstico, a la severidad de enfermedad y las preferencias del paciente (14).

COMPLICACIONES ARTICULARES

La osteoporosis consiste en una disminución de la densidad ósea, lo que hace a los huesos más frágiles y propensos a las fracturas. (12)

La pérdida de densidad ósea constituye, hasta cierto punto, un proceso natural del envejecimiento, pero en la osteoporosis este proceso se inicia antes de lo normal y es mucho más acusado.

En la población general, la osteoporosis es más frecuente en las mujeres (especialmente a partir de la menopausia), en personas con antecedentes familiares del trastorno, en los individuos con bajo peso corporal, en quienes siguen una dieta pobre en calcio (escasa en lácteos y derivados), en los fumadores y en los adictos a bebidas alcohólicas. (15)

Pero en la AR, además de las circunstancias mencionadas, la osteoporosis es propiciada por la propia actividad de la enfermedad, por la inmovilidad o escasa actividad física y, muy en particular, por el tratamiento con corticoides (la osteoporosis constituye uno de los efectos adversos principales de este tipo de medicamentos).

Por todo ello, la mayoría de las personas con AR de larga evolución tienen un gran riesgo de desarrollar osteoporosis, sobre todo si siguen un tratamiento con corticoides. La osteoporosis evoluciona de forma asintomática hasta que se produce la fractura de algún hueso o el aplastamiento de una vértebra, lo que, en una persona con AR, comporta una limitación adicional a su autonomía y empeora aún más la calidad de vida. (16)

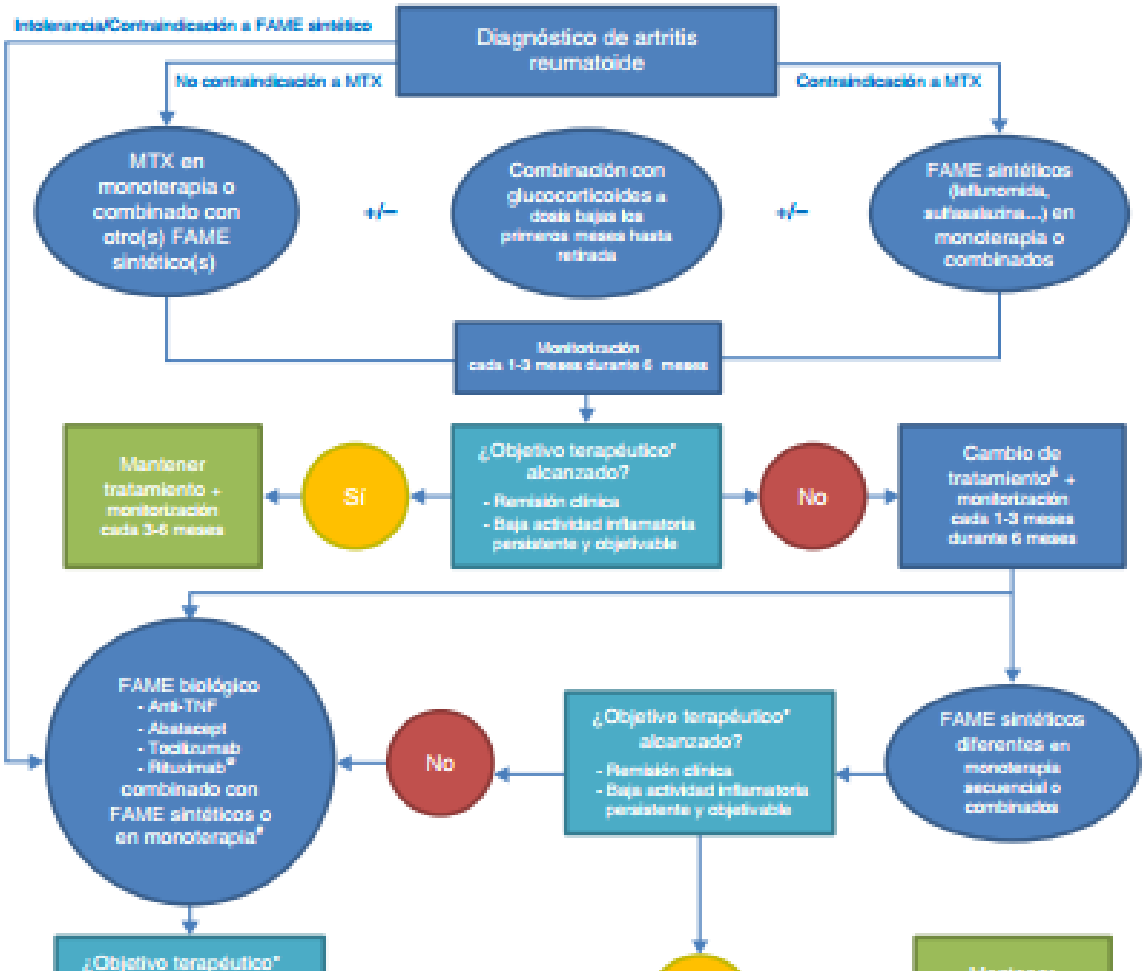


Gráfico 5. Algoritmo terapéutico de artritis reumatoide

I. TEMA

“COMPLICACIONES ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Valorar la calidad del manejo clínico de las complicaciones articulares producida por Artritis Reumatoide.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar sobre alternativas terapéuticas que existen para detener la progresión de las complicaciones articulares en pacientes con Artritis Reumatoide.

- Investigar sobre los factores que predispusieron al desarrollo temprano de complicaciones articulares en esta paciente.

- Evaluar el manejo terapéutico de la paciente que presenta complicaciones articulares como consecuencia de padecer Artritis Reumatoide.

III. RECOPILACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN

- La información necesaria para el análisis de este caso clínico se obtuvo gracias a la historia clínica disponible en el Hospital Básico IESS Latacunga la misma que fue revisada cautelosamente; se pudo obtener la mayoría de información fue obtenida de la base datos en emergencia, evoluciones, epicrisis, seguimientos en otras casas de salud y de igual manera protocolos registrado en la historia clínica de esta casa de salud; donde paciente se encontraba hospitalizada.

- Se recabó datos importantes como factores de riesgo para el análisis del caso, en la hoja de emergencia y la de anamnesis, de igual forma en las hojas de interconsulta y en la de evoluciones – prescripciones que detallan de manera cronológica la evolución y manejo del paciente.

- Los estudios de laboratorio se obtuvo gracias a que los mismos se encontraban en la Historia Clínica, otros exámenes realizados particularmente se obtuvo por cortesía del paciente.

- La información no disponible en la historia clínica se logró mediante la entrevista directamente a la paciente, las cuales permitieron esclarecer ciertas dudas.

- La información científica fue obtenida de Artículos de revisión actualizados, guías, protocolos de manejo clínico, libros y revistas científicas también fue de utilidad.

IV. DESARROLLO

4.1. DESCRIPCIÓN CRONOLÓGICA DETALLADA DEL CASO

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Paciente NN de 61 años, femenina, mestiza, Casada, nacida y residente en Latacunga, Jubilada, instrucción superior, católica, grupo sanguíneo B RH + , lateralidad diestra.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

Clínicos: Artritis Reumatoide diagnosticada hace 3 años en tratamiento con varios esquemas (metotrexate, cloroquina, corticoides, anti-inflamatorios, AINES, analgésicos, biológicos (tocilizumab)

Quirúrgicos: Histerectomía hace 9 años.

Traumáticos: Fractura de tibia y peroné derecho con tratamiento conservador hace aproximadamente 1 año

Alergias: Ninguno

Transfusiones: No refiere.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES

- **Paternos:** No refiere
- **Maternos:** Artritis reumatoide más HTA fallece

HÁBITOS

- **Alimentación:** 3 veces al día
- **Micción:** 2 veces al día
- **Defecación:** 1 vez al día
- **Tabaco:** No refiere
- **Alcohol:** No refiere
- **Drogas:** No refiere
- **Sueño:** 11 horas
- **Medicación Habitual:** terapia biológica con Tocilizumab hace 2 años, actualmente es tratada Etanercept semanal, Metrotexate 25mg subcutáneo cada semana, Ácido Fólico 1 mg cada día, Aines por razones necesarias.

ANTECEDENTES GINECOBSTETRICOS

Menarquia: 15 años

Pubarquía: 16 años

Telarquía: 16 años

Menopausia: 50 años

Mamografía: hace 1 año

Métodos anticonceptivos: ninguno

PAP test: hace 2 años

G: 5 **A:** 0 **P:** 3 **C:** 2 **HV:** 5 **HM:** 0

ANTECEDENTES SOCIOECONÓMICOS

Paciente quien vive en casa propia, de dos pisos, construcción de cemento, consta de 4 dormitorios, sala, comedor y cocina, baño, viven 3 personas (esposo, hija) casa cuenta con servicios básicos, no existe hacinamiento.

Sus ingresos económicos buenos cubren sus necesidades económicas.

- Mantienen buenas relaciones intrafamiliares.

FUENTE DE INFORMACIÓN: Directa, paciente colaboradora, tranquila y muy atenta.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente diagnosticada con artritis reumatoide hace 3 años, refractaria al manejo convencional e intolerante al metrotexate, presenta dolor poliarticular de gran intensidad 10/10 según la escala de EVA localizado en dedos de las manos, muñecas, codos, rodillas, pies, que se acompaña de hinchazón, rigidez matinal de 5 horas, disminución de la fuerza en miembros superiores e inferiores y hace 1 mes refiere que presenta dolor de gran intensidad localizado en columna lumbar, rodillas y codos por lo que acude a esta casa de salud donde es valorada.

Al examen físico:

Signos vitales

Tensión Arterial: 110/80

Frecuencia Cardiaca: 75lpm

Frecuencia Respiratoria: 18rpm

Temperatura: 36,5°C

Saturación de Oxigeno: 91%

Paciente consciente, orientada, afebril, álgica

Cabeza: dolorosa a la rotación lateral en región cervical

Columna lumbar: dolorosa a la palpación en L1 – S1, Lasegue positivo derecho.

Extremidades superiores:

Manos: se evidencia dedos con deformidad de boutunniere. Desvío cubital y atrofia de músculos interóseos. Dolor a la presión a nivel de la articulación del carpo

Codos: limitación de extensión del codo bilateral a 10°.

Hombros: limitación de la rotación interna y externa bilateral, crepitaciones. Movimientos activos y pasivos limitados

Cadera: limitación de la rotación interna y externa de la articulación coxofemoral

Extremidades inferiores:

Rodillas: dolorosas a la flexión a 80 grados, crepitaciones. Signo de la tecla

Exámenes complementarios

BIOMETRÍA HEMÁTICA	17/01/2015
Hematocrito	45.6
Hemoglobina	14.8
Leucocitos	11.60
Monocitos	9.7
Eosinofilos	0.9
Linfocitos	21.8
Neutrófilos	66.3
Basófilos	1.3
Glóbulos rojos	5.54
MCV	82
MCH	26.7

MCHC	32.4
MPV	8.0
Plaquetas	347
QUÍMICA SANGUÍNEA	
Glucosa	102.30
Nitrógeno ureico (BUN)	58.6
Creatinina	0.86
Urea	45.9
AST (SGOT)	28
ALT (SGPT)	30
Proteínas totales	8.5
Albumina	4.87
PCR cuantitativo ultrasensible	+++
Látex	118.4
Sedimentación	15

La paciente lleva un control por Consulta Externa por el servicio de Reumatología. Con las siguientes evoluciones:

04/11/2014

Paciente acude a control por presentar diagnóstico de AR, al momento refiere poliartralgias que compromete el esqueleto axial y periférico. Rigidez matinal menor a 30 minutos, no hinchazón cardiopulmonar normal, dolor a la presión a nivel de la articulación del carpo y metacarpofalángicas bilateral, codo limitación en los movimientos de flexión y extensión bilateral, dolor en la columna cervical con limitación para los movimientos de rotación.

Plan:

1. Metotrexate 7,5 miligramos vía oral cada semana
2. Prednisona 10mg cada día por siete días
3. Diclofenaco 75 miligramos intramuscular cada doce horas

4. Control en un mes con exámenes de laboratorio

Paciente que no acude al control en la fecha señalada, asistiendo dos meses después a la cita para el seguimiento de su enfermedad.

20/01/2015

Paciente acude a control por reactivación de la sintomatología, además trae resultados de laboratorio, evidenciándose alteración en los valores de transaminasas, por lo que se decide suspender Metotrexate vía oral, iniciando terapia biológica con Tocilizumab.

Se realiza valoración por medio de CDAI, obteniendo puntaje de 48 puntos

Paciente con Artritis Reumatoide establecida en alta actividad (CDAI 48) + transaminitis, en tratamiento irregular e intolerancia al manejo convencional, por lo que se decide iniciar tratamiento con terapia biológica con Tocilizumab.

Plan:

1.- Ingreso a Terapia Biológica

2.- Dieta General

3.- Monitoreo Cardiaco Permanente

NAD= 20	EVAP=10
NAI= 10	VEM=8

4.- Ketorolaco 60 Mg Diluido En 100 cc Solución Salina IV STAT

5.- Tocilizumab 480 Mg Diluido En 100 cc De Solución Salina pasar en Bomba de Infusión en una hora

6.- Hidrocortisona 500 Mg IV STAT

7.- Prednisona 10 Mg VO QD

16/03/2015

APP: Artritis reumatoide tratada con corticoides + biológicos

APQX: Histerectomía hace 9 años

MC: Dolor e impotencia funcional en pierna derecha

Paciente refiere que hace aproximadamente 3 horas mientras caminaba en superficie plana pisa en genovalgo por lo que presenta dolor intenso e impotencia funcional más dificultad para la deambulación por lo que llaman a ecu 911 y es traída a esta casa de salud.

Extremidades: Miembro superior fuerza tono y movilidad conservada deformidad de articulaciones interfalángicas

Miembro Inferior: derecho dolor intenso a la palpación ligero edema se palpa deformidad a nivel de epífisis distal de pierna neurovascular conservado impotencia funcional.

Rx de pierna se evidencia fractura multifragmentaria de tibia y peroné derecho

IDG. Fractura segmentaria de tercio distal multifragmentaria no desplazada no angulada + fractura segmentaria de tercio medio del peroné + fractura de peroné supracondilea

Rp.

1. Ingreso a traumatología
2. Dieta general
3. Control de signos vitales + neurovascular y anotar
4. Solución salina 0.9% 1000cc IV QD
5. Tramadol 100mg iv diluido en 100cc de ss 0.9% pasar lento c12h
6. Ketorolaco 60mg iv c8h

7. Enoxaparina 40 SC QD

8. Metoclopramida 10mg IV PRN

9. Colocación de valva de yeso posterior STAT

10. Prednisona 20mg VO QD

11. Tratamiento conservador de fractura

12. Novedades

20/04/2015

Paciente que acude para continuar con terapia biológica en esta casa de salud. Al momento no existe la medicación en el Hospital, por lo que se decide su tranferencia al Hospital de Riobamba

04/07/2016

Acude a control con RNM: se observa listesis de C5-C6 con deshidratación de discos intervertebrales

Dg: Espondiloartrosis + Retrolistesis C5-C6

Además presenta Radiografía evidenciadose Artrosis de rodillas especialmente en la izquierda

Se planifica prótesis de rodilla cementada y se tramita transferencia a unidad de mayor complejidad para resolución Quirúrgica. (HCAM)

06/07/2016

Paciente con Artritis Reumatoide establecida, al momento refiere que sus dolores articulares han disminuido considerablemente. Acude para recibir terapia biológica.

Al examen físico:

Cardiopulmonar normal

Ligero dolor a la presión en las articulaciones de los codos, hombros, rodillas

Se realiza valoración de CDAI obteniéndose un puntaje de 8 (actividad de la enfermedad baja)

NAD=4	EVAP=2
NAI=8	VEM=2

Plan:

1) Etanercept 50mg cada semana
2) Ácido Fólico 1mg cada día
3) MTX 25mg SC cada semana

4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

4.2.1. RIESGO BIOLÓGICO

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Desde hace más de 30 años que se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la AR2 que contribuye en un 50-60% al desarrollo de la enfermedad.

En varios estudios se ha observado la presencia de una concordancia de la enfermedad en familiares de primer grado de entre 2 y 4% y en gemelos monozigotos de entre el 12 y 15%. Así, aquellas personas con un familiar de primer

grado con AR pueden tener de 2 a 10 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general.

Inicialmente se comprobó una asociación de la AR con el HLADRB1*04 y algunos de sus alelos (*0401, *0404, *0405 o *0408) y posteriormente con otros alelos HLADRB como *0101, *0102 o *010. Hoy en día se sabe que todos estos alelos codifican para una misma secuencia de aminoácidos de la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula HLA, una región que es fundamental en el proceso de reconocimiento antigénico y conocida como epitopo reumatoide (ER) o epítopo compartido (EC).

La presencia de estos alelos no solo incrementa el riesgo de padecer AR, especialmente seropositiva (Factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos frente a proteínas/péptidos citrulinados (ACPA) positivos) sino que en numerosos estudios su presencia se ha asociado con interacciones con factores medioambientales como el tabaco6-10, así como también a un peor pronóstico, con un mayor grado de destrucción articular y presencia de manifestaciones extra-articulares11-13. Este peor pronóstico es especialmente evidente cuando el ER se incluye dentro de los alelos HLA-DRB1*04, especialmente con el alelo *0401. Pero el HLA-DRB1 explica aproximadamente un tercio del componente genético de la AR14,15, por lo que ha sido y es intensa la búsqueda de otros genes no-HLA asociados a la AR. En estudios de asociación de genes candidato se han identificado muchos otros polimorfismos genéticos que también contribuyen al desarrollo de la AR aunque en menor medida que el ER. Entre ellos destaca como segundo mayor gen de susceptibilidad para el desarrollo de AR el PTPN22 (variante funcional de la proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22), que duplica el riesgo de AR seropositiva en heterozigotas y lo cuadriplica en homozigota.

Otros genes de susceptibilidad de AR en poblaciones de ascendencia europea son el STAT4, un factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune que interviene en la señalización de vías que promueven la diferenciación de linfocitos T CD4 a Th1 y Th17, los cuales están involucrados en la patogenia de la AR y el TRAF1/C520,21. La reciente disponibilidad de estudios de genoma completo (GWASs) ha permitido conocer numerosos locus de susceptibilidad para AR, más de

20, cuya contribución a la variación genética, en conjunto sería aproximadamente del 5%20.

4.2.2. MEDIO AMBIENTE

Al entrevistar al paciente sobre ciertos factores que hayan sido inicialmente causantes de su enfermedad no refiere, menciona que la alimentación era adecuada, pero no refiere haber presentado una enfermedad previa para desencadenar esta patología.

Paciente nunca estuvo expuesto en ambientes contaminantes, físicos o químicos como posibles factores de riesgo ambiental.

4.2.3. ESTILOS DE VIDA- SOCIAL

La paciente es femenino 61 años, con un estilo de vida adecuado, cuyos hábitos son los siguientes: alimentación 3 veces al día sin ninguna novedad, micción 2 veces al día, defecación 1 vez al día, sueño 11 horas diarias; no consumía alcohol, tabaco ni drogas.

Paciente con buenas relaciones interpersonales y familiares.

4.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD

4.3.1. OPORTUNIDAD EN LA SOLICITUD DE LA CONSULTA

Paciente diagnosticada con artritis reumatoide hace 3 años, refractaria al manejo convencional e intolerante al metrotexate, presenta dolor poliarticular de gran intensidad 10/10 según la escala de EVA localizado en dedos de las manos, muñecas, codos, rodillas, pies, que se acompaña de hinchazón, rigidez matinal de 5 horas, disminución de la fuerza en miembros superiores e inferiores y hace 1 mes refiere que presenta dolor de gran intensidad localizado en columna lumbar, rodillas y codos por lo que acude a esta casa de salud donde es valorada.

Al examen físico:

Signos vitales

Tensión Arterial: 110/80

Frecuencia Cardiaca: 75lpm

Frecuencia Respiratoria: 18rpm

Temperatura: 36,5°C

Saturación de Oxigeno: 91%

Paciente consciente, orientada, afebril, álgica

Cabeza: dolorosa a la rotación lateral en región cervical

Columna lumbar: dolorosa a la palpación en L1 – S1, Lasegue positivo derecho.

Extremidades superiores:

Manos: se evidencia dedos en cuello de cisne y deformidad de boutunniere. Desvío cubital y atrofia de músculos interóseos. Dolor a la presión a nivel de la articulación del carpo

Codos: limitación de extensión del codo bilateral a 10°.

Hombros: limitación de la rotación interna y externa bilateral, crepitaciones. Movimientos activos y pasivos limitados

Cadera: limitación de la rotación interna y externa de la articulación coxofemoral

Extremidades inferiores:

Rodillas: dolorosas a la flexión a 80 grados, crepitaciones. Signo de la tecla

Es una paciente de alto riesgo debido a la enfermedad de base que presenta como es artritis reumatoide grave y con alta actividad de la misma, ya que pese al tratamiento que la paciente recibe, ha llevado a comprometer complicaciones al sistema articular provocando deformidades e incapacidades que afectan han afectado a su calidad de vida

Paciente que acude irregularmente al manejo convencional y con intolerancia al metotrexate.

4.3.2. ACCESO:

Paciente vive en la ciudad de Latacunga existiendo cerca de su domicilio casas de salud pero acude al Hospital Básico IESS Latacunga que demográficamente se encontraba accesible ya que la paciente vive en una zona urbana de la misma ciudad.

4.3.3. CARACTERÍSTICAS DE LA ATENCIÓN

- Hospital básico IESS: refiere una inmediata atención.
- Hospital Carlos Andrade Marín: Paciente a su ingreso le realizaron exámenes complementarios donde nos refiere un diagnóstico de su condición, permanece en controles por consulta externa, para realización de prótesis de rodilla.
- Hospital IESS Riobamba: refiere que es remitida a esa casa de salud para recibir terapia biológica.

4.3.4. OPORTUNIDADES EN LA REMISIÓN:

En el caso descrito anteriormente, se inició la atención en el Hospital Básico IESS Latacunga y posteriormente fue referida hacia el Hospital Carlos Andrade Marín donde se es valorada y mantenía controles por consulta externa por la complicaciones que presentaba en el sistema óseo, se le realiza interconsulta a servicio de Traumatología para la colocación de prótesis de rodilla, posteriormente remiten nuevamente al hospital de Latacunga para que continúe con el manejo de la artritis reumatoide.

Debido a la falta de medicación para la realización de terapia biológica en el Hospital Básico IESS de Latacunga es remitida al Hospital de Riobamba para la continuación de su tratamiento. Paciente es enviada nuevamente a IEES Latacunga, ya que nuevamente se dispone de medicación.

4.3.5. TRÁMITES ADMINISTRATIVOS:

Se realizó sin mayor contratiempo remisión hacia el Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital IESS de Riobamba.

4.4. IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS

- Falta de diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que la enfermedad progresó rápidamente afectando de forma grave el sistema articular de la paciente.

- Paciente con Artritis Reumatoide severa con escasa respuesta al tratamiento convencional.

- Paciente que presenta reacciones adversas al tratamiento, por lo que se considera la necesidad de suspenderlo

- Falta de recursos en el establecimiento de salud, para un control y manejo adecuado de este tipo de pacientes y sus compliaciones.

- Paciente que acudía irregularmente a los controles y a recibir su tratamiento.

4.5 CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

OPORTUNIDADES DE MEJORA	ACCIONES DE MEJORA	FECHA CUMPLIMIENTO	RESPONSABLE	FORMA ACOMPAÑAMIENTO

Promover una valoración médica temprana	Fomentar la confianza del médico al paciente mediante las citas oportunas para que busquen una atención inmediata tras presentar alguna sintomatología.	A mediano plazo	Hospital Básico IESS Latacunga	IESS
Disponibilidad de medicamentos	Proponer nuevos fármacos y recursos tecnológicos en las demás casas de salud que permitir la disponibilidad para tratamiento y control de esta patología.	A mediano plazo	Hospital Básico IESS Latacunga	IESS
Mayor información médica	Implementar una única base de datos del paciente tanto a nivel privado como público para mayor alcance de la información del paciente, siempre y	A largo plazo	Hospital Básico IESS Latacunga	IESS

	cuando sea utilizada con fines formativos o terapéuticos.			
Bioseguridad, control de este tipo de patologías y prevención de sus complicaciones durante su evolución.	Brindar charlas sobre los controles periódicos de los niños aún más si presentan caídas, realizar talleres y prácticas sobre la prevención y manejo de complicaciones durante esta patología.	A corto plazo	Hospital Básico IESS Latacunga	Personal de salud

V. PROPUESTA DE TRATAMIENTO ALTERNATIVO

La artritis es una enfermedad de las articulaciones. La biología de las articulaciones los hace objetivos muy difícil para la administración de fármacos de una manera que es específica y selectiva.

Esto es especialmente cierto para los medicamentos proteínicos (“biológicos"). La transferencia de genes es la única tecnología que puede resolver el problema de la entrega de una manera clínicamente razonable.

Hay una gran cantidad de datos preclínicos que confirman que los genes se pueden transferir de manera eficiente a los tejidos dentro de las articulaciones mediante inyección intra-articular utilizando una variedad de diferentes vectores en conjunción con *ex vivo* y *in vivo* estrategias.

El uso de las tecnologías de transferencia de genes apropiados, a largo plazo, la expresión intra-articular de transgenes anti-artríticas a concentraciones terapéuticas puede lograrse. Numerosos estudios confirman que la terapia génica es eficaz en el tratamiento de modelos experimentales de la artritis reumatoide (RA) y la osteoartritis (OA) en el laboratorio.

Un número limitado de ensayos clínicos se han completado, que confirman la seguridad y la viabilidad pero sólo tres protocolos han llegado a la Fase II; por el momento, no hay evidencia inequívoca de eficacia en la enfermedad humana. Sólo dos ensayos clínicos están actualmente en curso, tanto en los estudios de fase II utilizando condrocitos alogénicos que expresan TGF-β 1 para el tratamiento de la OA.

Los estudios de fase I utilizando virus adeno-asociado para ofrecer IL-1Ra en la OA y el IFN-β en la AR están pasando por el proceso de regulación. Es de esperar que los recientes éxitos en el tratamiento de enfermedades mendelianos raros, por terapia génica dará lugar a un desarrollo acelerado de los tratamientos genéticos para enfermedades comunes, no Medelian, como la artritis.

VI. CONCLUSIONES

- Mediante este caso clínico se logró la identificación de las complicaciones de la Artritis Reumatoidea al no llevar un control y tratamiento adecuado por parte de la paciente. Se considera que se debería analizar mediante la escalas,

protocolos de manejo los cual nos ayuda a evitar a largo plazo este tipo de complicaciones, además de explicarle a la paciente todo lo que conlleva el no tener un control adecuado.

- Se ha revisado los tipos de terapéuticas que nos indican varios estudios para evitar la progresión de este tipo de enfermedades iniciando la terapia DMARD usando un sDMARD convencional estrategia (csDMARD) en combinación con glucocorticoides, seguido de la adición de un MBE o otra estrategia csDMARD si el objetivo del tratamiento es no se ha alcanzado dentro de los 6 meses, se utilizaría inhibidores del factor de necrosis tumoral. Si la primera estrategia de MBE falla, cualquier otra MBE puede ser utilizado.
- La intervención quirúrgica se usa típicamente cuando la terapia conservadora es incapaz de limitar la evolución de la enfermedad hacia la inestabilidad de la articulación. La intervención quirúrgica se debe considerar, especialmente cuando la inestabilidad se asocia con dolor incontrolable y pérdida de la función.
- En esta paciente observando que presenta mayores complicaciones el mejor tratamiento terapéutico para mejorar su estilo de vida y el dolor que le aqueja seria quirúrgico y un control más estricto ya que su enfermedad está muy avanzada.

VII. ANEXOS

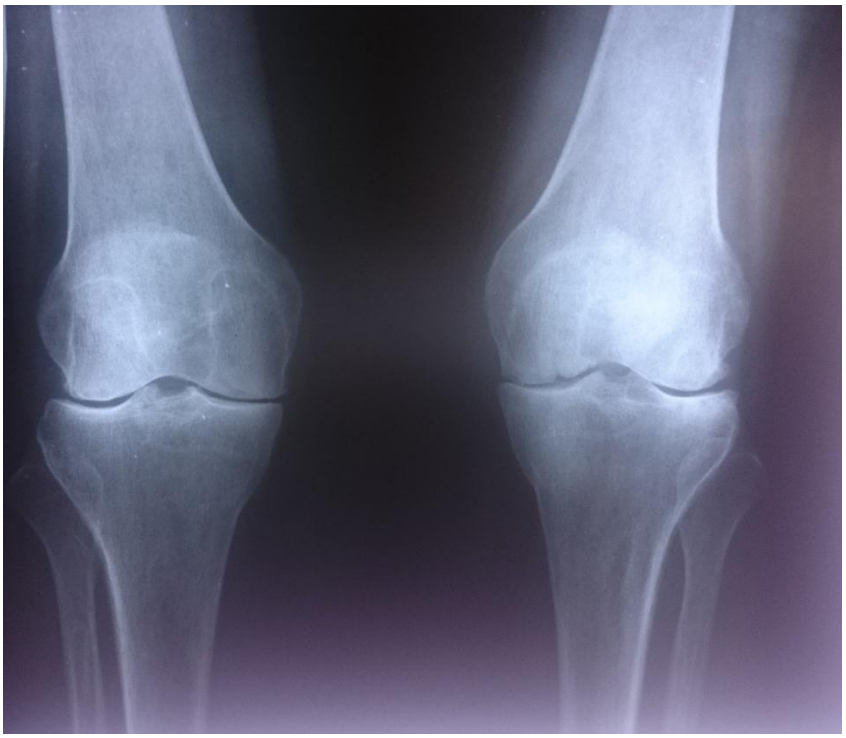


Gráfico 6. Radiografía AP de rodillas, Julio 2014

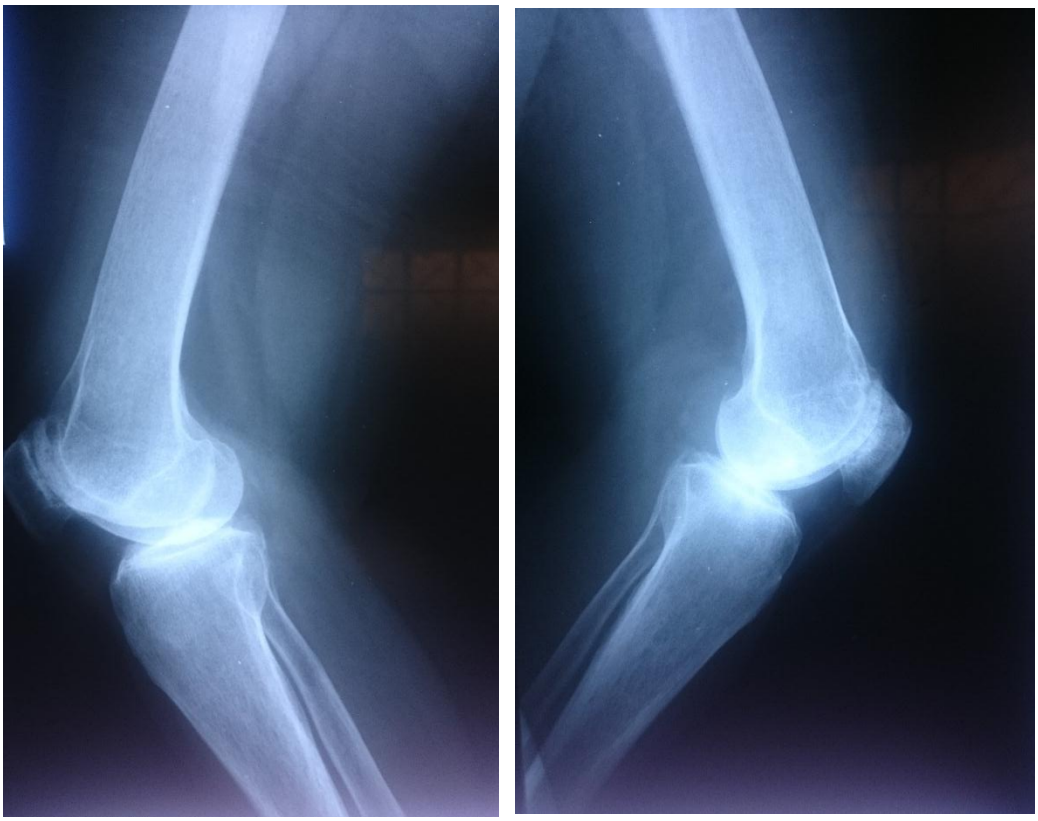


Gráfico 7. Radiografía Lateral de rodillas, Julio 2014

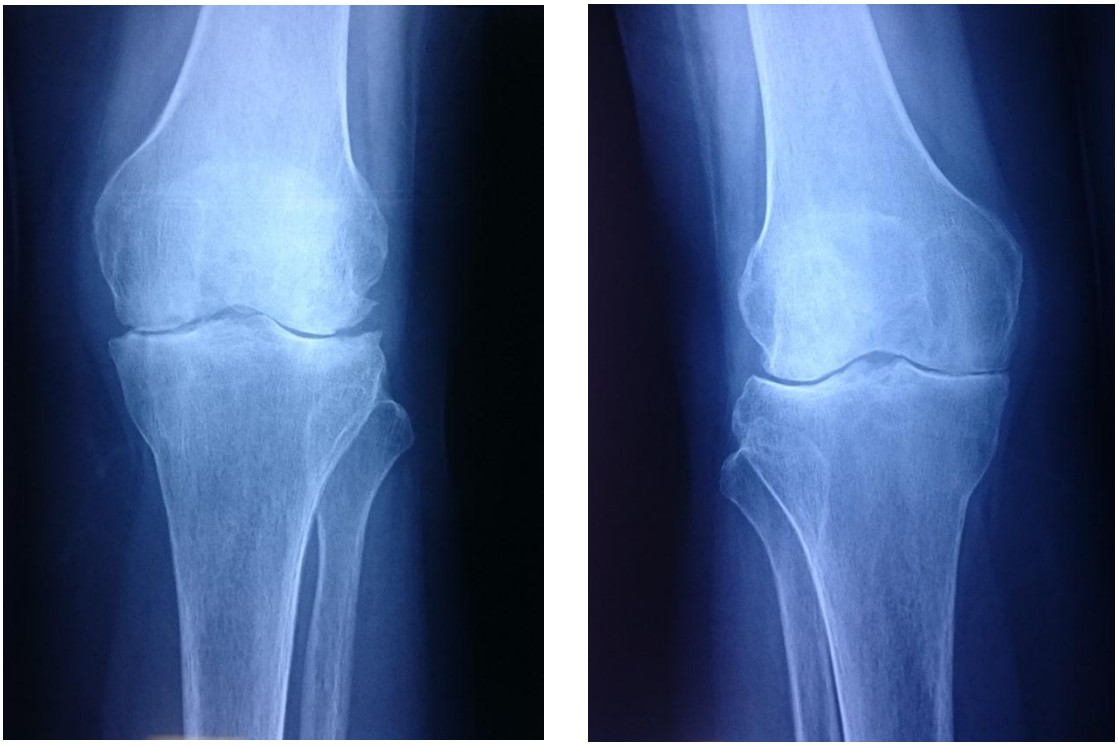


Gráfico 8. Radiografía AP de rodillas, Julio 2016

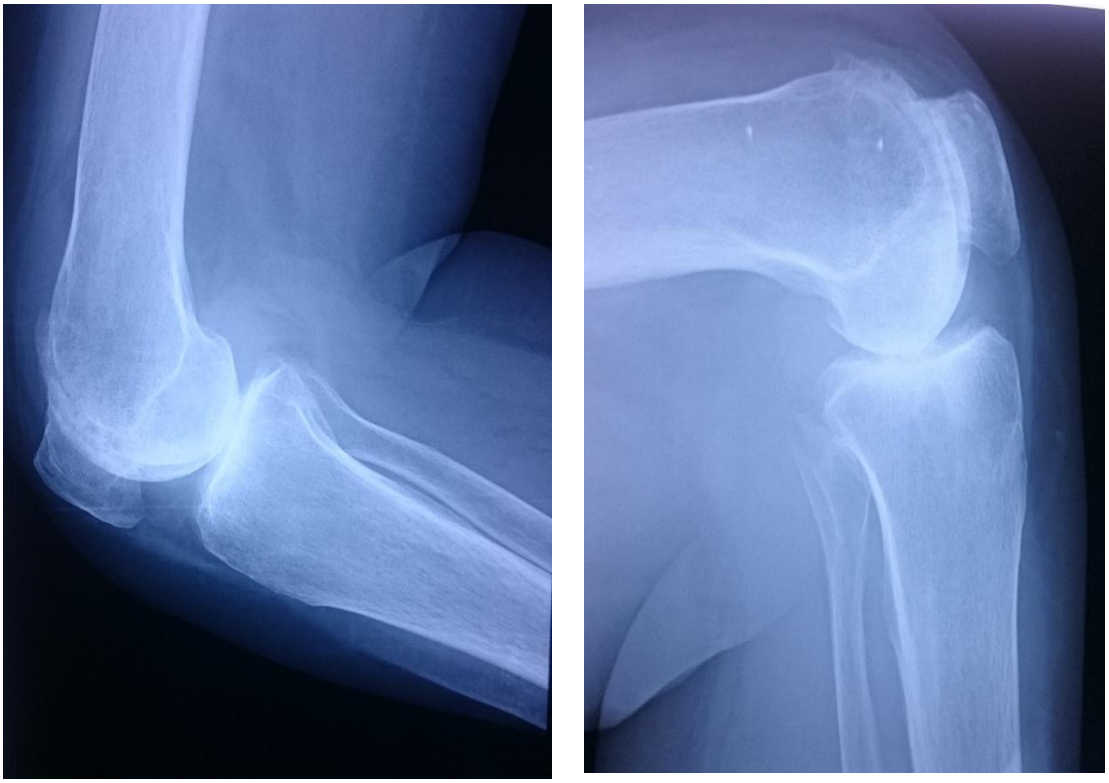


Gráfico 10. Radiografía AP de manos, Julio 2014

Gráfico 11. Radiografía AP de manos, Julio 2016

Gráfico 12. Radiografía lateral de columna vertebral, Abril 2016

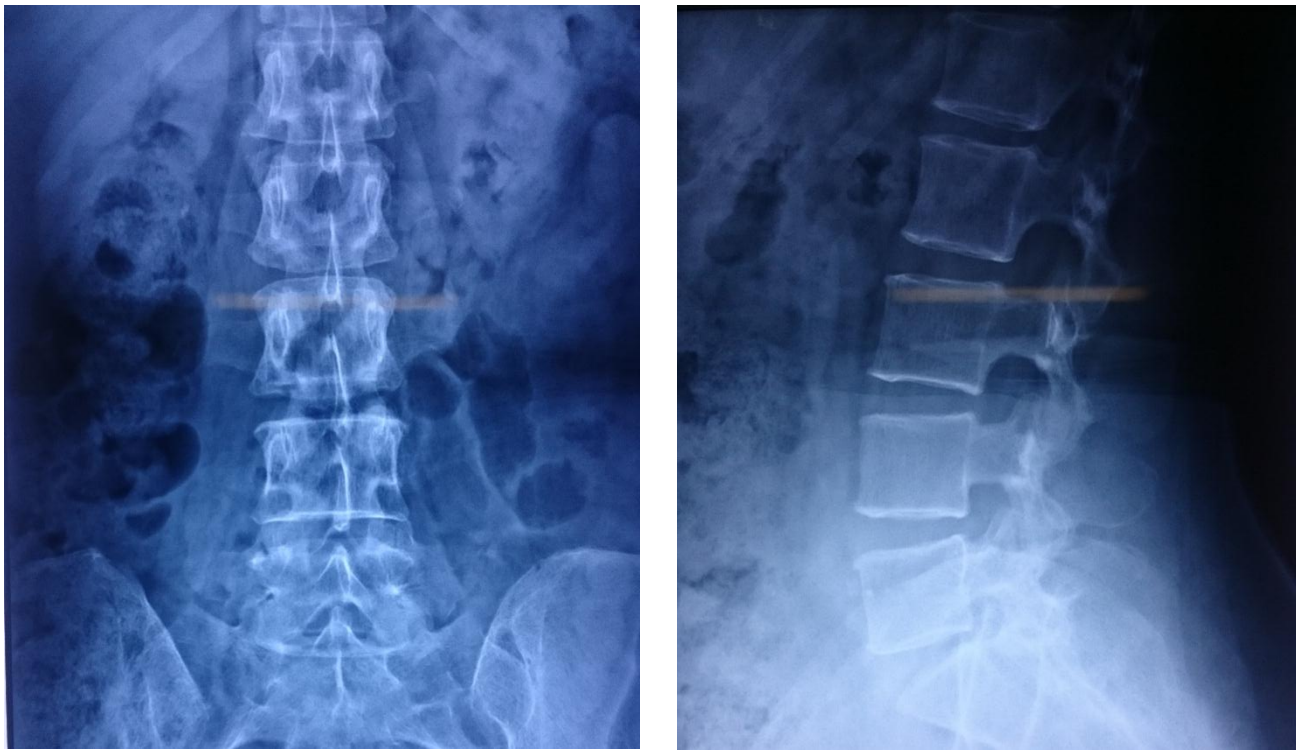


Gráfico 13. Radiografía AP y lateral de columna lumbar, Abril 2016

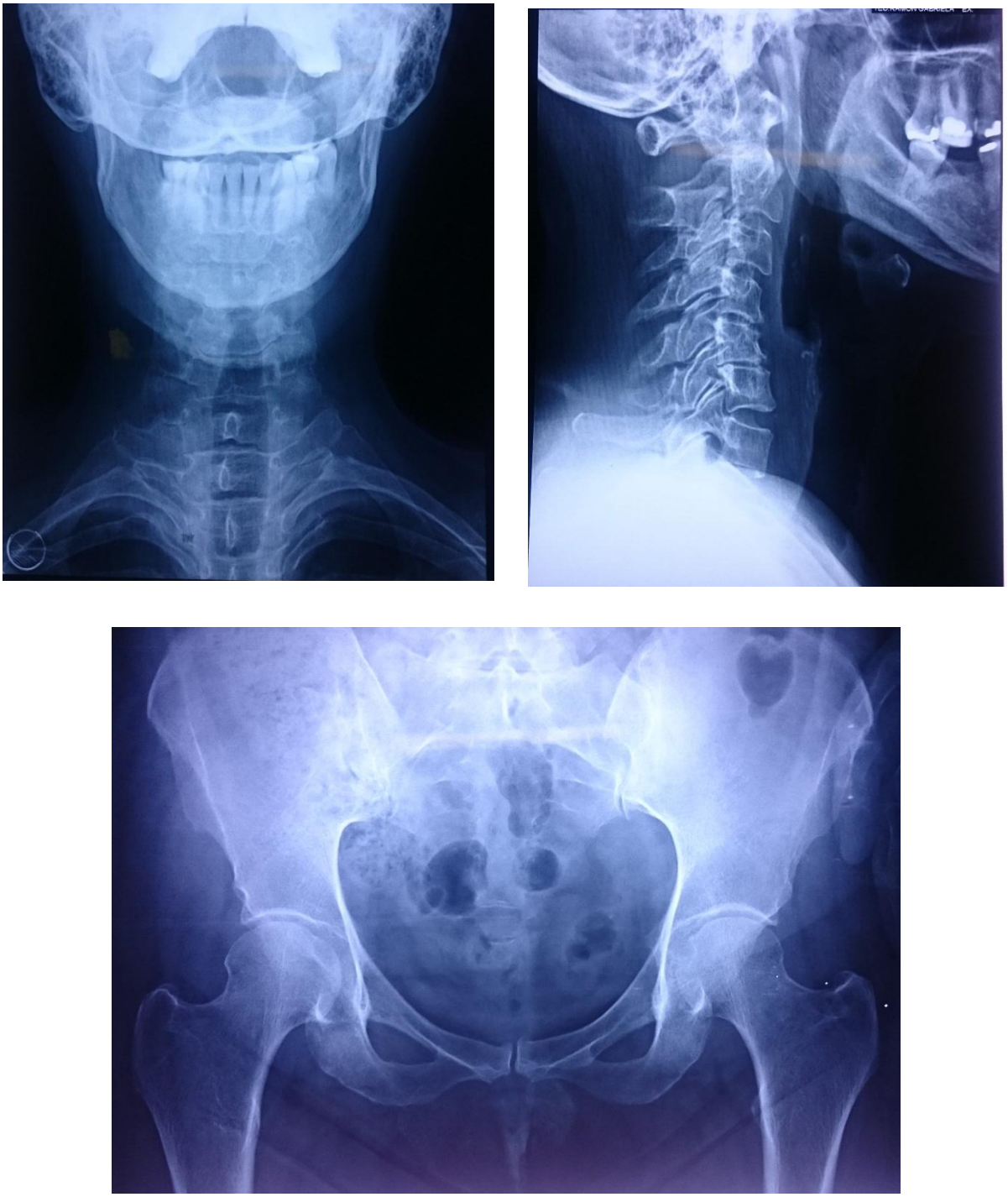
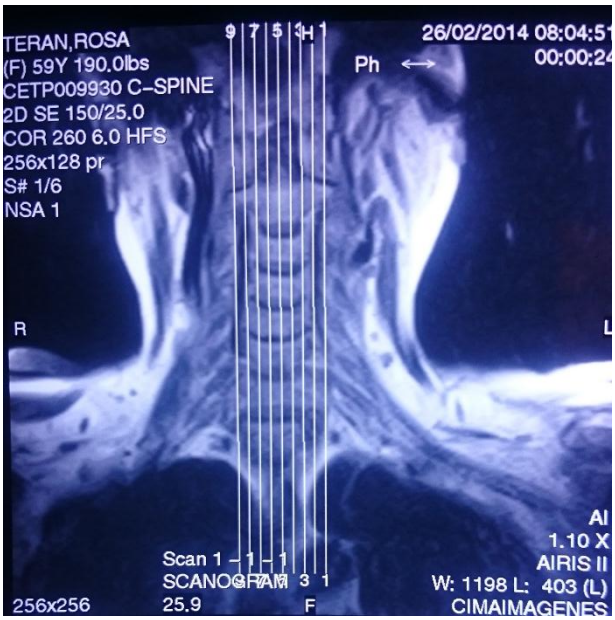
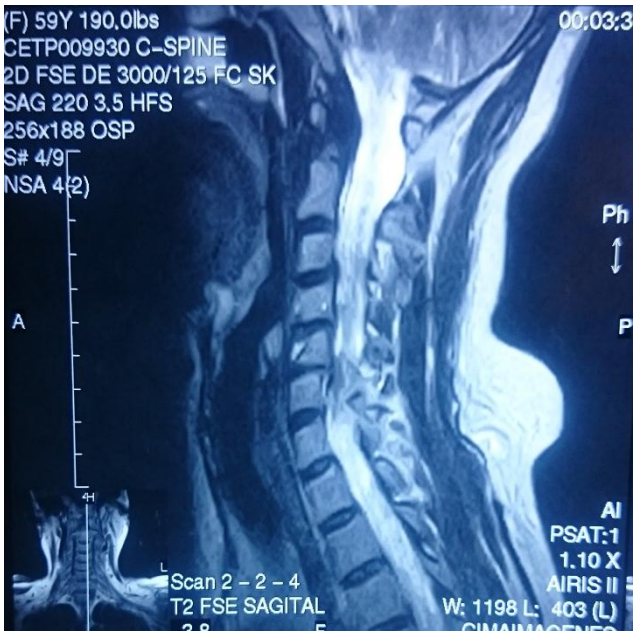


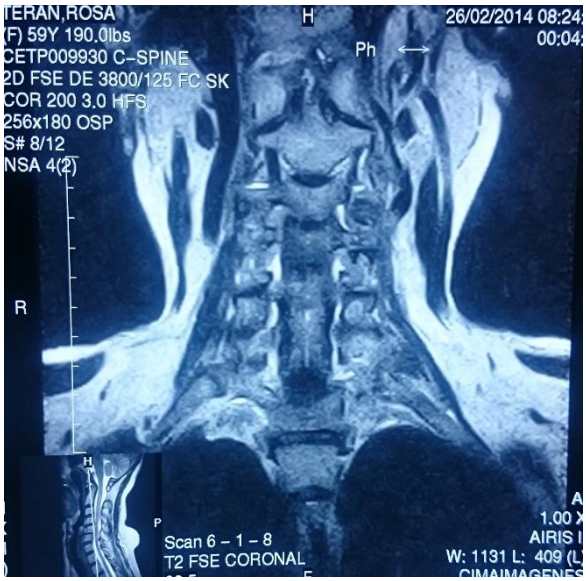
Gráfico 15. Radiografía AP de pelvis, Abril 2016

Gráfico 16. Radiografía AP de pies, Abril 2016





2D FSE DE 3000/125 FC SK
TRS 200x140 3.0 HFS
256x116 OSP
S# 10/15
NSA 4(2)
C5–C6
R
2D 5 – 2 – 10
Sys2DCard
–2.7
P
CIMAIMAGENES


TERAN,ROSA
(F) 59Y 190.0lbs
CETP009930 C–SPINE
2D FSE DE 3800/125 FC SK
COR 200 3.0 HFS
256x180 OSP
S# 8/12
NSA 4(2)
H
Ph
R
Scan 6 – 1 – 8
T2 FSE CORONAL
W: 1131 L: 409

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Lipsky; Harrison Principios de Medicina Interna; Mc Graw Hill. 15ª edición.

2.- D. L. Scott, F. Wolfe, T.W. Huizinga, Artritis reumatoide, Lancet, Edición 2010, pg. 1094- 1108.

3.- J. Tornero Molina, R. Sanmartí Sala, V. Rodríguez Valverde, E. Martín Mola , J.L. Marenco de la Fuente , Álvaro González; Actualización de la declaración de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide, Reumatología Clínica. , Edición 2010, pg. 23-36.

4.- J. S. Smolen, R. Landewe, F.C. Breedveld, M. Buch, G. Burmester, M. Dougados recomendaciones EULAR para el tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos sintéticos y biológicos modificadores de la enfermedad, Actualización de Artritis Reumatoidea, pg. 492-509

5.- I. Peláez - Ballestas, L.H. Sanín, J. Moreno - Montoya, J. Álvarez - Nemegyei, R. Burgos- Vargas, M. Garza- Elizondo, Epidemiología de las enfermedades reumáticas. Reumatología, Edición 2011, pg. 3-8.

6.- Krieckaert Charlotte LM, Willem F. Lems. Productos biológicos y pérdida de hueso. Los avances terapéuticos en musculoesqueléticos. Enfermedades del musculoesquelético. Edición 2012.

7.- J. S. Smolen, p. Emery, R. Fleischmann, R.F. van Vollenhoven, K. Pavelka, P. Durez; El ajuste de la terapia en la artritis reumatoide sobre la base del logro de la actividad de la enfermedad bajo estable con adalimumab más Metrotexate o Metrotexate solo, Edición 2014, pg. . 321-332.

8.- Gómez A; Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide; Revista de Reumatología clínica. Edición 2011; pg.: 533-537

9.- Hernández RDF, Cabiedes J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. Revista de Reumatología clínica, Edición 2010; pg. 173-177.

10. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L; Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. Revista de Reumatología clínica. 2011; pg.:520-524

11.- Rueda GJ, Blanco AR. Tocilizumab en artritis reumatoide. Revista de Reumatología clínica. Edición 2011; pg.: 529-532

12.- Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA; Anticuerpos antinucleares. Revista de Reumatología clínica. Edición 2010; pg.: 224-230

13.- L. Ventura-Ríos. Bañuelos-Ramírez, M.C. Hernández-Quiroz, M. Robles-San Román.; Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Revista de Reumatología clínica. Edición 2012, N° 8, pg. 189-194

14.- A. H. Van der timón - van Mil, T. Huizinga; La clave para la artritis reumatoide temprana. El enigma de la clasificación comparación con el diagnóstico; El reumatólogo Edición 2010, pg. 20-24

15.- J. S. Smolen, R. Landewe, F.C. Breedveld, M. Buch, G. Burmester, M. Dougados; Recomendaciones EULAR para el tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos sintéticos y biológicos modificadores de la enfermedad; actualización Ann Rheum Dis. , Edición 2014, pg. 492-509

16.- D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D.T . Felson; Reumatoide artritis criterios de clasificación: Un Colegio Americano de Reumatología iniciativa de colaboración / Liga Europea Contra el Reumatismo; Ann Rheum Dis; Edición 2010, pg. 1580-1588

17.- Feitsma AL, Van der Vort EIH , Franken KLMC, El Bannoudi H , Elferink BG, Drijfhout JW ; Identificación de péptidos citrulinados vimentina como epítopos de células T en pacientes HLA- DR4 - positivas con reumatoide artritis. Arthritis & Rheumatism 2010; pg.:117-125.

18.- P. H. De Jong, J. M . Brumas , P. J . Barendregt, M. Huisman, D. Van Zeben, P.A. van der Lubbe; La terapia de inducción con una combinación de FAME es mejor que la monoterapia con Metrotexate; Ann Rheum Dis, Edición 2013, pg.: 72-78

19.- Raimon Sanmartí, Susana García-Rodríguez y colaboradores; Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide; Reumatol Clin 2015; Vol. 11 Núm.5.

intramusculares de glucocorticoides en pacientes con poliartritis inflamatoria muy temprano ; Ann Rheum Dis. , Edición 2010, pg. 503-509

LINKOGRAFÍA

1.- Choy, E. comprensión de la dinámica: las vías implicadas en la patogénesis de la artritis reumatoide. Reumatología [Internet]. 2012 [Citado 23 de octubre de 2014]. Disponible en: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/51/suppl_5/ v3.short

2.- Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide 2007 (versión HTML completa) [citado 22 Sep 2009]. Disponible en:http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Menu0_Principal.php

3.- GUIPCAR: Principales fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) 2007 [citado 22 Sep 2009]. Disponible en:http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Tablas/Tabla21.php

4.- Tratar la pérdida de hueso en la artritis reumatoide: sistémico, periarticular y focal. Curr Rheumatol Rep [Intenet]. 2012 [Citado 23 de octubre de 2014].
Disponible en: http://link.springer.com/article/10.1007/s11926-012-0253- # 7 página

CITAS BIBLIOGRÁFICAS - BASE DE DATOS UTA

EBRARY: & Madsen H., M. (02 de 04 de 2011). Ebrary. (I. Nova Science Publishers, Editor) Recuperado el 26 de 02 de 2015, de Artritis Reumatoide: Prevalencia, Factores de Riesgo y Efectos en la Salud.:

http://site.ebrary.com/lib/uta/detail.action?docID=10661721&p00=artritis+reumatoide

EBRARY: Álvarez, L. (2006). El libro de la artritis reumatoide. España: Díaz de Santos. Recuperado el 30 de enero de 2015, disponible en http://site.ebrary.com/lib/utasp/detail.action?docID=10140341

EBRARY: Cajigas, J. y Robles, M. (2011). Manual de reumatología. México: Alfil, S. A. de C. V. Recuperado el 30 de enero de 2015, disponible en http://site.ebrary.com/lib/utasp/detail.action?docID=10625932&p00=artritis+reumato idereumatologia